



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2780371 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	2019.03.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.10.24
(86)	European Application Nr.	12788518.4
(86)	European Filing Date	2012.11.16
(87)	The European Application's Publication Date	2014.09.24
(30)	Priority	2011.11.16, EP, 11189452 2012.03.16, EP, 12160015
(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 19a, 16761 Hennigsdorf, Tyskland
(72)	Inventor	BERGMANN, Andreas, Am Rosenanger 78, 13465 Berlin, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTI-ADRENOMEDULLIN (ADM) ANTIBODY OR ANTI-ADM ANTIBODY FRAGMENT OR ANTI-ADM NON-IG SCAFFOLD FOR REGULATING THE FLUID BALANCE IN A PATIENT HAVING A CHRONIC OR ACUTE DISEASE
(56)	References Cited:	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, WILLIS K. SAMSON: "ADRENOMEDULLIN AND THE CONTROL OF FLUID AND ELECTROLYTE HOMEOSTASIS", ANNUAL REVIEW OF PHYSIOLOGY, vol. 61, no. 1, 1 March 1999 (1999-03-01), pages 363-389, XP055027948, ISSN: 0066-4278, DOI: 10.1146/annurev.physiol.61.1.363, US-A1- 2010 298 541, MEGHAN M. TAYLOR ET AL: "Adrenomedullin and the integrative physiology of fluid and electrolyte balance", MICROSCOPY RESEARCH AND TECHNIQUE, vol. 57, no. 2, 15 April 2002 (2002-04-15) , pages 105-109, XP055027930, ISSN: 1059-910X, DOI: 10.1002/jemt.10055, 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, MEGHAN TAYLOR ET AL: "Ribozyme compromise of adrenomedullin mRNA reveals a physiological role in the regulation of water intake.", AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. REGULATORY, INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY, vol. 282, no. 6, 1 June 2002 (2002-06-01), pages R1739-R1745, XP055027965, ISSN: 0363-6119, DOI: 10.1152/ajpregu.00696.2001, 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, 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, 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], 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, W. K. SAMSON ET AL: "Adrenomedullin Inhibits Salt Appetite", ENDOCRINOLOGY, vol. 138, no. 2, 1 February 1997 (1997-02-01), pages 613-616, XP055027949, ISSN: 0013-7227, DOI: 10.1210/en.138.2.613, KONDOH T ET AL: "Pre-treatment of adrenomedullin suppresses cerebral edema caused by transient focal cerebral ischemia in rats detected by magnetic resonance imaging", BRAIN RESEARCH BULLETIN, ELSEVIER SCIENCE LTD, OXFORD, GB, vol. 84, no. 1, 15 January 2011 (2011-01-15), pages 69-74, XP027567825, ISSN: 0361-9230 [retrieved on 2010-12-21], 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

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/>

P a t e n t k r a v

1. Anti-adrenomedullin-(ADM)-antistoff eller anti-ADM-antistoffragment som binder seg til adrenomedullin, eller anti-ADM-ikke-Ig-skjelett som binder seg til adrenomedullin, til bruk i behandling av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient som lider av væskeubalanse, og der antistoffet eller antistoffragmentet eller ikke-Ig-skjelettet binder seg til en region med minst 4 aminosyrer i sekvensen aa 1-21 hos modent humant ADM:

YRQSMNNFQGLRSFGCRFGTC

(SEKV ID nr. 23).

2. Anti-adrenomedullin-(ADM)-antistoff eller anti-ADM-antistoffragment som binder seg til adrenomedullin, eller anti-ADM-ikke-Ig-skjelett som binder seg til adrenomedullin, til bruk i behandling av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge krav 1, der pasienten er en pasient som trenger å regulere væskebalansen.

3. Anti-adrenomedullin-(ADM)-antistoff eller anti-ADM-antistoffragment som binder seg til adrenomedullin, eller anti-ADM-ikke-Ig-skjelett som binder seg til adrenomedullin, til bruk i behandling av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge et av kravene 1 til 2 for å forebygge eller redusere ødem hos pasienten.

4. Anti-adrenomedullin-(ADM)-antistoff eller anti-ADM-antistoffragment som binder seg til adrenomedullin, eller anti-ADM-ikke-Ig-skjelett som binder seg til adrenomedullin, til bruk i behandling av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, der antistoffet eller antistoffragmentet eller ikke-Ig-skjelettet er monospesifikt.

5. Anti-adrenomedullin-(ADM)-antistoff eller anti-ADM-antistoffragment som binder seg til adrenomedullin, eller anti-ADM-ikke-Ig-skjelett som binder seg til adrenomedullin, til bruk i behandling av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en

pasient ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, som er ytterligere k a r a k t e r i s e r t v e d at antistoffet eller fragmentet eller skjelettet oppviser en bindingsaffinitet til ADM på minst 10^{-7} M, der bindingsaffiniteten bestemmes ifølge eksempel 1.

6. Anti-adrenomedullin-(ADM)-antistoff eller anti-ADM-antistoffragment som binder seg til adrenomedullin, eller anti-ADM-ikke-Ig-skjelett som binder seg til adrenomedullin, til bruk i behandling av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, der antistoffet eller fragmentet eller skjelettet ikke er ADM-bindende protein-1, komplementfaktor H.

7. Anti-adrenomedullin-(ADM)-antistoff eller anti-ADM-antistoffragment som binder seg til adrenomedullin, eller anti-ADM-ikke-Ig-skjelett som binder seg til adrenomedullin, til bruk i behandling av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, der antistoffet eller fragmentet eller skjelettet gjenkjenner og binder seg til en epitop som inneholder aminosyre 1 på den N-terminale enden av modent humant ADM, og der antistoffet eller fragmentet eller skjelettet ikke vil binde seg til hverken N-terminal-utvidet eller N-terminal-modifisert adrenomedullin eller N-terminal-degradert adrenomedullin.

8. Anti-adrenomedullin-(ADM)-antistoff eller anti-ADM-antistoffragment som binder seg til adrenomedullin, eller anti-ADM-ikke-Ig-skjelett som binder seg til adrenomedullin, til bruk i behandling av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, der antistoffet eller fragmentet eller skjelettet er et ADM-stabiliserende antistoff eller ADM-stabiliserende antistoffragment eller ADM-stabiliserende ikke-Ig-skjelett som øker halveringstiden, $t_{1/2}$ oppholdshalveringstiden, til adrenomedullin i serum, blod, plasma med minst 10 %, fortrinnsvis minst 50 %, mer foretrukket > 50 %, mest foretrukket > 100 %.

9. Anti-adrenomedullin-(ADM)-antistoff eller anti-ADM-antistoffragment som binder seg til adrenomedullin, eller anti-ADM-ikke-Ig-skjelett som binder seg til adrenomedullin, til bruk i behandling av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, der antistoffet eller fragmentet eller skjelettet blokkerer den sirkulerende ADM-bioaktiviteten ikke mer enn 80 %,

fortrinnsvis ikke mer enn 50 %, der bioaktiviteten av ADM bestemmes i et humant rekombinant adrenomedullin-reseptor-cAMP-funksjonsassay ifølge eksempel 2.

10. Anti-adrenomedullin-(ADM)-antistoff eller anti-ADM-antistofffragment som binder seg til adrenomedullin, eller anti-ADM-ikke-Ig-skjelett som binder seg til adrenomedullin, til bruk i behandling av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, der pasienten lider av en sykdom som er valgt fra gruppen som omfatter SIRS, sepsis, diabetes, kreft, hjertefeil, sjokk og nyrefunksjonssvikt.

11. Anti-adrenomedullin-(ADM)-antistoff eller anti-ADM-antistofffragment som binder seg til adrenomedullin, til bruk i behandling av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, der antistoffet eller fragmentet er et antistoff eller fragment som binder seg til ADM, der tungkjeden omfatter sekvensene:

SEKV ID nr.: 1
GYTFSRYW

SEKV ID nr.: 2
ILPGSGST

SEKV ID nr.: 3
TEGYEYDGFDY,

og der lett kjeden omfatter sekvensene:

SEKV ID nr.: 4
QSIVYSNGNTY

SEKV ID nr.: 5
RVS

SEKV ID nr.: 6
FQGSHIPYT.

12. Humant monospesifikt anti-adrenomedullin-(ADM)-antistoff eller anti-ADM-antistofffragment som binder seg til adrenomedullin, til bruk i behandling av en akutt

sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge krav 11, der antistoffet eller fragmentet omfatter en sekvens som er valgt fra gruppen som omfatter:

SEKV ID nr.: 7 (AM-VH-C)

QVQLQQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFSRYWIEWVKQRPBGHGLEWIGEIL
PGSGSTNYNEKFKGKATITADTSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCTEGYEYDGF
DYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKRVEPKHHHHHH

SEKV ID nr.: 8 (AM-VH1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFSRYWISWVRQAPGQGLEWMGRI
LPGSGSTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCTEGYEYDGF
FDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKRVEPKHHHHHH

SEKV ID nr.: 9 (AM-VH2-E40)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFSRYWIEWVRQAPGQGLEWMGRI
LPGSGSTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCTEGYEYDGF
FDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKRVEPKHHHHHH

SEKV ID nr.: 10 (AM-VH3-T26-E55)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCATGYTFSRYWISWVRQAPGQGLEWMGEI
LPGSGSTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCTEGYEYDGF
FDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKRVEPKHHHHHH

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

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCATGYTFSRYWIEWVRQAPGQGLEWMGEI
LPGSGSTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCTEGYEYDGF
FDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKRVEPKHHHHHH

SEKV ID nr.: 12 (AM-VL-C)

DVLLSQTPSLPVSIGDQATISCRSSQSIVYSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIY
RVSNRFGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHIPYTFGGGTK
LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS

GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSF
NRGEC

SEKV ID nr.: 13 (AM-VL1)

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVYSNGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIY
RVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHIPYTFGQGT
KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

SEKV ID nr.: 14 (AM-VL2-E40)

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVYSNGNTYLEWFQQRPGQSPRRLIY
RVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHIPYTFGQGT
KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC.

13. Anti-adrenomedullin-(ADM)-antistoff eller anti-ADM-antistoffragment som binder seg til adrenomedullin, eller anti-ADM-ikke-Ig-skjelett som binder seg til adrenomedullin, til bruk i behandling av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, der antistoffet eller fragmentet eller skjelettet er et modulerende antistoff eller modulerende fragment eller modulerende skjelett som øker halveringstiden, $t_{1/2}$ oppholdshalveringstiden, til adrenomedullin i serum, blod, plasma minst 10 %, fortrinnsvis minst 50 %, mer foretrukket > 50 %, mest foretrukket > 100 %, og som blokkerer bioaktiviteten av ADM ikke mer enn 80 %, fortrinnsvis ikke mer enn 50 %, når bioaktiviteten av ADM bestemmes i et humant rekombinant adrenomedullin-reseptor-cAMP-funksjonsassay ifølge eksempel 2.

14. Anti-adrenomedullin-(ADM)-antistoff eller anti-ADM-antistoffragment som binder seg til adrenomedullin, eller anti-ADM-ikke-Ig-skjelett som binder seg til adrenomedullin, til bruk i behandling av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, som er ytterligere k a r a k t e r i s e r t v e d at antistoffet, antistoffragmentet eller ikke-Ig-skjelettet ikke binder seg til den C-terminale delen av ADM, som er aa 43-52 av ADM:

PRSKISPQGY-NH2

(SEKV ID nr. 25).

15. Anti-adrenomedullin-(ADM)-antistoff eller anti-ADM-antistoffragment som binder seg til adrenomedullin, eller anti-ADM-ikke-Ig-skjelett som binder seg til adrenomedullin, til bruk i behandling av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 til bruk i kombinasjon med katekolamin og/eller fluider som administreres intravenøst.

16. Anti-adrenomedullin-(ADM)-antistoff eller anti-ADM-antistoffragment som binder seg til adrenomedullin, eller anti-ADM-ikke-Ig-skjelett som binder seg til adrenomedullin, til bruk i behandling av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, eller en kombinasjon til bruk ifølge krav 15 til bruk i kombinasjon med ADM-bindende protein og/eller ytterligere virkestoffer.

17. Anti-adrenomedullin-(ADM)-antistoff eller anti-ADM-antistoffragment som binder seg til adrenomedullin, eller anti-ADM-ikke-Ig-skjelett som binder seg til adrenomedullin, til bruk i behandling av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient som lider av væskeubalanse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, k a r a k t e r i s e r t v e d at behandlingen ikke er en framgangsmåte for primærbehandling av den akutte sykdommen eller akutte tilstanden.

18. Farmasøytisk sammensetning som omfatter anti-adrenomedullin-(ADM)-antistoff eller anti-ADM-antistoffragment som binder seg til adrenomedullin, eller anti-ADM-ikke-Ig-skjelett som binder seg til adrenomedullin, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, til bruk i behandling av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient som lider av væskeubalanse.

19. Farmasøytisk sammensetning som omfatter anti-adrenomedullin-(ADM)-antistoff eller anti-ADM-antistoffragment som binder seg til adrenomedullin, eller anti-ADM-ikke-Ig-skjelett som binder seg til adrenomedullin, til bruk i behandling av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge krav 18, der den farmasøytiske sammensetningen er en løsning, fortrinnsvis en bruksklar løsning.

20. Farmasøytisk sammensetning som omfatter anti-adrenomedullin-(ADM)-antistoff eller anti-ADM-antistoffragment som binder seg til adrenomedullin, eller anti-ADM-ikke-Ig-skjelett som binder seg til adrenomedullin, til bruk i behandling av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge krav 19, der den farmasøytiske sammensetningen er i en frysetørret tilstand.

21. Farmasøytisk sammensetning som omfatter anti-adrenomedullin-(ADM)-antistoff eller anti-ADM-antistoffragment som binder seg til adrenomedullin, eller anti-ADM-ikke-Ig-skjelett som binder seg til adrenomedullin, til bruk i behandling av en akutt sykdom eller akutt tilstand hos en pasient ifølge et hvilket som helst av kravene 18 til 20, der den farmasøytiske sammensetningen skal administreres til en pasient som lider av væskeubalanse med det forbehold at pasienten trenger å regulere væskebalansen.