



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2663304 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/537 (2006.01)
A61K 31/80 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.03.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.11.20
(86)	European Application Nr.	12734251.7
(86)	European Filing Date	2012.01.11
(87)	The European Application's Publication Date	2013.11.20
(30)	Priority	2011.01.11, AU, 2011900060 2011.10.17, AU, 2011904279 2011.01.14, US, 201161432896 P 2011.10.17, US, 201161547951 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
(73)	Proprietor	Dimerix Bioscience Pty Ltd, WB Block Queen Elizabeth II Medical Centre Hospital Avenue, Nedlands, Western Australia 6009, Australia
(72)	Inventor	PFLEGER, Kevin Donald George, 94 Williams Road, NedlandsWestern Australia 6009, Australia MCCALL, Elizabeth, 24 Leon Road, DalkeithWestern Australia 6009, Australia WILLIAMS, James, 33A Axford Street, ComoWestern Australia 6152, Australia
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **COMBINATION THERAPY**

(56) References
Cited: WO-A1-2006/029349
 EP-A1- 1 422 228
 US-A- 5 663 188
 US-A- 5 492 904
 WO-A2-2010/065069
 WO-A2-2009/073683

WO-A1-2008/113095

WO-A2-2008/000421

WO-A2-96/40258

WO-A1-2010/108232

WO-A1-2009/125168

WO-A1-2009/042193

WO-A2-2008/060621

HORUK R: "Chemokine receptor antagonists: overcoming developmental hurdles", NATURE REVIEWS. DRUG DISCOVERY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 8, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 23-33, XP007909904, ISSN: 1474-1784

Anonymous: "JPET peeves: Paper withdrawn after drug company won't disclose chemical structure - Retraction Watch at Retraction Watch", , 1 January 2012 (2012-01-01), XP55341012, Retrieved from the Internet: URL:<http://retractionwatch.com/2012/06/20/jpet-peeves-paper-withdrawn-after-drug-company-wont-disclose-chemical-structure/> [retrieved on 2017-02-01]

MAKI URUSHIHARA ET AL.: 'Addition of Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker to CCR2 Antagonist Markedly Attenuates Crescentic Glomerulonephritis' HYPERTENSION vol. 57, no. 3, March 2011, pages 586 - 593, XP055111514

KANA TSUKUDA ET AL.: 'Irbesartan attenuates ischemic brain damage by inhibition of MCP-1/CCR2 signalling pathway beyond AT1, receptor blockade' BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS vol. 409, 07 May 2011, pages 275 - 279, XP028375638

Yafa NAIM ABU NABA ET AL.: 'CXCR2 Blockade Impairs Angiotensin II-Induced CC Chemokine Synthesis and Mononuclear Leukocyte Infiltration' ARTERIOSCLEROSIS, THROMBOSIS AND VASCULAR BIOLOGY vol. 27, 2007, pages 2370 - 2376, XP055111511

Q DAI ET AL: "Angiotensin AT1 receptor antagonists exert anti-inflammatory effects in spontaneously hypertensive rats", BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 152, no. 7, 29 December 2007 (2007-12-29), pages 1042-1048, XP55117185, ISSN: 0007-1188, DOI: 10.1038/sj.bjp.0707454

MINGDE XIA ET AL: "Recent developments in CCR2 antagonists", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, UNITED KINGDOM, vol. 19, no. 3, 1 March 2009 (2009-03-01), pages 295-303, XP002660853, ISSN: 1744-7674, DOI: 10.1517/13543770902755129

STRUTHERS M ET AL: "CCR2 Antagonists", CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS LTD, HILVERSUM; NL, vol. 10, no. 13, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 1278-1298, XP002641076, ISSN: 1568-0266

TERRY C MAJOR ET AL: "A CCR2/CCR5 Antagonist Attenuates an Increase in Angiotensin II-Induced CD11b+ Monocytes from Atherogenic ApoE^{-/-} Mice", CARDIOVASCULAR DRUGS AND THERAPY, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, BOSTON; US, vol. 23, no. 2, 4 December 2008 (2008-12-04), pages 113-120, XP019671858, ISSN: 1573-7241

MASAYO NAITO ET AL: "High Ambient Glucose Augments Angiotensin II-Induced Proinflammatory Gene mRNA Expression in Human Mesangial Cells: Effects of Valsartan and Simvastatin", AMERICAN JOURNAL OF NEPHROLOGY, vol. 30, no. 2, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 99-111, XP55117240, ISSN: 0250-8095, DOI: 10.1159/000203619

SHUEI-LIONG LIN ET AL: "Effect of Pentoxifylline in Addition to Losartan on Proteinuria and GFR in CKD: A 12-Month Randomized Trial", AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES, vol. 52, no. 3, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 464-474, XP55117191, ISSN: 0272-6386, DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.05.012

YAN ZHANG ET AL: "Effects of mycophenolate mofetil, valsartan and their combined therapy on preventing podocyte loss in early stage of diabetic nephropathy in rats.", CHINESE MEDICAL JOURNAL, vol. 120, no. 11, 1 June 2007 (2007-06-01), pages 988-995, XP55117201, ISSN: 0366-6999

CHUN-GYOO IHM ET AL: "Effects of therapeutic agents on the inflammatory and fibrogenic factors in IgA nephropathy", NEPHROLOGY, vol. 12, no. s3, 1 December 2007 (2007-12-01), pages S25-S26, XP055118254, ISSN: 1320-5358, DOI: 10.1111/j.1440-1797.2007.00878.x

KANAMORI H ET AL: "Inhibition of MCP-1/CCR2 pathway ameliorates the development of diabetic nephropathy", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS,

ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 360, no. 4, 7 September 2007 (2007-09-07), pages 772-777, XP025989996, ISSN: 0006-291X, DOI: 10.1016/J.BBRC.2007.06.148 [retrieved on 2007-09-07]

BYOUNG-SOO CHO ET AL: "Effects of Bupleurum falcatum and its combination with an angiotensin II receptor blocker on cytokine and chemokine expression in human mesangial cells", PHYTOTHERAPY RESEARCH, vol. 24, no. 3, 1 March 2010 (2010-03-01), pages 339-343, XP55117238, ISSN: 0951-418X, DOI: 10.1002/ptr.2936

TAKUYA OKADA ET AL: "Combined Treatment With Valsartan and Spironolactone Prevents Cardiovascular Remodeling in Renovascular Hypertensive Rats", INTERNATIONAL HEART JOURNAL, vol. 47, no. 5, 1 September 2006 (2006-09-01), pages 783-793, XP55117421, ISSN: 1349-2365, DOI: 10.1536/ihj.47.783

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.** Farmasøytisk sammensetning omfattende:

a) minst én angiotensinreseptor-type-1-(AT₁R)-blokker eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori AT₁R-blokkeren er irbesartan, og

b) minst én kjemokinreseptor-2-(CCR2)-inhibitor eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav valgt fra listen som består av en direkte CCR2-antagonist; en invers CCR2-agonist; og en negativ allosterisk CCR2-modulator, hvori CCR2-inhibitoren er propagermanium,

for anvendelse i behandlingen av en nyresykdom valgt fra gruppen omfattende: fibrotiske lidelser i nyren, kronisk nyresykdom forårsaket av diabetisk nefropati, nyreinsuffisiens, nyresvikttilstander, diabetisk nefropati, glomerulonefritt, glomerulær sklerose, proteinurea av primær nyresykdom.

2. Minst én AT₁R-blokker eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori AT₁R-blokkeren er irbesartan, og minst én CCR2-inhibitor eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori CCR2-inhibitoren er propagermanium, i en doseringsform, for anvendelse i medisin for behandlingen, forbedringen eller forebyggingen av en sykdom, eventuelt hvori den minst ene AT₁R-blokkeren eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og den minst ene CCR2-inhibitoren eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav administreres samtidig eller etter hverandre, hvori sykdommen er en nyresykdom assosiert med proteinurea valgt fra gruppen omfattende: fibrotiske lidelser i nyren, kronisk nyresykdom forårsaket av diabetisk nefropati, nyreinsuffisiens, nyresvikttilstander, diabetisk nefropati, glomerulonefritt, glomerulær sklerose, proteinurea av primær nyresykdom.

3. Den minst ene AT₁R-blokkeren eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og den minst ene CCR2-inhibitoren eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 2, hvori den minst ene AT₁R-blokkeren eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og den minst ene CCR2-inhibitoren eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav administreres samtidig.

4. Den minst ene AT₁R-blokkeren eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og den minst ene CCR2-inhibitoren eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 2, hvori den minst ene AT₁R-blokkeren eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og den minst ene CCR2-inhibitoren eller et farmasøytisk

akseptabelt salt derav administreres etter hverandre, eventuelt innen sekunder, minutter, dager, uker eller måneder.

- 5 **5.** Minst én AT₁R-blokker eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori AT₁R-blokkeren er irbesartan, for anvendelse i medisin for behandlingen, forbedringen eller forebyggingen av en sykdom, hvori den minst ene AT₁R-blokkeren eller det farmasøytisk akseptable salt derav administreres til individet samtidig eller etter hverandre med minst én CCR2-inhibitor eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori CCR2-inhibitoren er propagermanium, hvori sykdommen er en
- 10 nyresykdom assosiert med proteinurea valgt fra gruppen omfattende: fibrotiske lidelser i nyren, kronisk nyresykdom forårsaket av diabetisk nefropati, nyreinsuffisiens, nyresvikttilstander, diabetisk nefropati, glomerulonefritt, glomerulær sklerose, proteinurea av primær nyresykdom.
- 15 **6.** Minst én CCR2-inhibitor eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori CCR2-inhibitoren er propagermanium, for anvendelse i medisin for behandlingen, forbedringen eller forebyggingen av en sykdom, hvori den minst ene CCR2-inhibitoren eller det farmasøytisk akseptable salt derav administreres til individet samtidig eller etter hverandre med minst én AT₁R-blokker eller et farmasøytisk
- 20 akseptabelt salt derav, hvori AT₁R-blokkeren er irbesartan, hvori sykdommen er en nyresykdom assosiert med proteinurea valgt fra gruppen omfattende: fibrotiske lidelser i nyren, kronisk nyresykdom forårsaket av diabetisk nefropati, nyreinsuffisiens, nyresvikttilstander, diabetisk nefropati, glomerulonefritt, glomerulær sklerose, proteinurea av primær nyresykdom.
- 25 **7.** Den minst ene AT₁R-blokkeren eller det farmasøytisk akseptable salt derav for anvendelse ifølge krav 5, eller den minst ene CCR2-inhibitoren eller det farmasøytisk akseptable salt derav for anvendelse ifølge krav 6, hvori den minst ene AT₁R-blokkeren eller det farmasøytisk akseptable saltet derav og/eller den
- 30 minst ene CCR2-inhibitoren eller det farmasøytisk akseptable saltet derav er i en doseringsform.
- 35 **8.** Den minst ene AT₁R-blokkeren eller det farmasøytisk akseptable salt derav og/eller den minst ene CCR2-inhibitoren eller det farmasøytisk akseptable salt derav, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2, 3, 4 eller 7, hvori doseringsformen omfatter omtrent 5 mg til 1 av AT₁R-blokkeren eller et

farmasøytisk akseptabelt salt derav, og omtrent 5 mg til 1 g av den minst ene CCR2-inhibitoren eller det farmasøytisk akseptable saltet derav.