



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2780370 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/26 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.11.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.09.25
(86)	European Application Nr.	12784632.7
(86)	European Filing Date	2012.11.16
(87)	The European Application's Publication Date	2014.09.24
(30)	Priority	2011.11.16, EP, 11189449 2012.03.16, EP, 12160016
(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	AdrenoMed AG, Neuendorfstrasse 15a, 16761 Hennigsdorf, Tyskland
(72)	Inventor	BERGMANN, Andreas, Am Rosenanger 78, 13465 Berlin, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTI-ADRENOMEDULLIN (ADM) ANTIBODY OR ANTI-ADM ANTIBODY FRAGMENT OR ANTI-ADM NON-IG SCAFFOLD FOR USE IN THERAPY OF AN ACUTE DISEASE OR ACUTE CONDITION OF A PATIENT FOR STABILIZING THE CIRCULATION
------	-------	--

(56)	References Cited:	US-A1- 2010 298 541 WURCH THIERRY ET AL: "Novel protein scaffolds as emerging therapeutic proteins: from discovery to clinical proof-of-concept", TRENDS IN BIOTECHNOLOGY, vol. 30, no. 11, November 2012 (2012-11), pages 575-582, XP028947262, ISSN: 0167-7799, DOI: 10.1016/J.TIBTECH.2012.07.006 GEBAUER MICHAELA ET AL: "Engineered protein scaffolds as next-generation antibody therapeutics", CURRENT OPINION IN CHEMICAL BIOLOGY, CURRENT BIOLOGY LTD, LONDON, GB, vol. 13, no. 3, 6 June 2009 (2009-06-06), pages 245-255, XP002664506, ISSN: 1367-5931, DOI: 10.1016/J.CBPA.2009.04.627 [retrieved on 2009-06-08] MARTINEZ A ET AL: "IS ADRENOMEDULLIN A CAUSAL AGENT IN SOME CASES OF TYPE 2 DIABETES?", PEPTIDES, ELSEVIER, AMSTERDAM, vol. 20, no. 12, 1 December 1999 (1999-12-01), pages 1471-1478, XP000982202, ISSN: 0196-9781, DOI: 10.1016/S0196-9781(99)00158-8
------	----------------------	---

R. P. DELLINGER ET AL: "Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012", INTENSIVE CARE MEDICINE, vol. 39, no. 2, 1 February 2013 (2013-02-01), pages 165-228, XP055286924, DE ISSN: 0342-4642, DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8

DUC QUYEN CHU ET AL: "The calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonist CGRP8-37 blocks vasodilatation in inflamed rat skin: involvement of adrenomedullin in addition to CGRP", NEUROSCIENCE LETTERS, vol. 310, no. 2-3, 1 September 2001 (2001-09-01), pages 169-172, XP55051751, ISSN: 0304-3940, DOI: 10.1016/S0304-3940(01)02132-2

KREYMANN K GEORG ET AL: "Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock.", CRITICAL CARE MEDICINE DEC 2007, vol. 35, no. 12, December 2007 (2007-12), pages 2677-2685, ISSN: 0090-3493

PING WANG: "Adrenomedullin and cardiovascular responses in sepsis", PEPTIDES, vol. 22, no. 11, 1 November 2001 (2001-11-01), pages 1835-1840, XP055022163, ISSN: 0196-9781, DOI: 10.1016/S0196-9781(01)00534-4 cited in the application

PING W ET AL: "The Pivotal role of adrenomedullin in producing hyperdynamic circulation during early stage of sepsis", ARCHIVES OF SURGERY, AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, CHICAGO, IL, US, vol. 133, 1 December 1998 (1998-12-01), pages 1298-1304, XP002599345, ISSN: 0004-0010

OUAFIK L'HOUCINE ET AL: "Neutralization of adrenomedullin inhibits the growth of human glioblastoma cell lines in vitro and suppresses tumor xenograft growth in vivo", AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY; [10640], AMERICAN SOCIETY FOR INVESTIGATIVE PATHOLOGY, US, vol. 160, no. 4, 1 April 2002 (2002-04-01), pages 1279-1292, XP002421261, ISSN: 0002-9440

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. Anti-Adrenomedullin (ADM) antistoff eller en anti-ADM antistoffragmentbinding til adrenomedullin eller anti-ADM ikke-Ig scaffoldbinding til adrenomedullin

a) for anvendelse i terapi av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient for å stabilisere systemisk sirkulasjon hos nevnte pasient hvor nevnte pasient har behov for å stabilisere systemisk sirkulasjon og oppviser en hjerteslagtakt på > 100 slag/min og/eller < 65 mm Hg gjennomsnittlig arterielt trykk og hvor stabiliserende systemisk sirkulasjon betyr økning av gjennomsnittlig arterielt trykk til over 65 mmHg eller

b) for anvendelse i forhindring av hjerteslagøkning til > 100 slag/min og/eller en gjennomsnittlig arteriell trykkreduksjon til < 65 mm Hg hos pasienter som har en akutt sykdom eller akutt tilstand

og hvor nevnte antistoff eller antistoffragment eller ikke-Ig scaffold binder til et område med minst 4 aminosyrer innen sekvensen av aa 1-21 av moden human ADM: YRQSMNNFQGLRSFGCRFGTC (SEKV ID NR: 23).

2. Anti-Adrenomedullin antistoff eller en anti-ADM antistoffragmentbinding til adrenomedullin eller anti-ADM ikke-Ig scaffoldbinding til adrenomedullin for anvendelse i terapi av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge krav 1, hvor nevnte antistoff eller fragment eller scaffold reduserer vasopressorkrav, for eksempel katekolaminkravet hos nevnte pasient.

3. Anti-Adrenomedullin antistoff eller en anti-ADM antistoffragmentbinding til adrenomedullin eller anti-ADM ikke-Ig scaffoldbinding til adrenomedullin for anvendelse i terapi av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge krav 1 eller 2, hvor nevnte antistoff eller antistoffragment eller ikke-Ig scaffold er et ikke-nøytraliserende anti-ADM antistoff eller et ikke-nøytraliserende anti-adrenomedullin antistoffragment eller et ikke-nøytraliserende anti-ADM ikke-Ig scaffold.

4. Anti-Adrenomedullin antistoff eller en anti-ADM antistoffragmentbinding til adrenomedullin eller anti-ADM ikke-Ig scaffoldbinding til adrenomedullin for anvendelse i terapi av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor nevnte antistoff eller antistoffragment eller ikke-Ig scaffold er monospesifikt.

5. Anti-Adrenomedullin antistoff eller en anti-ADM antistofffragmentbinding til adrenomedullin eller anti-ADM ikke-Ig scaffoldbinding til adrenomedullin for anvendelse i terapi av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor nevnte antistoff eller fragment eller scaffold oppviser en bindingsaffinitet til ADM på minst 10^{-7} M hvor nevnte bindingsaffinitet bestemmes i henhold til eksempel 1.

6. Anti-Adrenomedullin antistoff eller en anti-ADM antistofffragmentbinding til adrenomedullin eller anti-ADM ikke-Ig scaffoldbinding til adrenomedullin for anvendelse i terapi av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor nevnte antistoff eller fragment eller scaffold ikke er ADM-binding-Protein-1, komplementfaktor H.

7. Anti-Adrenomedullin antistoff eller en anti-ADM antistofffragmentbinding til adrenomedullin eller anti-ADM ikke-Ig scaffoldbinding til adrenomedullin for anvendelse i terapi av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor nevnte antistoff eller fragment eller scaffold gjenkjenner og binder til en epitop inneholdende den N-terminale ende aminosyre 1 av moden human ADM og hvor nevnte antistoff eller fragment eller scaffold hverken binder N-terminal forlenget eller N-terminal modifisert adrenomedullin eller N-terminal degradert adrenomedullin.

8. Anti-Adrenomedullin antistoff eller en anti-ADM antistofffragmentbinding til adrenomedullin eller anti-ADM ikke-Ig scaffoldbinding til adrenomedullin for anvendelse i terapi av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor nevnte antistoff eller fragment eller scaffold er et ADM-stabiliserende antistoff eller fragment eller scaffold som øker halveringstiden, $t_{1/2}$ halv retensjonstid, på adrenomedullin i serum, blod, plasma på minst 10 % eller minst 50 % eller > 50 % eller >100 %.

9. Anti-Adrenomedullin antistoff eller en anti-ADM antistofffragmentbinding til adrenomedullin eller anti-ADM ikke-Ig scaffoldbinding til adrenomedullin for anvendelse i terapi av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor nevnte antistoff eller fragment eller scaffold ikke blokkerer den sirkulerende ADM-bioaktivitet mer enn 80 %, fortrinnsvis ikke mer enn 50% når bestemt ved bioaktiviteten til ADM hos et menneske rekombinant Adrenomedullin reseptor cAMP funksjonelt forsøk i henhold til eksempel 2.

10. Anti-Adrenomedullin antistoff eller en anti-ADM antistofffragmentbinding til adrenomedullin eller anti-ADM ikke-Ig scaffoldbinding til adrenomedullin for anvendelse i terapi av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor nevnte antistoff eller fragment eller scaffold er et modulerende anti-ADM antistoff eller et modulerende anti-adrenomedullinantistofffragment eller modulerende anti-ADM ikke-Ig scaffold som øker halveringstiden, $t_{1/2}$ halv retensjonstid, til adrenomedullin i serum, blod, plasma med minst 10 % eller minst 50 % eller > 50 % eller >100 % og som blokkerer bioaktiviteten til ADM til ikke mer enn 80 %, fortrinnsvis ikke mer enn 50 % hvor bioaktiviteten til ADM bestemmes hos et menneske ved rekombinant Adrenomedullin reseptor cAMP funksjonelle forsøk i henhold til eksempel 2.

11. Anti-Adrenomedullin antistoff eller en anti-ADM antistofffragmentbinding til adrenomedullin for anvendelse i terapi av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor nevnte antistoff eller fragment er et menneske monoklonalt antistoff eller fragment som binder til ADM hvor tungkjeden omfatter sekvensene

SEKV ID NR: 1

GYTFSRYW

SEKV ID NR: 2

ILPGSGST

SEKV ID NR: 3

TEGYEYDGFYD

og hvor lettkjeden omfatter sekvensene

SEKV ID NR:4

QSIVYSNGNTY

SEKV ID NR: 5

RVS

SEKV ID NR: 6

FQGSHIPYT.

12. Anti-Adrenomedullin antistoff eller en anti-ADM antistofffragmentbinding til adrenomedullin for anvendelse i terapi av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en

pasient ifølge krav 11, hvor nevnte antistoff eller fragment omfatter en sekvens valgt fra gruppen omfattende:

SEKV ID NR: 7 (AM-VH-C)

QVQLQQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFSRYWIEWVKQRPGHGLEWIGEIL
PGSGSTNYNEKFKGKATITADTSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCTEGYEYDGF
DYWGQGTTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKRVEPKHHHHHH

SEKV ID NR: 8 (AM-VH1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSRYWISWVRQAPGQGLEWMGRI
LPGSGSTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTEGYEYDGF
FDYWGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKRVKPKHHHHHH

SEKV ID NR: 9 (AM-VH2-E40)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSRYWIEWVRQAPGQGLEWMGRI
LPGSGSTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTEGYEYDGF
FDYWGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKRVKPKHHHHHH

SEKV ID NR: 10 (AM-VH3-T26-E55)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKATGYTFSRYWISWVRQAPGQGLEWMGEI
LPGSGSTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTEGYEYDGF
FDYWGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKRVKPKHHHHHH

SEKV ID NR: 11 (AM-VH4-T26-E40-E55)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKATGYTFSRYWIEWVRQAPGQGLEWMGEI
LPGSGSTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTEGYEYDGF
FDYWGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKRVKPKHHHHHH

SEKV ID NR: 12 (AM-VL-C)

DVLLSQTPSLPVS LGDQATISCRSSQSIVYSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIY
RVS NRFS GVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHIPYTFGGGTK
LEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

SEKV ID NR: 13 (AM-VL1)

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVYSNGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIY
RVSNRDSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCFQGSHIPYTFGQGT
KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSSTLSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

SEKV ID NR: 14 (AM-VL2-E40)

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVYSNGNTYLEWFQQRPGQSPRRLIY
RVSNRDSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCFQGSHIPYTFGQGT
KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSSTLSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC.

13. Anti-Adrenomedullin antistoff eller en anti-ADM antistofffragmentbinding til adrenomedullin eller anti-ADM ikke-Ig scaffoldbinding til adrenomedullin for anvendelse i terapi av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient i følge hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor nevnte pasient lider av en sykdom som er valgt fra gruppen omfattende SIRS, sepsis, diabetes, kreft, akutte vaskulære sykdommer som for eksempel hjertesvikt, sjokk som for eksempel septisk sjokk og organ dysfunksjon som for eksempel nyre dysfunksjon.

14. Anti-Adrenomedullin antistoff eller en anti-ADM antistofffragmentbinding til adrenomedullin eller anti-ADM ikke-Ig scaffoldbinding til adrenomedullin for anvendelse i terapi av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient i følge hvilket som helst av kravene 1 til 13 *karakterisert ved at* nevnte antistoff, antistofffragment eller ikke-Ig scaffold ikke binder til den C-terminale delen av ADM, som er aa 43-52 av ADM (SEKV ID NR: 25)

PRSKISPQGY -NH2

(SEKV ID NR: 25).

15. Anti-Adrenomedullin antistoff eller en anti-ADM antistofffragmentbinding til adrenomedullin eller anti-ADM ikke-Ig scaffold binding til adrenomedullin for anvendelse i terapi av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient i følge hvilket som helst av kravene 1 til 14 for anvendelse i kombinasjon med katekolamin og/eller fluider administrert intravenøst.

16. Anti-Adrenomedullin antistoff eller en anti-ADM antistofffragmentbinding til adrenomedullin eller anti-ADM ikke-Ig scaffold binding til adrenomedullin for anvendelse i terapi av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient i følge hvilket som helst av kravene 1 til 14 for anvendelse i kombinasjon med ADM bindingsprotein og/eller

ytterligere aktive bestanddeler.

17. Farmasøytisk formulering omfattende en anti-Adrenomedullin antistoff eller en anti-ADM antistoffragmentbinding til adrenomedullin eller anti-ADM ikke-Ig scaffoldbinding til adrenomedullin ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 16 for anvendelse i terapi av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge hvilket som helst av kravene 1 - 16.

18. Farmasøytisk formulering ifølge krav 17 for anvendelse i terapi av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge krav 17, hvor nevnte farmasøytiske formulering er en løsning eller en klar-til-bruk løsning.

19. Farmasøytisk formulering ifølge krav 17 for anvendelse i terapi av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge krav 17, hvor nevnte farmasøytiske formulering er i en frysetørket tilstand.

20. Farmasøytisk formulering omfattende en anti-Adrenomedullin antistoff eller en anti-ADM antistoffragmentbinding til adrenomedullin eller anti-ADM ikke-Ig scaffold binding til adrenomedullin ifølge hvilket som helst av kravene 17 til 19 for anvendelse i terapi av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient i følge hvilket som helst av kravene 17 til 19, hvor nevnte farmasøytiske formulering administreres til en pasient for å stabilisere systemisk sirkulasjon med det forbehold at nevnte pasient har behov for å stabilisere systemisk sirkulasjon.