



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3365366 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/46 (2006.01)
A61K 39/42 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 31/18 (2006.01)
C07K 16/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.10.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.07.14
(86)	European Application Nr.	16794472.7
(86)	European Filing Date	2016.10.24
(87)	The European Application's Publication Date	2018.08.29
(30)	Priority	2016.02.24, EP, 16305211 2015.10.25, US, 201562246113 P 2016.04.13, US, 201662322029 P 2016.05.03, US, 201662331169 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	SANOFI, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike THE USA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institutes of Health 6011 Executive Boulevard, Suite 325, Rockville, MD 20852, USA
(72)	Inventor	YANG, Zhi-Yong, c/o Sanofi55 Corporate DriveMail Code: 55A-505A, Bridgewater, NJ 08807, USA NABEL, Gary, J., c/o Sanofi55 Corporate DriveMail Code: 55A-505A, Bridgewater, NJ 08807, USA XU, Ling, c/o Sanofi55 Corporate DriveMail Code: 55A-505A, Bridgewater, NJ 08807, USA WEI, Ronnie, c/o Sanofi55 Corporate DriveMail Code: 55A-505A, Bridgewater, NJ 08807, USA

QIU, Huawei, c/o Sanofi55 Corporate DriveMail Code: 55A-505A, Bridgewater, NJ
 08807, USA
 BENINGA, Jochen, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt Am
 Main, Tyskland
 KRUIP, Jochen, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt Am Main,
 Tyskland
 RAO, Ercole, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt Am Main,
 Tyskland
 LEUSCHNER, Wulf, Dirk, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt
 Am Main, Tyskland
 BEIL, Christian, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt Am Main,
 Tyskland
 LANGE, Christian, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt Am
 Main, Tyskland
 CONNORS, Mark, c/o National Institutes of Health6011 Executive BoulevardSuite
 325, Rockville, MD 20852, USA
 MASCOLA, John, R., c/o National Institutes of Health6011 Executive
 BoulevardSuite 325, Rockville, MD 20852, USA
 KOUP, Richard, A., c/o National Institutes of Health6011 Executive BoulevardSuite
 325, Rockville, MD 20852, USA
 HUANG, Jinghe, c/o National Institutes of Health6011 Executive BoulevardSuite
 325, Rockville, MD 20852, USA
 DORIA-ROSE, Nicole, A., c/o National Institutes of Health6011 Executive
 BoulevardSuite 325, Rockville, MD 20852, USA
 ZHOU, Tongqing, c/o National Institutes of Health6011 Executive BoulevardSuite
 325, Rockville, MD 20852, USA
 KWONG, Peter, D., c/o National Institutes of Health6011 Executive BoulevardSuite
 325, Rockville, MD 20852, USA
 KWON, Young, Do, c/o National Institutes of Health6011 Executive BoulevardSuite
 325, Rockville, MD 20852, USA
 PEGU, Amarendra, c/o National Institutes of Health6011 Executive BoulevardSuite
 325, Rockville, MD 20852, USA
 ASOKAN, Mangaiarkarasi, c/o National Institutes of Health6011 Executive
 Boulevard, Suite 325, Rockville, MD 20852, USA

(74) Agent or Attorney RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER,
 Storbritannia

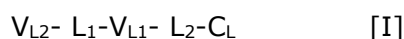
(54) Title **TRISPECIFIC AND/OR TRIVALENT BINDING PROTEINS FOR PREVENTION OR
 TREATMENT OF HIV INFECTION**

(56) References
 Cited: WO-A1-2013/070776
 WO-A1-2013/163427
 WO-A1-2012/158948

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. Bindingsprotein, som omfatter fire polypeptidkjeder som danner tre antigenbindende seter som spesifikt binder ett eller flere HIV-målproteiner, hvor en første polypeptidkjede omfatter en struktur som betegnes av formelen:



og en andre polypeptidkjede omfatter en struktur som betegnes av formelen:



og en tredje polypeptidkjede omfatter en struktur som betegnes av formelen:



og en fjerde polypeptidkjede omfatter en struktur som betegnes av formelen:



hvor:

V_{L1} er et variabelt domene av en første immunglobulin-lettkjede;

V_{L2} er et variabelt domene av en andre immunglobulin-lettkjede;

V_{L3} er et variabelt domene av en tredje immunglobulin-lettkjede;

V_{H1} er et variabelt domene av en første immunglobulin-tungkjede;

V_{H2} er et variabelt domene av en andre immunglobulin-tungkjede;

V_{H3} er et variabelt domene av en tredje immunglobulin-tungkjede;

C_L er et konstant domene av en immunglobulin-lettkjede;

C_{H1} er et konstant domene av en immunglobulin-tungkjede C_{H1} ;

C_{H2} er et konstant domene av en immunglobulin-tungkjede C_{H2} ;

C_{H3} er et konstant domene av en immunglobulin-tungkjede C_{H3} ;

hengsel er en immunglobulin-hengselregion som forbinder domenene C_{H1} og C_{H2} ; og

L_1 , L_2 , L_3 og L_4 er aminosyre-linkere;

og hvor polypeptidet av formel I og polypeptidet av formel II danner et overkrysset lettkjede-tungkjede-par, og

hvor:

(a) V_{L1} omfatter en CDR-L1 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 500, en CDR-L2

som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 501, og en CDR-L3 som omfatter sekvensen av

SEQ ID NO: 274; V_{L2} omfatter en CDR-L1 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 275,

en CDR-L2 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 276, og en CDR-L3 som omfatter

sekvensen av SEQ ID NO: 277; V_{L3} omfatter en CDR-L1 som omfatter sekvensen av SEQ

ID NO: 266, en CDR-L2 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 267, og en CDR-L3 som

omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 268; V_{H1} omfatter en CDR-H1 som omfatter

sekvensen av SEQ ID NO: 254, en CDR-H2 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 255,

og en CDR-H3 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 256; V_{H2} omfatter en CDR-H1

som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 257, en CDR-H2 som omfatter sekvensen av

SEQ ID NO: 258, og en CDR-H3 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 259; og V_{H3} omfatter en CDR-H1 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 248, en CDR-H2 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 497, og en CDR-H3 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 250; eller

- 5 (b) V_{L1} omfatter en CDR-L1 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 500, en CDR-L2 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 501, og en CDR-L3 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 274; V_{L2} omfatter en CDR-L1 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 275, en CDR-L2 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 276, og en CDR-L3 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 277; V_{L3} omfatter en CDR-L1 som omfatter sekvensen av SEQ
10 ID NO: 269, en CDR-L2 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 270, og en CDR-L3 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 271; V_{H1} omfatter en CDR-H1 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 254, en CDR-H2 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 255, og en CDR-H3 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 256; V_{H2} omfatter en CDR-H1 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 257, en CDR-H2 som omfatter sekvensen av
15 SEQ ID NO: 258, og en CDR-H3 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 259; og V_{H3} omfatter en CDR-H1 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 251, en CDR-H2 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 252, og en CDR-H3 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 253; eller

- (c) V_{L1} omfatter en CDR-L1 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 275, en CDR-L2
20 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 276, og en CDR-L3 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 277; V_{L2} omfatter en CDR-L1 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 500, en CDR-L2 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 501, og en CDR-L3 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 274; V_{L3} omfatter en CDR-L1 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 269, en CDR-L2 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 270, og en CDR-L3 som
25 omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 271; V_{H1} omfatter en CDR-H1 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 257, en CDR-H2 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 258, og en CDR-H3 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 259; V_{H2} omfatter en CDR-H1 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 254, en CDR-H2 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 255, og en CDR-H3 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 256; og
30 V_{H3} omfatter en CDR-H1 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 251, en CDR-H2 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 252, og en CDR-H3 som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 253.

2. Bindingsprotein ifølge krav 1, hvor:

- 35 (a) V_{L1} omfatter et variabelt domene av en lettkjede som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 518; V_{L2} omfatter et variabelt domene av en lettkjede som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 519; V_{L3} omfatter et variabelt domene av en lettkjede som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 512; V_{H1} omfatter et variabelt domene av en tungkjede som

omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 504; V_{H2} omfatter et variabelt domene av en tungkjede som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 506; og V_{H3} omfatter et variabelt domene av en tungkjede som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 502; eller

(b) V_{L1} omfatter et variabelt domene av en lettkjede som omfatter sekvensen av SEQ ID

5 NO: 518; V_{L2} omfatter et variabelt domene av en lettkjede som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 519; V_{L3} omfatter et variabelt domene av en lettkjede som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 513; V_{H1} omfatter et variabelt domene av en tungkjede som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 504; V_{H2} omfatter et variabelt domene av en tungkjede som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 506; og V_{H3} omfatter et variabelt
10 domene av en tungkjede som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 503; eller

(c) V_{L1} omfatter et variabelt domene av en lettkjede som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 519; V_{L2} omfatter et variabelt domene av en lettkjede som omfatter sekvensen av

15 SEQ ID NO: 518; V_{L3} omfatter et variabelt domene av en lettkjede som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 513; V_{H1} omfatter et variabelt domene av en tungkjede som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 506; V_{H2} omfatter et variabelt domene av en tungkjede som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 504; og V_{H3} omfatter et variabelt domene av en tungkjede som omfatter sekvensen av SEQ ID NO: 503.

3. Bindingsprotein ifølge krav 1 eller krav 2, hvor:

20 (a) C_{H3} -domenet av den andre polypeptidkjede omfatter aminosyresubstitusjoner på posisjoner som svarer til posisjoner 354 og 366 av humant IgG1 ifølge EU-indeks, hvor aminosyresubstitusjonene er S354C og T366W; og hvor C_{H3} -domenet av den tredje polypeptidkjede omfatter aminosyresubstitusjoner på posisjoner som svarer til posisjoner 349, 366, 368 og 407 av humant IgG1 ifølge EU-indeks, hvor
25 aminosyresubstitusjonene er Y349C, T366S, L368A og Y407V; eller

(b) C_{H3} -domenet av den andre polypeptidkjede omfatter aminosyresubstitusjoner på posisjoner som svarer til posisjoner 349, 366, 368 og 407 av humant IgG1 ifølge EU-indeks, hvor aminosyresubstitusjonene er Y349C, T366W, L368A og Y407V; og hvor C_{H3} -domenet av den tredje polypeptidkjede omfatter aminosyresubstitusjoner på posisjoner
30 som svarer til posisjoner 354 og 366 av humant IgG1 ifølge EU-indeks, hvor aminosyresubstitusjonene er S354C og T366S.

4. Bindingsprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor C_{H3} -domenene av den andre og den tredje polypeptidkjede begge omfatter aminosyresubstitusjoner på
35 posisjoner som svarer til posisjoner 428 og 434 av humant IgG1 ifølge EU-indeks, hvor aminosyresubstitusjonene er M428L og N434S.

5. Bindingsprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor:

- (a) minst én av L₁, L₂, L₃ eller L₄ er uavhengig 0 aminosyrer lang; eller
(b) L₁, L₂, L₃ eller L₄ er hver uavhengig minst én aminosyre lang.

6. Bindingsprotein ifølge krav 5, hvor L₁, L₂, L₃ og/eller L₄ omfatter sekvensen Asp-Lys-Thr-His-Thr (SEQ ID NO: 525).

7. Bindingsprotein som omfatter en første polypeptidkjede, en andre polypeptidkjede, en tredje polypeptidkjede og en fjerde polypeptidkjede, hvor:

(a) den første polypeptidkjede omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 4 eller en aminosyresekvens som er minst 95% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 4; den andre polypeptidkjede omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 3 eller en aminosyresekvens som er minst 95% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 3; den tredje polypeptidkjede omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1 eller en aminosyresekvens som er minst 95% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1; og den fjerde polypeptidkjede omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 2 eller en aminosyresekvens som er minst 95% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 2;

(b) den første polypeptidkjede omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 12 eller en aminosyresekvens som er minst 95% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 12; den andre polypeptidkjede omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 11 eller en aminosyresekvens som er minst 95% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 11; den tredje polypeptidkjede omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 9 eller en aminosyresekvens som er minst 95% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 9; og den fjerde polypeptidkjede omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 10 eller en aminosyresekvens som er minst 95% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 10;

(c) den første polypeptidkjede omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 20 eller en aminosyresekvens som er minst 95% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 20; den andre polypeptidkjede omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 19 eller en aminosyresekvens som er minst 95% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 19; den tredje polypeptidkjede omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 17 eller en aminosyresekvens som er minst 95% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 17; og den fjerde polypeptidkjede omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 18 eller en aminosyresekvens som er minst 95% identisk med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 18.

8. Isolert nukleinsyremolekyl, som omfatter en nukleotidsekvens som koder bindingsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7.

9. Ekspresjonsvektor, som omfatter nukleinsyremolekylet ifølge krav 8.

10. Vektorsystem, som omfatter én eller flere vektorer som koder en første, andre, tredje og fjerde polypeptidkjede av et bindingsprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor valgfritt:

(a) vektorsystemet omfatter en første vektor som koder den første polypeptidkjede av bindingsproteinet, en andre vektor som koder den andre polypeptidkjede av bindingsproteinet, en tredje vektor som koder den tredje polypeptidkjede av bindingsproteinet, og en fjerde vektor som koder den fjerde polypeptidkjede av bindingsproteinet, eller

(b) vektorsystemet omfatter en første vektor som koder den første og den andre polypeptidkjede av bindingsproteinet, og en andre vektor som koder den tredje og den fjerde polypeptidkjede av bindingsproteinet.

11. Isolert vertscelle, som omfatter nukleinsyremolekylet ifølge krav 8, ekspresjonsvektoren ifølge krav 9 eller vektorsystemet ifølge krav 10, hvor valgfritt vertscellen er en pattedyrscelle eller en insektcelle.

12. Fremgangsmåte for fremstilling av et bindingsprotein, idet fremgangsmåten omfatter:

a) å dyrke en vertscelle ifølge krav 11 under betingelser slik at vertscellen uttrykker bindingsproteinet; og

b) å isolere bindingsproteinet fra vertscellen.

13. Bindingsprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 for anvendelse i en fremgangsmåte for forebygging og/eller behandling av HIV-infeksjon hos en pasient, omfattende å administrere til pasienten en terapeutisk effektiv mengde av bindingsproteinet, hvor bindingsproteinet valgfritt koadministreres med standard antiretroviral terapi, og hvor pasienten valgfritt er et menneske.