



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3313879 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.03.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.01.05
(86)	European Application Nr.	16733386.3
(86)	European Filing Date	2016.06.22
(87)	The European Application's Publication Date	2018.05.02
(30)	Priority	2015.06.24, EP, 15173508 2015.07.09, EP, 15176084
(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
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Sveits
(72)	Inventor	DENGL, Stefan, Nelkenweg, 82538 Geretsried, Tyskland GEORGES, Guy, Am Berggraben 11, 82392 Habach, Tyskland GOEPFERT, Ulrich, Reindl 10b, 82377 Penzberg, Tyskland NIEWOEHNER, Jens, Leuthener Str. 21A, 81476 Muenchen, Tyskland SCHLOTHAUER, Tilman, Sommerstr. 3a, 82377 Penzberg, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTI-TRANSFERRIN RECEPTOR ANTIBODIES WITH TAILORED AFFINITY
(56)	References Cited:	WO-A1-93/10819 FR-A1- 2 953 841 EP-A1- 2 708 560 US-A1- 2009 162 359 WO-A2-2014/189973 YU Y JOY ET AL: "Boosting brain uptake of a therapeutic antibody by reducing its affinity for a transcytosis target", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, AAAS - AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, US, vol. 3, no. 84 84ra44, 25 May 2011 (2011-05-25), pages 1-8, XP008148394, ISSN: 1946-6242, DOI: 10.1126/SCITRANSLMED.3002230 RIDGWAY J B B ET AL: "'Knobs-into-holes' engineering of antibody CH3 domains for heavy chain heterodimerization", PROTEIN ENGINEERING, OXFORD UNIVERSITY PRESS, SURREY, GB, vol. 9, no. 7, 1 July 1996 (1996-07-01), pages 617-621, XP002610995, ISSN: 0269-2139, DOI: 10.1093/PROTEIN/9.7.617

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.** Humanisert antistoff som spesifikt binder til human transferrinreseptor, hvor antistoffet omfatter et variabelt tungkjededomene ifølge SEQ ID NO: 24 og et variabelt lettkjededomene ifølge SEQ ID NO: 37.
- 2.** Det humaniserte antistoffet ifølge krav 1, hvor det humaniserte antistoffet er effektorfunksjonsstomt.
- 3.** Det humaniserte antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, hvor det humaniserte antistoffet er et multispesifikt antistoff som har minst én bindingsspesifisitet for den humane transferrinreseptoren og minst én bindingsspesifisitet for et terapeutisk mål.
- 4.** Det humaniserte antistoffet ifølge krav 3, hvor det humaniserte antistoffet omfatter et første antigenbindingssete som binder den humane transferrinreseptoren og et andre antigenbindingssete som binder et hjerneantigen.
- 5.** Det humaniserte antistoffet ifølge krav 4, hvor hjerneantigenet er valgt fra gruppen som består av Abeta, epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR), human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2), alfa-synuklein, CD20, amyloidforløperprotein (APP) og glukocerebrosidase.
- 6.** Det humaniserte antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 5, hvor det multispesifikke antistoffet binder både
 - i) den humane transferrinreseptoren og Abeta, eller
 - ii) den humane transferrinreseptoren og CD20, eller
 - iii) den humane transferrinreseptoren og alfa-synuklein, eller
 - iv) den humane transferrinreseptoren og fosfo-tau, eller
 - v) den humane transferrinreseptoren og glukocerebrosidase.
- 7.** Det humaniserte antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor det humaniserte antistoffet er et bispesifikt antistoff som omfatter
 - i) et første bindingssete som omfatter et variabelt tungkjededomene ifølge SEQ ID NO: 24, og et variabelt lettkjededomene ifølge SEQ ID NO: 37, og
 - ii) et andre bindingssete valgt fra
 - a) et variabelt tungkjededomene ifølge SEQ ID NO: 81, og et variabelt lettkjededomene ifølge SEQ ID NO: 82, eller

- b) et variabelt tungkjededomene ifølge SEQ ID NO: 83, og et variabelt lettkjededomene ifølge SEQ ID NO: 84, eller
- c) et variabelt tungkjededomene ifølge SEQ ID NO: 85, og et variabelt lettkjededomene ifølge SEQ ID NO: 86, eller
- d) et variabelt tungkjededomene ifølge SEQ ID NO: 87, og et variabelt lettkjededomene ifølge SEQ ID NO: 88, eller
- e) et variabelt tungkjededomene ifølge SEQ ID NO: 91, og et variabelt lettkjededomene ifølge SEQ ID NO: 92, eller
- f) et variabelt tungkjededomene ifølge SEQ ID NO: 89, og et variabelt lettkjededomene ifølge SEQ ID NO: 90, eller
- g) et variabelt tungkjededomene ifølge SEQ ID NO: 93, og et variabelt lettkjededomene ifølge SEQ ID NO: 94, eller
- h) et variabelt tungkjededomene ifølge SEQ ID NO: 79, og et variabelt lettkjededomene ifølge SEQ ID NO: 80.

8. Det humaniserte antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor det humaniserte antistoffet er

- a) et antistoff med full lengde fra den humane underklassen IgG1, eller
- b) et antistoff med full lengde fra den humane underklassen IgG4, eller
- c) et antistoff med full lengde fra den humane underklassen IgG1, med mutasjonene L234A, L235A og P329G,
- d) et antistoff med full lengde fra den humane underklassen IgG4, med mutasjonene S228P, L235E og eventuelt P329G,
- e) et antistoff med full lengde fra den humane underklassen IgG1, med mutasjonene L234A, L235A og P329G i begge tungkjeder og mutasjonene T366W og S354C i én tungkjede, og mutasjonene T366S, L368A, Y407V og Y349C i den respektive andre tungkjeden, eller
- f) et antistoff med full lengde fra den humane underklassen IgG4, med mutasjonene S228P, L235E og eventuelt P329G i begge tungkjeder og mutasjonene T366W og S354C i én tungkjede, og mutasjonene T366S, L368A, Y407V og Y349C i den respektive andre tungkjeden.

9. Det humaniserte antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor det humaniserte antistoffet omfatter

- i) en homodimer Fc-region fra den humane IgG1-underklassen, eventuelt med mutasjonene P329G, L234A og L235A, eller

- ii) en homodimer Fc-region fra den humane IgG4-underklassen, eventuelt med mutasjonene P329G, S228P og L235E, eller
- iii) en heterodimer Fc-region, hvor
 - a) ett Fc-regionpolypeptid omfatter mutasjonen T366W, og det andre Fc-regionpolypeptidet omfatter mutasjonene T366S, L368A og Y407V, eller
 - b) ett Fc-regionpolypeptid omfatter mutasjonene T366W og Y349C, og det andre Fc-regionpolypeptidet omfatter mutasjonene T366S, L368A, Y407V og S354C, eller
 - c) ett Fc-regionpolypeptid omfatter mutasjonene T366W og S354C, og det andre Fc-regionpolypeptidet omfatter mutasjonene T366S, L368A, Y407V og Y349C,eller
- iv) en heterodimer Fc-region fra den humane IgG4-underklassen, hvor begge Fc-regionpolypeptidene omfatter mutasjonene P329G, L234A og L235A og
 - a) ett Fc-regionpolypeptid omfatter mutasjonen T366W, og det andre Fc-regionpolypeptidet omfatter mutasjonene T366S, L368A og Y407V, eller
 - b) ett Fc-regionpolypeptid omfatter mutasjonene T366W og Y349C, og det andre Fc-regionpolypeptidet omfatter mutasjonene T366S, L368A, Y407V og S354C, eller
 - c) ett Fc-regionpolypeptid omfatter mutasjonene T366W og S354C, og det andre Fc-regionpolypeptidet omfatter mutasjonene T366S, L368A, Y407V og Y349C,eller
- v) en heterodimer Fc-region fra den humane IgG4-underklassen, hvor begge Fc-regionpolypeptidene omfatter mutasjonene P329G, S228P og L235E og
 - a) ett Fc-regionpolypeptid omfatter mutasjonen T366W, og det andre Fc-regionpolypeptidet omfatter mutasjonene T366S, L368A og Y407V, eller
 - b) ett Fc-regionpolypeptid omfatter mutasjonene T366W og Y349C, og det andre Fc-regionpolypeptidet omfatter mutasjonene T366S, L368A, Y407V og S354C, eller
 - c) ett Fc-regionpolypeptid omfatter mutasjonene T366W og S354C, og det andre Fc-regionpolypeptidet omfatter mutasjonene T366S, L368A,

Y407V og Y349C.

- 10.** Farmasøytisk formulering som omfatter et humanisert antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, og en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 11.** Humanisert antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, for anvendelse som et medikament.
- 12.** Humanisert antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 9, for anvendelse i behandlingen av en nevrologisk lidelse.
- 13.** Det humaniserte antistoffet for anvendelse ifølge krav 12, hvor den nevrologiske lidelsen er valgt fra gruppen som består av en nevropatisk lidelse, en nevrodegenerativ sykdom, kreft, en okulær sykdomslidelse, en anfallslidelse, en lysosomal lagringssykdom, amyloidose, en virussykdom eller mikrobiell sykdom, iskemi, en adferdsforstyrrelse og CNS-inflammasjon.