



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2448968 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 16/18 (2006.01) A61P 37/04 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01) C07K 14/47 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.05.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.01.27
(86)	European Application Nr.	10739701.0
(86)	European Filing Date	2010.06.29
(87)	The European Application's Publication Date	2012.05.09
(30)	Priority	2009.06.29, US, 221105 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 ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	BioArctic AB, Warfvinges väg 35, 112 51 Stockholm, Sverige
(72)	Inventor	GELLERFORS, Pär, Lagmansvägen 13, S-181 63 Stockholm, Sverige LANNFELT, Lars, Vintertullstorget 28, S-116 43 Stockholm, Sverige SÖDERBERG, Linda, Sjöviksvägen 37, S-117 58 Stockholm, Sverige TEGERSTEDT, Karin, Slipgtan 2, S-117 39 Stockholm, Sverige
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, c/o Regus Business Center Aker brygge, Postboks 1433 Vika, 0115 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTIBODIES SELECTIVE FOR N-TERMINALTRUNCATED AMYLOID-p PROTOFIBRILS/OLIGOMERS
(56)	References Cited:	WO-A2-2004/013172, US-B1- 7 122 374, WO-A2-2009/133521, US-A1- 2005 175 626, WO-A2-01/10900 ENGLUND H ET AL: "Sensitive ELISA detection of amyloid-beta protofibrils in biological samples", JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, WILEY INTERSCIENCE, NEW YORK, NY, US, vol. 103, no. 1, 1 October 2007 (2007-10-01), pages 334-345, XP002688021, ISSN: 0022-3042, DOI: 10.1111/J.1471-4159.2007.04759.X [retrieved on 2007-06-09] YOUSSEF I ET AL: "N-truncated amyloid-beta oligomers induce learning impairment and neuronal apoptosis" NEUROBIOLOGY OF AGING, TARRYTOWN, NY, US LNKD- DOI:10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2007.03.005, vol. 29, no. 9, 1 September 2008 (2008-09- 01), pages 1319-1333, XP022930369 ISSN: 0197-4580 [retrieved on 2008-07-16] Markus Morawski ET AL: "Glutaminy cyclase in human cortex: correlation with (pGlu)-amyloid- [beta] load and cognitive decline in Alzheimer's disease", Journal of Alzheimer's disease : JAD, 1

January 2014 (2014-01-01), pages 385-400, XP55446158, Netherlands DOI: 10.3233/JAD-131535 Retrieved from the Internet: URL: <https://content.iospress.com/download/journal-of-alzheimers-disease/jad131535?id=journal-of-alzheimers-disease/jad131535> [retrieved on 2018-01-30]

Gregory A Jicha: "Is passive immunization for Alzheimer's disease 'alive and well' or 'dead and buried'?", EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY, vol. 9, no. 4, 1 April 2009 (2009-04-01), pages 481-491, XP55446230, ASHLEY, LONDON; GB ISSN: 1471-2598, DOI: 10.1517/14712590902828285

SCHILLING STEPHAN ET AL: "Glutaminy cyclase inhibition attenuates pyroglutamate A beta and Alzheimer's disease-like pathology", NATURE MEDICINE, NATURE PUB. CO, vol. 14, no. 10, 1 October 2008 (2008-10-01), pages 1106-1111, XP002559603, ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/NM.1872 [retrieved on 2008-09-28]

YUKO HORIKOSHI ET AL: "Development of A[beta] terminal end-specific antibodies and sensitive ELISA for A[beta] variant", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 319, no. 3, 1 July 2004 (2004-07-01), pages 733-737, XP55620547, AMSTERDAM, NL ISSN: 0006-291X, DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.05.051

CHRISTOPHER H. VAN DYCK: "Anti-Amyloid-[beta] Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise", BIOLOGICAL PSYCHIATRY, vol. 83, no. 4, 1 January 2018 (2018-01-01), pages 311-319, XP55446243, NEW YORK, NY; US ISSN: 0006-3223, DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.08.010

ACERO G ET AL: "Immunodominant epitope and properties of pyroglutamate-modified Abeta-specific antibodies produced in rabbits." JOURNAL OF NEUROIMMUNOLOGY 18 AUG 2009 LNKD- PUBMED:19545911, vol. 213, no. 1-2, 18 August 2009 (2009-08-18), pages 39-46, XP002605076 ISSN: 1872-8421

HUST MICHAEL ET AL: "Single chain Fab (scFab) fragment", BMC BIOTECHNOLOGY, BIOMED CENTRAL LTD. LONDON, GB, vol. 7, no. 1, 8 March 2007 (2007-03-08), page 14, XP021023594, ISSN: 1472-6750, DOI: 10.1186/1472-6750-7-14

LORD A ET AL: "An amyloid-@b protofibril-selective antibody prevents amyloid formation in a mouse model of Alzheimer's disease", NEUROBIOLOGY OF DISEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 36, no. 3, 1 December 2009 (2009-12-01), pages 425-434, XP026716877, ISSN: 0969-9961, DOI: 10.1016/J.NBD.2009.08.007 [retrieved on 2009-08-22]

"Chapter 4.1" In: Steven A Frank: "Immunology and Evolution of Infectious Disease", 2002, Princeton University Press, Princeton, NJ pages 35-36,

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/>

KRAV

1.

Et antistoff, hvor antistoffet er dannet mot stabilisert protofibril omfattende det N-terminale avkortete amyloidet beta (A β) A β 3(pE)-42, og er valgt slik at det (i) binder
5 løselig protofibril omfattende A β 3(pE)-42, (ii) binder A β 3(pE)-42 monomer, og (iii) utviser ingen eller i det vesentlige ingen binding med ikke-N-terminal avkortet A β -monomer, hvor:

(a) den ikke-N-terminale avkortede A β -monomeren har eller ikke har en C-terminal avkorting; og

10 (b) den stabiliserte protofibrillen er stabilisert med et hydrofobt organisk middel omfattende en ikke-ionisk detergent, en zwitterionisk detergent, 4-hydroksy-2-nonenal (HNE) eller 4-okso-2-nonenal (ONE), og hvor den stabiliserte protofibrillen har en lavere formasjonshastighet til en ikke-løselig aggregert form enn en ikke-stabilisert form av protofibrillen.

15

2.

Antistoff ifølge krav 1, hvor den oppløselige protofibrillen som antistoffet binder til omfatter A β omfattende den arktiske mutasjonen (E22G), den nederlandske mutasjonen (E22Q), den italienske mutasjonen (E22K), Iowa-mutasjonen (D23N),
20 eller den flamske mutasjonen (A21G), eller kombinasjoner av to eller flere derav.

3.

Antistoff ifølge krav 1 eller 2, som binder til en protofibril omfattende minst 80% A β 3(pE)-42 med en IC50-verdi på mindre enn eller lik 25 nM.

25

4.

Antistoff ifølge krav 3, som binder til en protofibril omfattende 80% A β 3(pE)-42 og 20% A β 1-42 med en IC50-verdi på mindre enn eller lik 25 nM.

5.

Antistoff i krav 1, som binder en protofibril omfattende 100% A β 3(pE)-42 med en IC50-verdi på mindre enn eller lik 100 nM.

5

6.

Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor antistoffet er humant, humanisert eller modifisert for å redusere antigenisitet hos mennesker, og/eller hvor antistoffet har redusert komplementaktivitet, og/eller hvor antistoffet er et Fab-fragment, f.eks. F(ab), F(ab)₂ eller DiFabody.

10

7.

Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor antistoffet er monoklonalt.

15

8.

Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor antistoffet også binder den stabiliserte protofibrillen.

9.

20

Fremgangsmåte for påvisning av protofibril omfattende N-terminal avkortet A β 3(pE)-42 og for påvisning av N-terminal avkortet A β 3(pE)-42 monomer, omfattende tilsetning av et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 til en biologisk prøve omfattende eller mistenkt for å omfatte protofibrillen og/eller monomeren, og måle en konsentrasjon av et kompleks dannet mellom antistoffet og protofibrillen og et kompleks dannet mellom antistoffet og monomeren.

25