



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3181582 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/18 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.04.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.01.29
(86)	European Application Nr.	16199344.9
(86)	European Filing Date	2010.11.26
(87)	The European Application's Publication Date	2017.06.21
(30)	Priority	2009.11.26, EP, 09014745 2009.11.26, US, 264696 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(62)	Divided application	EP2504362, 2010.11.26
(73)	Proprietor	InflaRx GmbH, Winzerlaer Strasse 2, 07745 Jena, Tyskland
(72)	Inventor	GUO, Renfeng, 821 Gallery Ln., Ann Arbor, MI Michigan 48103, USA RIEDEMANN, Niels Christoph, Über den Teufelslöchern 7, 07749 Jena, Tyskland YAN, Li, c/o Beijing Mabworks Biotech Co., Ltd. Building No.3, Huilongsen Science Park, 14 Kechuang Street, 1 Jinghai Road, Ciqu Town, Tongzhou District, Beijing, Beijing Beijing, Kina BEIFEN, Shen, c/o Beijing Mabworks Biotech Co., Ltd. Building No.3, Huilongsen Science Park, 14 Kechuang Street, 1 Jinghai Road, Ciqu Town, Tongzhou District, Beijing, Beijing Beijing, Kina
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTI-C5A BINDING MOIETIES WITH HIGH BLOCKING ACTIVITY
(56)	References Cited:	WO-A1-01/15731 EP-A2- 1 878 441 ABCAM: "C5 / C5a antibody [557] (ab11876) datasheet", INTERNET CITATION, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 1-3, XP002485338, Retrieved from the Internet: URL: http://www.abcam.com/index.html?datasheet=11876 [retrieved on 2008-01-01] MOLLNES T E ET AL: "Strategies of therapeutic complement inhibition", MOLECULAR IMMUNOLOGY, PERGAMON, GB, vol. 43, no. 1-2, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 107- 121, XP025037100, ISSN: 0161-5890 [retrieved on 2006-01-01] AMES R S ET AL: "Isolation of neutralizing anti-C5a monoclonal antibodies from a filamentous

phage monovalent Fab display library", JOURNAL OF IMMUNOLOGY, AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 152, no. 9, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 4572-4581, XP002088283, ISSN: 0022-1767

CZERMAK B ET AL: "Protective effects of C5a blockade in sepsis", NATURE MEDICINE, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 5, no. 7, 1 July 1999 (1999-07-01), pages 788-792, XP002152695, ISSN: 1078-8956

LARRICK J W ET AL: "CHARACTERIZATION OF MURINE MONOCLONAL ANTIBODIES THAT RECOGNIZE NEUTRALIZING EPITOPES ON HUMAN C5A", INFECTION AND IMMUNITY, vol. 55, no. 8, 1987, pages 1867-1872, XP002570405, ISSN: 0019-9567

EMBER JULIA A ET AL: "Induction of interleukin-8 synthesis from monocytes by human C5a anaphylatoxin", AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY, vol. 144, no. 2, 1994, pages 393-403, XP002570406, ISSN: 0002-9440

JOHNSON R J ET AL: "IDENTIFICATION OF AN ANTIGENIC EPITOPE AND RECEPTOR BINDING DOMAIN OF HUMAN C5A", JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 138, no. 11, 1987, pages 3856-3862, XP002570404, ISSN: 0022-1767

KOLA A ET AL: "Epitope mapping of a C5a neutralizing mAb using a combined approach of phage display, synthetic peptides and site-directed mutagenesis", IMMUNOTECHNOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV, NL, vol. 2, no. 2, 1 June 1996 (1996-06-01), pages 115-126, XP004052676, ISSN: 1380-2933

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. C5a-antistoff eller et antigenbindende fragment derav, omfattende et sett av tungkjede-CDR3-, tungkjede-CDR2- og tungkjede-CDR1-sekvenser og et sett av lettkjede-CDR3-,
5 lettkjede-CDR2- og lettkjede-CDR1-sekvenser valgt fra ett av følgende sett:
 - (i) tungkjede-CDR3-sekvens ifølge SEQ ID NO: 6, en tungkjede-CDR2-sekvens ifølge SEQ ID NO: 10, og en tungkjede-CDR1-sekvens ifølge SEQ ID NO: 14; og en lettkjede-CDR3-sekvens ifølge SEQ ID NO: 8, en lettkjede-CDR2-sekvens ifølge SEQ ID NO: 12 og en lettkjede-CDR1-sekvens ifølge SEQ ID NO: 16; eller
10 (ii) tungkjede-CDR3-sekvens ifølge SEQ ID NO: 7, en tungkjede-CDR2-sekvens ifølge SEQ ID NO: 11, og en tungkjede-CDR1-sekvens ifølge SEQ ID NO: 15 og en lettkjede-CDR3-sekvens ifølge SEQ ID NO: 9, en lettkjede-CDR2-sekvens ifølge SEQ ID NO: 12 og en lettkjede-CDR1-sekvens ifølge SEQ ID NO: 17;
hvor antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav har en bindingskonstant til
15 C5a med en K_d -verdi på 10 nM eller mindre.
2. C5a-antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav ifølge krav 1, som har en bindingskonstant til C5a med en K_d -verdi på 5 nM eller mindre.
- 20 3. C5a-antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, hvor ett antistoff eller antigenbindende fragment derav utviser minst 85 % blokkerende aktivitet for biologiske effekter induisert av ett molekyl C5a.
4. C5a-antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av
25 kravene 1 til 3,
 - hvor antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav ikke inhiberer CH50-aktivitet i humant plasma; og/eller
 - hvor antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav er i stand til å redusere *E. coli*-indusert IL-8-produksjon i humant fullblod.
- 30 5. C5a-antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor antistoffet eller ett antigenbindende fragment derav binder seg til en konformasjonsepitop dannet av aminosyresekvenser NDETCEQRA (SEQ ID NO: 2) og SHKDMQL (SEQ ID NO: 3) av C5a, hvor antistoffet eller det antigenbindende fragmentet

derav binder seg til minst én aminosyre i aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 2 og til minst én aminosyre i aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 3;

6. C5a-antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav ifølge krav 5, hvori
 - 5 - antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav binder seg til minst én aminosyre av en aminosyresekvens ifølge DETCEQR (SEQ ID NO: 4); og/eller
 - antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav binder seg til minst én aminosyre av en aminosyresekvens ifølge HKDMQ (SEQ ID NO: 5), fortrinnsvis KDM.
- 10 7. C5a-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori antistoffet velges fra gruppen som består av monoklonale antistoffer, kimære antistoffer og humaniserte antistoffer.
8. Det C5a-antigenbindende fragmentet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori fragmentet velges fra gruppen som består av Fab-fragmenter, Fab'-fragmenter, F(ab')2-
15 fragmenter, Fd-fragmenter, Fv-fragmenter, disulfidbundne Fvs (dsFv), og enkeltkjede Fv (scFv) antistoffer.
9. Farmasøytisk sammensetning omfattende C5a-antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 og videre omfattende én eller
20 flere farmasøytisk akseptable bærere, fortynningsmidler, hjelpestoffer, fyllstoffer, bindemidler, smøremidler, glidemidler, desintegreringsmidler, adsorbenter og/eller konserveringsmidler.
10. Anvendelse av et C5a-antistoff eller et antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for forebygging
25 og/eller behandling av forskjellige sykdommer som involverer akutt betennelse, så som systemisk inflammatorisk responssyndrom (SIRS) , sepsis, alvorlig sepsis, septisk sjokk, iskemi/reperfusjonsrelaterte skader så som iskemisk hjertesykdom, akutt lungeskade, lungebetennelse, akutt og kronisk transplantatavstøtning hos transplanterte pasienter, transplantat-mot-vert reaksjoner, så vel som sykdommer som involverer kroniske typer
30 betennelser, så som glomerulære nyresykdommer så som glomerulonefritt og andre enheter av nyresvikt, revmatoid artritt og lignende autoimmune sykdommer så som Bechterews sykdom, lupus-type sykdommer, inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, tumorvekst eller kreft i faste organer.