



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2525812 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/44 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.05.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.01.18
(86)	European Application Nr.	11703410.8
(86)	European Filing Date	2011.01.20
(87)	The European Application's Publication Date	2012.11.28
(30)	Priority	2010.01.20, EP, 10151239 2010.09.17, US, 383914 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	Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland
(72)	Inventor	VAN RYN, Joanne, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland PARK, John Edward, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland HAUEL, Norbert, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland KUNZ, Ulrich, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland LITZENBURGER, Tobias, Boehringer Ingelheim GmbHCorporate PatentsBinger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland CANADA, Keith, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877, US-USA SINGH, Sanjaya, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877, US-USA WATERMAN, Alisa, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **ANTICOAGULANT ANTIDOTES**

(56) References Cited: WO-A1-98/37075
 ZIKRIA JENNIFER CARREIRO ET AL: "Oral anticoagulation with factor Xa and thrombin inhibitors: on the threshold of change.", September 2009 (2009-09), CURRENT OPINION IN HEMATOLOGY SEP 2009 LNKD- PUBMED:19550318, VOL. 16, NR. 5, PAGE(S) 347 - 356, XP009131923, ISSN: 1531-7048 pages 347,353 - page 355
 SCHULMAN ET AL: "Anticoagulants and Their Reversal", TRANSFUSION MEDICINE REVIEWS, GRUNE AND STRATTON, ORLANDO, FL, US LNKD- DOI:10.1016/J.TMRV.2006.08.002, vol. 21, no. 1, 13 December 2006 (2006-12-13), pages 37-48, XP005749419, ISSN: 0887-7963

FRÃ CR DÃ CR RIC LAPOSTOLLE ET AL: "Assessment of digoxin antibody use in patients with elevated serum digoxin following chronic or acute exposure", INTENSIVE CARE MEDICINE, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 34, no. 8, 4 April 2008 (2008-04-04), pages 1448-1453, XP019619076, ISSN: 1432-1238

HARDIN J S ET AL: "Pharmacodynamics of a monoclonal antiphenylcyclidine Fab with broad selectivity for phenylcyclidine-like drugs.", June 1998 (1998-06), THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS JUN 1998 LNKD-PUBMED:9618414, VOL. 285, NR. 3, PAGE(S) 1113 - 1122, XP002577101, ISSN: 0022-3565 abstract, introduction, discussion

HURSTING M J ET AL: "Drug-specific Fab therapy in drug overdose.", August 1987 (1987-08), ARCHIVES OF PATHOLOGY & LABORATORY MEDICINE AUG 1987 LNKD-PUBMED:3632280, VOL. 111, NR. 8, PAGE(S) 693 - 697, XP002577102, ISSN: 0003-9985 abstract

COLBURN W A: "Specific antibodies and Fab fragments to alter the pharmacokinetics and reverse the pharmacologic/toxicologic effects of drugs.", 1980, DRUG METABOLISM REVIEWS 1980 LNKD-PUBMED:7011759, VOL. 11, NR. 2, PAGE(S) 223 - 262, XP002577103, ISSN: 0360-2532 the whole document

RUDIHOFF S ET AL: "Single amino acid substitution altering antigen-binding specificity", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, vol. 79, 1 March 1982 (1982-03-01), pages 1979-1983, XP007901436, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.79.6.1979

H Kaspar Binz ET AL: "Engineering novel binding proteins from nonimmunoglobulin domains", Nature Biotechnology, vol. 23, no. 10, 1 October 2005 (2005-10-01), pages 1257-1268, XP055023079, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/nbt1127

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

- 5 1. Antistoffmolekyl som har bindingsspesifisitet for dabigatran som omfatter et tungkjede variabelt domene med en CDR1 med SEKV ID NR: 1, en CDR2 med SEKV ID NR: 7, en CDR3 med SEKV ID NR: 10, og et lettkjede variabelt domene med en CDR1 med SEKV ID NR: 13, en CDR2 med SEKV ID NR: 14 og en CDR3 med SEKV ID NR: 15.
- 10 2. Antistoffmolekyl ifølge krav 1, som omfatter et tungkjede variabelt domene med SEKV ID NR: 24, og et lettkjede variabelt domene med SEKV ID NR: 27.
- 15 3. Antistoffmolekyl ifølge hvilket som helst av de foregående krav, som er et monoklonalt antistoff, et humant antistoff, et humanisert antistoff, et chimerisk antistoff, et fragment av et antistoff, spesielt et Fab, Fab' eller F(ab')₂ fragment, et enkeltkjede-antistoff, spesielt et enkeltkjede variabelt fragment (scFv), et «Small Modular Immunopharmaceutical» (SMIP) eller en diabody.
- 20 4. Antistoffmolekyl ifølge krav 3 som er et scFv, hvor tungkjede variabelt domenet og lettkjede variabelt domenet er knyttet til hverandre gjennom et linkerpeptid valgt fra gruppen bestående av SEKV ID NR: 28, SEKV ID NR: 29, SEKV ID NR: 30 og SEKV ID NR: 31.
- 25 5. Antistoffmolekyl ifølge krav 3, som har en tungkjede som omfatter SEKV ID NR: 40, og en lettkjede som omfatter SEKV ID NR: 35.
- 30 6. Antistoff ifølge krav 3, som er et Fab-molekyl som har et Fd-fragment som omfatter SEKV ID NR: 36 eller SEKV ID NR: 41, og en lettkjede som omfatter SEKV ID NR: 37.
- 35 7. Antistoff ifølge krav 6, som har et Fd-fragment som omfatter SEKV ID NR: 36 og en lettkjede som omfatter SEKV ID NR: 37.
8. Antistoffmolekyl ifølge hvilket som helst av de foregående krav, for anvendelse som et medikament.

9. Antistoffmolekyl ifølge hvilket som helst av de foregående krav for anvendelse som en antidot for dabigatran eller dabigatrantexilat terapi, og/eller for reversering av en overdosering av dabigatran eller dabigatrantexilat.

5 10. Fremgangsmåte for fremstilling av et antistoffmolekyl ifølge hvilket som helst av de foregående krav, omfattende

(a) å tilveiebringe en vertscelle som omfatter en eller flere nukleinsyrer som koder for nevnte antistoffmolekyl i funksjonell forbindelse med en ekspresjonskontrollsekvens,

(b) dyrking av nevnte vertscelle, og

10 (c) gjenvinning av antistoffmolekylet fra cellekulturen.

11. Sett omfattende:

(a) et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, eller et farmasøytisk preparat derav;

15 (b) et farmasøytisk preparat av dabigatran, dabigatrantexilat, et prodrug av dabigatran eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

(c) en beholder; og

(d) en etikett.

20 12. Sett ifølge krav 11, hvor det farmasøytisk akseptable saltet av dabigatrantexilat er et mesylatsalt.

13. Sett ifølge i krav 11 eller 12, hvor styrken pr doseringsenhet av dabigatran, dabigatrantexilat, et prodrug av dabigatran eller et farmasøytisk akseptabelt salt
25 derav er mellom 75 mg og 300 mg, enten en gang om dagen (QD) eller to ganger om dagen (BID).

14. Sett omfattende:

30 (a) et første farmasøytisk preparat omfattende dabigatran, dabigatrantexilat, et prodrug av dabigatran eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

(b) et annet farmasøytisk preparat omfattende et antistoff ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7;

(c) instruksjoner for separat administrering av de nevnte første og andre farmasøytiske preparater til en pasient,

35 hvor nevnte første og andre farmasøytiske preparat holdes i separate beholdere, og hvor det andre farmasøytiske preparatet er for anvendelse ved administrering til en pasient som krever nøytralisering eller delvis nøytralisering av dabigatran eller 1-O-

acylglukuronid av dabigatran.

15. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 for anvendelse i en metode for nøytralisering eller delvis nøytralisering av dabigatran eller 1-O-acylglukuronid av dabigatran i en pasient som behandles med dabigatran, dabigatrantexilat, et prodrug av dabigatran eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

16. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 for anvendelse i en metode for nøytralisering eller delvis nøytralisering av dabigatran eller 1-O-acylglukuronid av dabigatran i en pasient, omfattende:

- (a) bekrefting av at en pasient ble behandlet med dabigatran, dabigatrantexilat, et prodrug av dabigatran eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og av mengden som ble tatt av pasienten;
- (b) nøytralisering av dabigatran eller 1-O-acylglukuronid med et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, forut for gjennomføring av en sammenklumpings- eller koagulasjonstest eller analyse hvor dabigatran eller 1-O-acylglukuronid av dabigatran ville interferere med den nøyaktige avlesing av test- eller analyseresultatene;
- (c) gjennomføring av sammenklumpings- eller koagulasjonstesten eller analysen på en prøve som er tatt fra pasienten for å bestemme nivået av koageldannelse uten dabigatran eller 1-O-acylglukuronid av dabigatran til stede; og
- (d) justering av en mengde av dabigatran, dabigatrantexilat, et prodrug av dabigatran eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav administrert til pasienten for å oppnå den riktige balansen mellom koageldannelse og nedbrytning i en pasient.

17. Antistoff for anvendelse ifølge krav 15 eller 16, hvor mengden av antistoff i forhold til dabigatran eller 1-O-acylglukuronid av dabigatran er i det molare forhold på mellom 0,1 og 100.

30

18. Antistoff for anvendelse ifølge krav 17, hvor mengden av antistoff i forhold til dabigatran eller 1-O-acylglukuronid av dabigatran er i det molare forhold på mellom 0,1 og 10.

19. Antistoff for anvendelse ifølge krav 16, hvor den nøyaktig avlesning av test- eller analyse-resultatet er en nøyaktig avlesning av fibrinogennivåer, aktivert protein

35

C resistens eller beslektede tester.

20. Farmasøytisk preparat som omfatter antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, og en farmasøytisk akseptabel bærer.