



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3347377 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/24 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.07.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.02.17
(86)	European Application Nr.	16766396.2
(86)	European Filing Date	2016.09.07
(87)	The European Application's Publication Date	2018.07.18
(30)	Priority	2015.09.09, US, 201562216050 P 2016.05.27, US, 201662342511 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Sveits
(72)	Inventor	RONDEAU, Jean-Michel Rene, Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel, Sveits EDWARDS, Matthew John, 19 Millais, HorshamSussex RH13 6BS, Storbritannia MILLER, Danforth, Novartis Pharmaceuticals Corporation150 Industrial Road, San Carlos, California 94070, USA HUANG, Daniel, Novartis Pharmaceuticals Corporation150 Industrial Road, San Carlos, California 94070, USA HEMMIG, Rene, Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel, Sveits KNOPF, Hans-Peter, Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel, Sveits GUPTA, Kapil, 92 Border Road, Concord, Massachusetts 01742, USA VAN HEEKE, Gino Anselmus, 1 Tudor Drive, Upper Beeding BN44 3HP, Storbritannia HAUBST, Nicole, MorphoSys AGSammelweisstr. 7, 82152 Planegg, Tyskland ANDLAUER, Barbara, MorphoSys AGSammelweisstr. 7, 82152 Planegg, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **THYMIC STROMAL LYMPHOPOIETIN (TSLP)-BINDING ANTIBODIES AND METHODS OF USING THE ANTIBODIES**

(56) References
Cited: EP-A2- 1 797 902

WO-A1-2007/096149

WO-A2-2007/112146

US-A1- 2006 039 910

WO-A1-2011/056772

EDWARDS M J: "Therapy directed against thymic stromal lymphopoietin", DRUG NEWS AND PERSPECTIVES, PROUS SCIENCE, ES, vol. 21, no. 6, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 312-316, XP001539393, ISSN: 0214-0934, DOI: 10.1358/DNP.2008.21.6.1246830

GAUVREAU GAIL M ET AL: "Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, THE - NEJM, MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, US, vol. 370, no. 22, 24 May 2014 (2014-05-24) , pages 2102-2110, XP009189903, ISSN: 1533-4406

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. Antistoffragment som spesifikt binder humant tymisk stromalt lymfopoietin (TSLP) valgt
5 fra en hvilken som helst av de følgende:

a) et antistoffragment som omfatter:

- en tungkjedekomplementaritetsbestemmende region 1 (HCDR1) omfattende
aminoesyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 4;
- en tungkjedekomplementaritetsbestemmende region 2 (HCDR2) omfattende
10 aminoesyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 2;
- en tungkjedekomplementaritetsbestemmende region 3 (HCDR3) omfattende
aminoesyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 3;
- en lett kjedekomplementaritetsbestemmende region 1 (LCDR1) omfattende
aminoesyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 11;
- 15 en lett kjedekomplementaritetsbestemmende region 2 (LCDR2) omfattende
aminoesyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 12; og
- en lett kjedekomplementaritetsbestemmende region 3 (LCDR3) omfattende
aminoesyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 13,
hvor i HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 og LCDR3H er definert ifølge
20 Kabat-nummereringsskjemaet,
og hvor i antistoffragmentet er et Fab;

b) et antistoffragment som omfatter:

- en HCDR1 omfattende aminoesyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 5;
- en HCDR2 omfattende aminoesyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 6;
- 25 en HCDR3 omfattende aminoesyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 3;
- en LCDR1 omfattende aminoesyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 14;
- en LCDR2 omfattende aminoesyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 15; og
- en LCDR3 omfattende aminoesyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 16;
- hvor i HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 og LCDR3 er definert ifølge
30 Chothia-nummereringsskjemaet,
og hvor i antistoffragmentet er et Fab;

c) et antistoffragment som omfatter

- en HCDR1 omfattende aminoesyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 1;
- en HCDR2 omfattende aminoesyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 2;

- en HCDR3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 3;
en LCDR1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 11;
en LCDR2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 12; og
en LCDR3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 13,
5 hvori HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 og LCDR3 er definert ifølge
kombinasjonen av Chothia- og Kabat-nummereringsskjemaene;
og hvori antistofffragmentet er et Fab.
2. Antistofffragmentet ifølge krav 1 som omfatter en tungkjedevariabel region omfattende
10 aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 7, og en lettkjedevariabel region omfattende
aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 17.
3. Antistofffragmentet ifølge krav 1 som omfatter en tungkjede omfattende
aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 22, og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen
15 ifølge SEQ ID NO: 25.
4. Antistofffragmentet ifølge krav 1 som omfatter en tungkjede omfattende
aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 9, og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen
ifølge SEQ ID NO: 19.
20
5. Antistofffragmentet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori Fab-et er et humant
Fab.
6. Antistofffragmentet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5, hvori molekylet binder
25 humant TSLP med en dissosiasjonskonstant (K_D) på mindre enn 100 pM.
7. Antistofffragmentet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, hvori molekylet binder
humant TSLP med en dissosiasjonskonstant (K_D) på mindre enn 10 pM.
8. Farmasøytisk sammensetning omfattende antistofffragmentet ifølge et hvilket som helst av
30 kravene 1–7 og minst ett farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.
9. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 8, hvori antistofffragmentet er ca. 5 % til
ca. 95 %, eller ca. 10 % til ca. 90 %, eller ca. 15 % til ca. 85 %, eller ca. 20 % til ca. 80 %, eller

eller ca. 25 % til ca. 75 %, eller ca. 30 % til ca. 70 %, eller ca. 40 % til ca. 60 %, eller ca. 40–50 % (vekt/vekt) av sammensetningen.

10. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 8 eller krav 9, hvori sammensetningen
5 omfatter et skalldannende middel.

11. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10, hvori det skalldannende midlet er
trileucin eller leucin.

10 12. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 11, hvori
sammensetningen omfatter minst ett glassdannende hjelpestoff.

13. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 12, hvori det minst ene glassdannende
hjelpestoffet er valgt fra histidin, trehalose, mannitol, sukrose, natriumcitrat eller en blanding
15 av trehalose og mannitol.

14. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 13, hvori
sammensetningen omfatter en buffer.

20 15. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 14, hvori bufferen er valgt fra en
histidin-, glysin-, acetat- eller fosfatbuffer.

16. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 14 eller 15, hvori bufferen er ca. 5–13
% av sammensetningen.

25 17. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 16, hvori
sammensetningen formuleres som en tørrpulverformulering.

18. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 17, hvori sammensetningen formuleres
30 som en tørrpulverformulering egnet for inhalering.

19. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 18, hvori
sammensetningen omfatter: sprøytetørkede partikler omfattende et skall og en kjerne, hvori
skallet omfatter trileucin eller leucin og kjernen omfatter:

- i) antistofffragmentet, trehalose, mannitol og en buffer; eller
- ii) antistofffragmentet, trehalose, buffer og HCl.

20. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 19, hvori bufferen er valgt fra en
5 histidin-, glysin-, acetat- eller fosfatbuffer.

21. Farmasøytisk sammensetning omfattende sprøytetørkede partikler omfattende:

- i) en kjerne omfattende trehalose, mannitol, histidin og et TSLP-bindende antistofffragment, eller en kjerne omfattende trehalose, histidin, HCl, og et TSLP-bindende antistofffragment,
10 hvori det TSLP-bindende antistofffragmentet er et antistoff-Fab-fragment omfattende:
 - a) en HCDR1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 4;
en HCDR2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 2;
en HCDR3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 3;
en LCDR1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 11;
15 en LCDR2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 12; og
en LCDR3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 13;
hvor HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 og LCDR3H er definert ifølge Kabat-nummereringsskjemaet,
eller
20 b) en HCDR1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 5;
en HCDR2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 6;
en HCDR3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 3;
en LCDR1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 14;
en LCDR2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 15; og
25 en LCDR3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 16;
hvor HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 og LCDR3 er definert ifølge Chothia-nummereringsskjemaet eller
c) en HCDR1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 1;
en HCDR2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 2;
30 en HCDR3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 3;
en LCDR1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 11;
en LCDR2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 12; og
en LCDR3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 13;

hvor HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 og LCDR3 er definert ifølge kombinasjonen av Chothia- og Kabat-nummereringsskjemaene;

og

ii) et skall omfattende trileucin eller leucin.

5

22. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 21, omfattende:

a) 40 % (vekt/vekt) TSLP-bindende antistofffragment, 25 % (vekt/vekt) trileucin, 30 % (vekt/vekt) kombinert vekt av trehalose og mannitol, og 5 % (vekt/vekt) histidin;

b) 50 % (vekt/vekt) TSLP-bindende antistofffragment, 15 % (vekt/vekt) trileucin, 2,6 % (vekt/vekt) HCl, 5,6 % (vekt/vekt) histidin og 26,8 % (vekt/vekt) kombinert vekt av trehalose og en base; eller

c) 50 % (vekt/vekt) TSLP-bindende antistofffragment, 15 % (vekt/vekt) trileucin, 19,4 % (vekt/vekt) trehalose, 13,04 % (vekt/vekt) histidin og 2,56 % (vekt/vekt) HCl.

23. Sett omfattende antistofffragmentet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 22, og en anordning for å levere antistofffragmentet eller farmasøytisk sammensetning til et individ.

24. Sett ifølge krav 23, hvor anordningen leverer antistofffragmentet eller den farmasøytiske sammensetningen i en forstøvet form.

25. Sett ifølge krav 24, hvor anordningen er en tørrpulverinhalator.

26. Antistofffragmentet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 8–22 for anvendelse som et medikament.

27. Antistofffragmentet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 eller farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 22 for anvendelse i behandling av astma, kronisk obstruktiv lungesykdom, allergisk rhinitt, allergisk rhinosinusitt, allergisk konjunktivitt, eosinofil øsofagitt eller atopisk dermatitt.

28. Antistoffragmentet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 eller farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 22 for anvendelse i behandling av astma.
- 5 29. Antistoffragmentet eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 26 til 28, hvori antistoffragmentet formuleres som en tørrpulverformulering egnet for inhalering.
30. Antistoffragmentet eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et
10 hvilket som helst av kravene 26 til 29, hvori antistoffragmentet skal administreres til individet oralt eller intranasalt.
31. Antistoffragmentet eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et
15 hvilket som helst av kravene 26 til 30, hvori antistoffragmentet skal administreres til individet i en forstøvet form.
32. Antistoffragmentet eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et
hvilket som helst av kravene 26 til 31, hvori antistoffragmentet skal administreres til
individet med en tørrpulverinhalator.
20
33. Antistoffragmentet eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et
hvilket som helst av kravene 26 til 32, hvori individet er et menneske.
34. Antistoffragmentet eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et
25 hvilket som helst av kravene 26 til 33, hvori et andre middel skal ytterligere administreres til individet, eventuelt hvori det andre midlet velges fra gruppen som består av kortikosteroider, bronkodilatorer, antihistaminer, antileukotriener og PDE-4-inhibitorer.
35. Nukleinsyre som koder for antistoffragmentet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–
30 7.
36. Nukleinsyren følge krav 35, omfattende:
- a) SEQ ID NO: 21;
 - b) SEQ ID NO: 24;

c) SEQ ID NO: 23; eller

d) SEQ ID NO: 26.

37. Vektor omfattende nukleinsyren følge et hvilket som helst av kravene 35 eller 36.

5

38. Vertscelle omfattende nukleinsyren ifølge krav 35 eller 36 eller vektoren ifølge krav 37.

39. Fremgangsmåte for fremstilling av antistofffragmentet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, fremgangsmåten omfattende:

10 å dyrke en vertscelle som uttrykker en nukleinsyre som koder for antistofffragmentet; og
 å samle inn antistofffragmentet fra kulturmediet.

40. Fremgangsmåte for fremstilling av en tørrpulverformulering omfattende antistofffragmentet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, fremgangsmåten omfattende:

15 (a) å tilveiebringe en vandig løsning omfattende antistofffragmentet ifølge et hvilket som
 helst av kravene 1–7, trileucin eller leucin, et glassdannende hjelpestoff og en buffer;
 (b) å sprøytetørke den vandige løsningen i trinn (a) ved en temperatur mellom ca. 120 °C til
 ca. 200 °C (innløp) område og 55 °C til ca. 75 °C (utløp) område for å fremstille
 tørrpulverpartikler; og

20 (c) å samle inn tørrpulverpartiklene.

41. Fremgangsmåten ifølge krav 40, hvori bufferen er valgt fra en histidin-, glysin-, acetat- eller fosfatbuffer.

25 42. Fremgangsmåten ifølge krav 40 eller 41, hvori det glassdannende hjelpestoffet er valgt fra histidin, histidin HCl, trehalose, mannitol, sukrose eller natriumcitrat eller en blanding av trehalose og mannitol.

30 43. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 8, hvori masseforholdet mellom
 hjelpestoffet:antistofffragmentet er større enn 0,5.