



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2825208 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 48/00 (2006.01)
A61K 38/10 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 38/19 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/50 (2017.01)
A61P 29/02 (2006.01)
C07K 7/08 (2006.01)
C07K 14/48 (2006.01)
C07K 14/525 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 14/71 (2006.01)
C07K 14/76 (2006.01)
C07K 14/79 (2006.01)
C07K 16/22 (2006.01)
C12N 15/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.10.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.05.17
(86)	European Application Nr.	13711109.2
(86)	European Filing Date	2013.03.14
(87)	The European Application's Publication Date	2015.01.21
(30)	Priority	2012.03.14, US, 201261610682 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	Levicept Ltd., 3 Burlington Gardens, London, Greater London W1S 3EP, GB- Storbritannia
(72)	Inventor	WESTBROOK, Simon, c/o Index Venture Management LLP3 Burlington Gardens, LondonGreater London W1S 3EP, GB-Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	Tandberg Innovation AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	P75NTR NEUROTROPHIN BINDING PROTEIN FOR THERAPEUTIC USE
(56)	References Cited:	WO-A1-92/07076 US-A1- 2010 061 981 DATABASE WPI Week 201201 Thomson Scientific, London, GB; AN 2011-Q06976 XP002697656, & CN 102 233 128 A (WANG Y) 9 November 2011 (2011-11-09) MARLER KATHARINE JM ET AL: "Pro-neurotrophins secreted from retinal ganglion cell axons are necessary for ephrinA-p75NTR-mediated axon guidance", NEURAL DEVELOPMENT, BIOMED CENTRAL LTD, LO, vol. 5, no. 30, 2 November 2010 (2010-11-02), pages 1-9, XP021081678, ISSN: 1749-8104, DOI: 10.1186/1749-8104-5-30 DATABASE WPI Week 200741 Thomson Scientific, London, GB; AN 2007-433892 XP002697657, & WO 2007/026567 A1 (UNIV CHIBA NAT CORP) 8 March 2007 (2007-03-08) FUKUI YU ET AL: "Low affinity NGF receptor (p75 neurotrophin receptor) inhibitory antibody

reduces pain behavior and CGRP expression in DRG in the mouse sciatic nerve crush model.",
JOURNAL OF ORTHOPAEDIC RESEARCH : OFFICIAL PUBLICATION OF THE
ORTHOPAEDIC RESEARCH SOCIETY MAR 2010, vol. 28, no. 3, March 2010 (2010-03), pages
279-283, XP002697658, ISSN: 1554-527X
DATABASE WPI Week 201309 Thomson Scientific, London, GB; AN 2012-L80328
XP002697659, & CN 102 586 313 A (UNIV RES INST SURGERY THIRD MILITARY MEDICAL)
18 July 2012 (2012-07-18)

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. Et p75NTR-nevrotrofinbindende protein, hvor p75NTR(NBP)et binder til et hvilket
5 som helst av NGF, BDNF, NT3 eller NT4/5 med en bindingsaffinitet (K_d) på mellom 0,1 nM
til 50 nM målt med overflate-plasmonresonans ved 20 °C, for anvendelse ved
behandlingen av smerte.

2. p75NTR(NBP)et for anvendelse ifølge krav 1, hvor p75NTR(NBP)et omfatter

(a) p75NTR(NBP) koblet til ett eller flere hjelpemolekyler valgt fra:

(a) transferrin eller en del derav,

(b) albumin eller en del derav,

(c) et immunglobulin Fc eller en del derav,

(d) en polyetylenglykol-polymerkjede.

3. p75NTR(NBP)et for anvendelse ifølge krav 2, hvor, p75NTR(NBP)et er koblet til de
ett eller flere hjelpemolekyler via ett eller flere linkere.

4. p75NTR(NBP)et for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor
20 p75NTR(NBP)et er et humant p75NTR(NBP).

5. p75NTR(NBP)et for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav
hvor p75NTR(NBP)et omfatter ett eller flere av nevrotrofinbindende domene 1 [SEKV. ID
Nr. 4], 2 [SEKV. ID Nr. 5], 3 [SEKV. ID Nr. 6], 4 [SEKV. ID Nr. 7] eller 5 [SEKV. ID Nr. 8].

6. p75NTR(NBP)et for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav
hvor p75NTR(NBP)et omfatter

(a) ett eller flere av SEKV. ID Nr. 4, SEKV. ID Nr. 5, SEKV. ID Nr. 6, SEKV. ID Nr.
7 eller SEKV. ID Nr. 8,

(b) SEKV. ID Nr. 3 eller en del derav som omfatter (a), eller

(c) SEKV. ID Nr. 2 eller en del derav som omfatter (a).

7. p75NTR(NBP)et for anvendelse ifølge kravene 2-6 hvor linkeren er valgt fra:

(a) en kovalent binding,

(b) ikke kovalent binding,

(c) en peptidbinding,

(d) én aminosyre eller en flerhet av aminosyrer som omfatter et peptid.

8. p75NTR(NBP)et for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 6, hvor p75NTR(NBP)et er koblet til mer enn ett hjelpemolekyl, eventuelt er hvert hjelpemolekyl enten de samme eller forskjellige eller en blanding av de samme og forskjellige.

9. p75NTR(NBP)et for anvendelse ifølge krav 8, hvor det mer enn ett hjelpemolekyl omfatter en multimer av hjelpemolekyler linket til p75NTR(NBP) via en linker, og hvor hvert molekyl kan være det samme eller forskjellig eller en blanding av det samme og forskjellig.

10. p75NTR(NBP)et for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor p75NTR(NBP)et består av

(a) et p75NTR(NBP) med sekvens SEKV. ID Nr. 3, og eventuelt

(b) et immunglobulin Fc, eventuelt hvor immunglobulin Fc-et er valgt fra SEKV. ID Nr. 12, 15 og 16, og ytterligere eventuelt

(c) en linker, eventuelt hvor linkeren er valgt fra SEKV. ID Nr. 17, 18 og 19.

11. Et p75NTR-nevrotrofinbindende protein, p75NTR(NBP), hvor p75NTR(NBP)et omfatter ett eller flere av nevrotrofinbindende domene 1 [SEKV. ID Nr. 4], 2 [SEKV. ID Nr. 5], 3 [SEKV. ID Nr. 6], 4 [SEKV. ID Nr. 7] eller 5 [SEKV. ID Nr. 8] for anvendelse ved behandlingen av smerte.

12. p75NTR(NBP)et for anvendelse ifølge krav 11, hvor p75NTR(NBP)et omfatter

(a) ett eller flere av SEKV. ID Nr. 4, SEKV. ID Nr. 5, SEKV. ID Nr. 6, SEKV. ID Nr. 7 eller SEKV. ID Nr. 8,

(b) SEKV. ID Nr. 3 eller en del derav som omfatter (a), eller

(c) SEKV. ID Nr. 2 eller en del derav som omfatter (a).

13. p75NTR(NBP)et for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 to 12, hvor smerten eller symptomet på smerte er valgt fra:

(a) akutt smerte og/eller spontan smerte,

(b) kronisk smerte og eller pågående smerte,

(c) inflammatorisk smerte som inkluderer en hvilken som helst av artrittisk smerte, smerte som resultat av osteoartritt eller revmatoid artritt, som resultat av inflammatoriske tarmsykdommer,

(d) nociceptiv smerte,

(e) nevropatisk smerte, som inkluderer smertefull diabetisk nevropati eller smerte assosiert med post-herpetisk nevralgi,

(f) hyperalgesi,

(g) allodyni,

(h) sentral smerte, sentral post-hjerneslag smerte, smerte som resultat av
 multipel sklerose, smerte som resultat av ryggmargskade, eller smerte som resultat av
 Parkinsons sykdom eller epilepsi,

(i) kreftsmerte,

(j) postoperativ smerte,

(k) visceral smerte, som inkluderer fordøyelses visceral smerte og ikke-fordøyelses
 visceral smerte, smerte på grunn av gastrointestinale (GI) forstyrrelser, smerte som
 resultat av funksjonelle tarmforstyrrelser (FBD), smerte som resultat av inflammatorisk
 tarmsykdommer (IBD), smerte som resultat av dysmenoré, bekken smerte, cystitt,
 interstitial cystitt eller pankreatitt,

(l) muskel-skjelett-smerte, myalgi, fibromyalgi, spondylitt, sero-negativ (ikke-
 revmatoid) artropati, ikke-artikulær revmatisme, dystrofinopati, glykogenolyse,
 polymyositt, pyomyositt,

(m) hjerte eller vaskulær smerte, smerte på grunn av angina, myokardisk infarkt,
 mitralstenose, perikarditt, Raynauds fenomen, sklerom, sklerom eller skjelettmuskel
 iskemi,

(n) hodesmerte som inkluderer migrene, migrene med aura, migrene uten aura
 cluster-hodepine, spenningstype-hodepine.

(o) orofacial smerte, som inkluderer dental smerte, temporomandibulær
 myofaskial smerte eller tinnitus, eller

(p) ryggsmerte, bursitt, menstruasjonssmerte, migrene, overført smerte,
 trigeminal nevralgi, overfølsomhet, smerte som resultat av spinal trauma og/eller
 degenerasjon eller slag.

14. p75NTR(NBP)et for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor
 p75NTR(NBP)et er for separate, sekvensiell eller simultan anvendelse i en kombinasjon
 kombinert med en andre farmakologisk aktiv forbindelse, fortrinnsvis hvor den andre
 farmakologisk aktive forbindelsen i kombinasjonen er valgt fra;

- et opioid analgetikum, f.eks. morfin, heroin, hydromorfon, oksymorfon,
 levorfanol, levallorfan, metadon, meperidin, fentanyl, kokain, kodein, dihydrokodein,
 oksykodon, hydrokodon, propoksyfen, nalmefen, nalorfin, naloxon, naltrexon,
 buprenorfin, butorfanol, nalbufin eller pentazocin;

- et ikke-stereoid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID), f.eks. aspirin,
 diklofenak, diflusinal, etodolak, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen,
 indometacin, ketoprofen, ketorolak, meklofenaminsyre, mefenaminsyre, meloksikam,
 nabumeton, naproxen, nimesulid, nitroflurbiprofen, olsalazin, oksaprozin, fenylbutazon,
 piroxicam, sulfasalazin, sulindac, tolmetin eller zomepirac;

- et barbiturat beroligende middel, f.eks. amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobartital, secobarbital, talbutal, teamylal eller tiopental;

- et benzodiazepin som har en beroligende virkning, f.eks. klordiazepoksid, klorazepat, diazepam, flurazepam, lorazepam, oksazepam, temazepam eller triazolam;

- en H₁ antagonist som har en beroligende virkning, f.eks. difenhydramin, pyrilamin, prometazin, klorfeniramin eller klorcyclizin;

- et beroligende middel slik som glutetimid, meprobamat, metakvalon eller dikloralfenazon;

- et skjelettmuskel-avslappende middel, f.eks. baklofen, karisoprodol, klorzoxazon, syklobenzaprin, metocarbamol eller orfrenadin;

- en NMDA reseptor antagonist, f.eks. dektrometorfan ((+)-3-hydroksy-N-metylmorfinan) eller dens metabolitt dekstrorfan ((+)-3-hydroksy-N-metylmorfinan), ketamin, memantin, pyrrolokinolinkinin, cis-4-(fosfonometyl)-2-piperidinkarboksyl-syre, budipin, EN-3231 («MorfiDex», en kombinasjonsformulering av morfin og dektrometorfan), topiramat, neramexan eller perzinfotel som inkluderer en NR2B antagonist, f.eks. ifenprodil, traxoprodil eller (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorfenyl)-4-hydroksy-1-piperidinyl]-1-hydroksyetyl-3,4-dihydro-2(1H)-kinolinon};

- et alfa-adrenergisk middel, f.eks. doxazosin, tamsulosin, klonidin, guanfacin, deksmetatomidin, modafinil, eller 4-amino-6,7-dimetoksy-2-(5-metan-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisokinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)kinazolin;

- et trisyklisk antidepressivt middel, f.eks. desipramin, imipramin, amitriptylin eller nortriptylin;

- et antikonvulsivt middel, f.eks. karbamazepin, lamotrigin, topiramat eller valproat;

- en tachykinin (NK) antagonist, spesielt en NK-3, NK-2 eller NK-1 antagonist, f.eks. (αR,9R)-7-[3,5-bis(trifluormetyl)benzyl]-8,9,10,11-tetrahydro-9-metyl-5-(4-metyl-fenyl)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftyridin-6-13-dion (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]etoksy-3-(4-fluorfenyl)-4-morfolinyl]-metyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant eller 3-[[2-metoksy-5-(trifluormetoksy)fenyl]-metyl-amino]-2-fenylpiperidin (2S,3S);

- en muskarin antagonist, f. eks. oksybutynin, tolterodin, propiverin, tropsium klorid, darifenacin, solifenacin, temiverin og ipratropium;

- en COX-2 selektiv inhibitor, f.eks. celekoksib, rofekoksib, parekoksib, valdekoksib, derakoksib, etorikoksib, eller lumirakoksib;

- et kull-tjære analgetikum, spesielt paracetamol;

- et nevroleptisk middel slik som droperidol, klorpromazin, haloperidol, perfenazin, tioridazin, mesoridazin, trifluoperazin, flufenazin, klozapin, olanzapin, risperidon, ziprasidon, quetiapin, sertindol, aripiprazol, sonpiprazol, blonanserin, iloperidon,

perospiron, racloprid, zotepin, bifeprunox, asenapin, lurasidon, amisulpride, balaperidon, palindor, eplivanserin, osanetant, rimonabant, meclinetant, «Miraxion» eller sarizotan;

- en vanilloid reseptor-agonist (f.eks. resinferatoksin) eller -antagonist (f.eks. capsazepin);

- et beta-adrenergisk middel slik som propranolol;

- en lokalbedøvelse slik som mexiletin;

- et kortikosteroid slik som dexametason;

- en 5-HT reseptor-agonist eller -antagonist, spesielt en 5-HT_{1B/1D} agonist slik som eletriptan, sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan eller rizatriptan;

- en 5-HT_{2A} reseptor-antagonist slik som R(+)-alfa-(2,3-dimetoksy-fenyl)-1-[2-(4-fluorfenyletyl)]-4-piperidinmetanol (MDL-100907);

- et kolinergisk (nikotinisk) analgetikum, slik som ispronidin (TC-1734), (E)-N-metyl-4-(3-pyridinyl)-3-buten-1-amin (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidinylnetoksy)-2-kloropyridin (ABT-594) eller nikotin;

- «Tramadol»;

- en PDEV inhibitor, slik som 5-[2-etoksy-5-(4-metyl-1-piperazinyl-sulfonyl)-fenyl]-1-metyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-heksahydro-2-metyl-6-(3,4-metylendioksyfenyl)-pyrazino-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion (IC-351 eller tadalafil), 2-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-yl-1-sulfonyl)-fenyl]-5-metyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on (vardeafil), 5-(5-acetyl-2-butoksy-3-pyridinyl)-3-etyl-2-(1-etyl-3-azetidinylnetoksy)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on. 5-(5-acetyl-2-propoksy-3-pyridinyl)-3-etyl-2-(1-isopropyl-3-azetidinylnetoksy)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on. 5-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-[2-metoksyetyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on, 4-[(3-klor-4-metoksybenzyl)amino]-2-[(2S)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-yl]-N-(pyrimidin-2-ylmetyl)pyrimidin-5-karboksamid, 3-(1-metyl-7-okso-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-N-[2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl]-4-propoksybenzensulfonamid;

- et cannabinoid;

- metabotrop glutamat subtype 1 reseptor (mGluR1)-antagonist;

- en serotonin gjenopptaksinhibitor slik som sertralin, sertralin metabolitt demetylsertralin, fluoksetin, norfluoksetin (fluoksetin-desmetyl metabolitt), fluvoxamin, paroksetin, citalopram, citalopram metabolitt desmetylcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramin, femoksetin, ifoksetin, cyanodotiepin, litoksetin, dapoksetin, nefazodon, cericlamin og trazodon;

- en noradrenalin (norepinefrin)-gjenopptaksinhibitor, slik som maprotilin, lofepramin, mirtazepin, oxaprotilin, fezolamin, tomoksetin, mianserin, bupropion, bupropion-metabolitt-hydroksybupropion, nomifensin og viloxazin («Vivalan»), spesielt

en selektiv noradrenalin gjenopptaksinhibitor slik som reboksetin, spesielt (S,S)-reboksetin;

- en dobbel serotonin-noradrenalin gjenopptaksinhibitor, slik som venlafaxin, venlafaxin-metabolitt O-desmetylvenlafaxin, klomipramin, klomipramin-metabolitt-desmetyklomipramin, duloksetin, milnacipran og imipramin;

- en induserbar nitrogenoksidsyntase (iNOS) inhibitor slik som S-[2-[(1-iminoetyl)amino]etyl]-L-homocystein, S-[2-[(1-iminoetyl)-amino]etyl]-4,4-diokso-L-cystein, S-[2-[(1-iminoetyl)amino]etyl]-2-metyl-L-cystein, (2S,5Z)-2-amino-2-metyl-7-[(1-iminoetyl)amino]-5-heptensyre, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hydroksy-1-(5-tiazolyl)-butyl]tio]-5-klor-3-pyridinkarbonitril; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hydroksy-1-(5-tiazolyl)butyl]tio]-4-klorobenzonitril, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-klor-5-(trifluor-metyl)fenyl]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hydroksy-1-(5-tiazolyl)butyl]tio]-6-(trifluormetyl)-3-pyridinkarbonitril, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hydroksy-1-(5-tiazolyl)butyl]tio]-5-klorbenzonitril, N-[4-[2-(3-klorbenzylamino)etyl]fenyl]tiofen-2-karboksamidin, eller guanidinoetyldisulfid;

- en acetylkolinesterase-inhibitor slik som donepezil;

- en prostaglandin E₂ sub-type 4 (EP4)-antagonist slik som *N*-[(2-[4-(2-etyl-4,6-dimetyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]etyl}amino)-karbonyl]-4-metyl-benzen-sulfonamid eller 4-[(1S)-1-({[5-klor-2-(3-fluorfenoksy)pyridin-3-yl]-karbonyl}amino)-etyl]benzosyre;

- en leukotrien B₄-antagonist; slik som 1-(3-bifenyl-4-ylmetyl-4-hydroksy-kroman-7-yl)-syklopentankarboksylysyre (CP-105696), 5-[2-(2-karboksyetyl)-3-[6-(4-metoksyfenyl)-5E-heksenyl]oksyfenoksy]-valeriansyre (ONO-4057) eller DPC-11870,

- en 5-lipoksygenase inhibitor, slik som zileuton, 6-[(3-fluor-5-[4-metoksy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-yl]]fenoksy-metyl]-1-metyl-2-kinolon (ZD-2138), eller 2,3,5-trimetyl-6-(3-pyridylmetyl),1,4-benzokinon (CV-6504);

- en natriumkanalblokker, slik som lidokain; eller

- en 5-HT₃-antagonist, slik som ondansetron;

og farmasøytisk akseptable salter og solvater derav.

15. En farmasøytisk sammensetning, som omfatter p75NTR(NBP)et ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, og en farmasøytisk akseptabel bærer og/eller en eksipiens for anvendelse i en eller flere av å forebygge, forbedre, kontrollere, redusere forekomst av, eller forsinke utviklingen eller progresjonen av smerte.