



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3564258 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/435 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.08.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.04.28
(86)	European Application Nr.	19162848.6
(86)	European Filing Date	2013.09.12
(87)	The European Application's Publication Date	2019.11.06
(30)	Priority	2012.09.13, US, 201261700697 P 2013.03.13, US, 201361780005 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	EP2895503, 2013.09.12
(73)	Proprietor	Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA
(72)	Inventor	CLOAD, Sharon, c/o Bristol-Myers Squibb Company100 Binney Street, Cambridge, MA 02142, USA ENGLE, Linda, 19 Randy Road, Framingham, MA 01701, USA LIPOVSEK, Dasa, Route 206 and Province Line Road, PrincetonNJ 08543, USA MADIREDI, Malavi, 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, NJ 08534, USA RAKESTRAW, Ginger, Chao, 65 Hall Avenue, Somerville, MA 02144, USA SWAIN, Joanna F., 239 Central Street, Concord, Massachusetts 01742, USA ZHAO, Wenjun, 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, NJ 08534, USA WEI, Hui, c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA YAMNIUK, Aaron, P., c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA KOZHICH, Alexander, T., c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA RAMAMURTHY, Vidhyashankar, Syngene International LimitedZ17, Concorde Silicon ValleyNeeladri Road, Electronic City, Bangalore, 560100, India CORBETT, Martin, J., c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA KRYSTEK, Stanley, Richard, Jr., c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	FIBRONECTIN BASED SCAFFOLD DOMAIN PROTEINS THAT BIND TO MYOSTATIN
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/130354 WO-A1-2012/088006 WO-A1-2010/070094 WO-A1-01/64942 EMANUEL STUART L ET AL: "A fibronectin scaffold approach to bispecific inhibitors of epidermal growth factor receptor and insulin-like growth factor-I receptor", MABS, vol. 3, no. 1, January 2011 (2011-01), pages 38-48, XP002716931, ISSN: 1942-0862 LIPOVSEK D: "Adnectins: engineered target-binding protein therapeutics", PROTEIN ENGINEERING DESIGN & SELECTION, vol. 24, no. 1-2, Sp. Iss. SI, January 2011 (2011-01), pages 3-9, XP002716999, ISSN: 1741-0126

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. Polypeptid omfattende et fibronektin type III tiende (¹⁰Fn3)-domene, hvor polypeptidet binder myostatin med et K_D på mindre enn 500 nM og en av BC-, DE- og FG-løkkene til ¹⁰Fn3-domenet har en aminosyresubstitusjon i forhold til de respektive aminosyresekvensene ifølge henholdsvis SEKV ID NR: 34, 39 og 75, og hvor:
- (a) den ene aminosyresubstitusjonen er i BC-løkken hvor
- (i) serinet i posisjon 3 i BC-løkken (SEKV ID NR: 34) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av C, F, I, V, W, og Y;
 - (ii) histidinet i posisjon 6 i BC-løkken (SEKV ID NR: 34) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av C, D, E, F, G, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, og Y;
 - (iii) glutaminet i posisjon 7 i BC-løkken (SEKV ID NR: 34) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, R, S, T, V, W, og Y;
 - (iv) lysinet i posisjon 9 i BC-løkken (SEKV ID NR: 34) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, G, H, I, L, M, N, Q, R, S, V, W, og Y
 - (v) alaninet i posisjon 10 i BC-løkken (SEKV ID NR: 34) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av G, L, M, og S; eller
 - (vi) asparaginet i posisjon 11 i BC-løkken (SEKV ID NR: 34) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av C, H, Q, S, og Y;
- (b) den ene aminosyresubstitusjonen er i DE-løkken hvor
- (valinen i posisjon 5 i DE-løkken (SEKV ID NR: 39) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av C, E, I, L, M, Q og T; eller
- (c) den ene aminosyresubstitusjonen er i FG-løkken hvor
- (i) valinet i posisjon 2 i FG-løkken (SEKV ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, I, L, og M;
 - (ii) treoninet i posisjon 3 i FG-løkken (SEKV ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av C, F, H, I, L, M, Q, R, S, V, W, og Y;
 - (iii) aspartinsyren i posisjon 4 i FG-løkken (SEKV ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, D, E, F, G, H, I, L, M, N, P, Q, S, T, V, W, og Y;
 - (iv) treoninet i posisjon 5 i FG-løkken (SEKV ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, V, W, og Y;

- (v) glysinen i posisjon 6 i FG-løkken (SEKV ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, D, E, F, H, I, L, M, N, Q, S, T, V, W, og Y;
- 5 (vi) tyrosinet i posisjon 7 i FG-løkken (SEKV ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av C, F, I, L, M, P, T, V, og W;
- (xii) leucinet i posisjon 8 i FG-løkken (SEKV ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av C, F, H, I, L, M, N, Q, R, T, V, W, og Y;
- 10 (xiii) lysinet i posisjon 9 i FG-løkken (SEKV ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, E, F, G, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, og Y;
- (ix) tyrosinet i posisjon 10 i FG-løkken (SEKV ID NR: 75) er substituert med W; eller
- 15 (x) lysinet i posisjon 11 i FG-løkken (SEKV ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, D, E, G, H, L, M, N, P, Q, R, S, T, og V.

2. Polypeptid ifølge krav 1, hvor

- 20 (a) den ene aminosyresubstitusjonen er i BC-løkken og hvor
- (i) serinet i posisjon 3 i BC-løkken (SEKV ID NR: 34) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av F, og W;
- (ii) histidinet i posisjon 6 i BC-løkken (SEKV ID NR: 34) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av C, F, G, I, K, L, M, N, R, S, T, V, W, og Y;
- 25 (iii) glutaminet i posisjon 7 i BC-løkken (SEKV ID NR: 34) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, E, F, H, I, K, L, M, P, R, S, T, V, og Y;
- (iv) lysinet i posisjon 9 i BC-løkken (SEKV ID NR: 34) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, H, L, M, N, R, V, W, og Y;
- 30 (v) alaninet i posisjon 10 i BC-løkken (SEKV ID NR: 34) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av G og L;
- (vi) asparaginet i posisjon 11 i BC-løkken (SEKV ID NR: 34) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av H og Q;
- 35

(b) den ene aminosyresubstitusjonen er i DE-løkken hvor

(vii) valinet i posisjon 5 i DE-løkken (SEKV ID NR: 39) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av C, E, I, L, og M; eller

(c) den ene aminosyresubstitusjonen er i FG-løkken hvor

- 5 (i) valinet i posisjon 2 i FG-løkken (SEKV ID NR: 75) er substituert med I;
- (ii) treoninet i posisjon 3 i FG-løkken (SEKV ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av C, F, I, L, M, V, W, og Y;
- 10 (iii) aspartinsyren i posisjon 4 i FG-løkken (SEKV ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, E, F, G, H, I, L, M, N, Q, S, T, og V;
- (iv) treoninet i posisjon 5 i FG-løkken (SEKV ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, F, G, I, L, M, N, Q, S, T, V, W, og Y;
- 15 (v) glysinen i posisjon 6 i FG-løkken (SEKV ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, S, T, og W;
- (vi) tyrosinet i posisjon 7 i FG-løkken (SEKV ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av F, I, V, og W;
- 20 (vii) leucinet i posisjon 8 i FG-løkken (SEKV ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av F, H, I, M, V, W, og Y;
- (viii) lysinet i posisjon 9 i FG-løkken (SEKV ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, F, G, I, L, M, T, V, og W;
- 25 (ix) tyrosinet i posisjon 10 i FG-løkken (SEKV ID NR: 75) er substituert med W; eller
- (x) lysinet i posisjon 11 i FG-løkken (SEKV ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, G, K, M, P, Q, og R.
- 30

3. Polypeptid ifølge krav 1 eller 2, hvor ¹⁰F_n3-domenet videre omfatter en N-terminalforlengelsessekvens omfattende aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 307.

35 4. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor ¹⁰F_n3-domenet videre omfatter en C-terminalforlengelsessekvens omfattende aminosyresekvensen EI.

5. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor polypeptidet omfatter en aminosyresekvens minst 90% identisk med en hvilken som helst av SEKV ID NR: 331, 273, 281 eller 118.
- 5 6. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, videre omfattende en eller flere farmakokinetiske (PK)-deler valgt fra gruppen bestående av polyetylenglykol, sialinsyre, Fc, Fc-fragment, transferrin, serumalbumin, et serumalbuminbindende protein, og et serumimmunglobulinbindende protein.
- 10 7. Polypeptid ifølge krav 6, hvor PK-delen og polypeptidet er koblet via en linker omfattende en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEKV ID NR: 181-187.
8. Polypeptid ifølge krav 7, hvor PK-delen er en Fc.
- 15 9. Sammensetning omfattende polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 og en farmasøytisk akseptabel bærer.
10. Nukleinsyre som koder for polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5 og 7.
- 20 11. Celle omfattende nukleinsyren ifølge krav 10.
12. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 eller sammensetning ifølge krav 9, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en muskulær, nevrologisk eller metabolsk lidelse som er forbundet med muskelsvinn og/eller muskelatrofi, eller en bende-generativ lidelse.
- 25 13. Polypeptid eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 12, hvor individet har en muskeldystrofi.
- 30 14. Polypeptid eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 13, hvor pasienten har Duchennes muskeldystrofi.
- 35 15. Polypeptid eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 12-14, hvor polypeptidet består av aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 273.