(12) **Translation of European patent specification**

(11) **NO/EP 2957292 B1**

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 38/13 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/37 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)
A61K 38/34 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61N 5/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
C07K 14/685 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.05.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.12.13
(86)	European Application Nr.	15170572.0
(86)	European Filing Date	2009.03.27
(87)	The European Application's Publication Date	2015.12.23
(30)	Priority	2008.03.27, AU, 2008901461
(84)	Designated Contracting States:	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 ; SE ; SI ; SK ; TR
(73)	Proprietor	Clinuvel Pharmaceuticals Limited, Level 6, 15 Queen Street, Melbourne, VIC 3000, AU-Australia
(72)	Inventor	Wolgen, Philippe, Level 6, 15 Queen Street, Melbourne, Victoria 3000, AU-Australia
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, DK-1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **THERAPY FOR VITILIGO**

(56) References Cited: WO-A-87/04623, WO-A-2006/037188, WO-A-2008/025094, LIM HENRY W ET AL: "Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial.", JAMA DERMATOLOGY JAN 2015, vol. 151, no. 1, January 2015 (2015-01), pages 42-50, XP009186730, ISSN: 2168-6084, TSUKAMOTO KATSUHIKO ET AL: "Approaches to repigmentation of vitiligo skin: New treatment with ultrasonic abrasion, seed-

grafting and psoralen plus ultraviolet A therapy", PIGMENT CELL RESEARCH, MUNKSGAARD INTERNATIONAL PUBLISHERS, CAMBRIDGE, MA, DK, vol. 15, no. 5, 1 October 2002 (2002-10-01), pages 331-334, XP002359020, ISSN: 0893-5785, PAWELEK JOHN M: "Approaches to increasing skin melanin with MSH Analogs and synthetic melanins", PIGMENT CELL RESEARCH, MUNKSGAARD INTERNATIONAL PUBLISHERS, CAMBRIDGE, MA, DK, vol. 14, no. 3, 14 January 2001 (2001-01-14), pages 155-160, XP002255862, ISSN: 0893-5785, DORR R T ET AL: "EVALUATION OF MELANOTAN-II, A SUPERPOTENT CYCLIC MELANOTROPIC PEPTIDE IN A PILOT PHASE-I CLINICAL STUDY", LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 58, no. 20, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 1777-1784, XP001079873, ISSN: 0024-3205, DOI: 10.1016/0024-3205(96)00160-9, US-A- 5 674 839

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 som omfatter en alfa-MSH-analog som er et derivat av alfa-MSH som utviser agonistaktivitet for melanokortin-1-reseptoren (MC1R), reseptoren som alfa-MSH binder for å initiere produksjonen av melanin i en melanocytt, for anvendelse ved behandling eller forebygging av vitiligo hos et menneskeindivid hvori den farmasøytiske sammensetningen administreres subkutant i et forsyningssystem med uavbrutt frigivelse.

2. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvori tilførselssystemet frigir alfa-MSH-analogen i en periode på minst 2 dager.

3. Sammensetning for anvendelse ifølge kravene 1 til 2, hvori konsentrasjonen av alfa-MSH-analogen i individets plasma opprettholdes i et område på 0,001 ng/ml til 10 ng/ml.

4. Sammensetning for anvendelse ifølge kravene 1 til 3, hvori sammensetningen videre omfatter ett eller flere midler valgt fra gruppen som består av kortikosteroider, immunosuppressive midler, antiinflammatoriske midler og fotokjemoterapeutiske midler sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel.

5. Anvendelse av en farmasøytisk sammensetning som omfatter en alfa-MSH-analog som er et derivat av alfa-MSH som utviser agonistaktivitet for melanokortin-1-reseptoren (MC1R), reseptoren som alfa-MSH binder for å initiere produksjon av melanin i en melanocytt, for fremstilling av et profylaktisk eller terapeutisk middel for behandling eller forebygging av vitiligo hos et humant individ hvori sammensetningen administreres subkutant i et tilførselssystem med uavbrutt frigivelse.

6. Anvendelse ifølge krav 5, hvori tilførselssystemet frigir alfa-MSH-analogen i en periode på minst 2 dager.

7. Anvendelse ifølge kravene 5 til 6, hvori konsentrasjonen av alfa-MSH-analogen i individets plasma opprettholdes i et område på 0,001 ng/ml til 10 ng/ml.

8. Anvendelse ifølge kravene 5 til 7, hvori sammensetningen videre omfatter ett eller flere midler valgt fra gruppen som består av kortikosteroider valgt fra mometasonfuroat, betametason, deksametason, hydrokortison, metylprednisolon, prednisolon og kortison,

immunosuppressive midler, antiinflammatoriske midler og fotokjemoterapeutiske midler sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel.

9. Sammensetning for anvendelse ifølge kravene 1 til 8, hvori alfa-MSH-analogen velges fra forbindelser med formelen:

R_1-W-X-Y-Z-R_2

hvori

R_1 er fraværende; n-pentadekanoyl, Ac, 4-fenylbutyryl, Ac-Gly-, Ac-Met-Glu, Ac-Nle-Glu- eller Ac-Tyr-Glu-;

W er -His- eller -D-His-;

X er -Phe-, -D-Phe-, -Tyr-, -D-Tyr-, eller -(pNO_2)D-Phe^7-;

Y er -Arg- eller -D-Arg-;

Z er - Trp- eller - D-Trp-; og

R_2 er -NH_2; -Gly-NH_2; eller -Gly-Lys-NH_2.

10. Sammensetning for anvendelse ifølge kravene 1 til 8, hvori alfa-MSH-analogen er en syklisk analog hvori en intramolekylær interaksjon eksisterer (1) mellom aminosyreresten i posisjon 4 og en aminosyrerest i posisjon 10 eller 11, og/eller (2) mellom aminosyreresten i posisjon 5 og aminosyreresten i posisjon 10 eller 11, og hvori den intramolekylære interaksjonen er en disulfidbinding eller annen kovalent binding.

11. Sammensetning for anvendelse ifølge kravene 1 til 8, hvori alfa-MSH-analogen velges fra gruppen som består av:

Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH_2

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-NH_2

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH_2

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn-NH_2

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab-NH_2

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Dpr-NH_2

Ac-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Lys-NH2

Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg-Trp-Lys-NH_2

12. Sammensetning for anvendelse ifølge kravene 1 til 8, hvori alfa-MSH-analogen velges fra gruppen som består av:

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH_2

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Dpr-NH_2

Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH_2

Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH_2

Ac-Tyr-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH_2

Ac-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-NH_2

Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH_2

Ac-Ser-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-Gly-Pro-Val-NH_2

13. Sammensetning for anvendelse ifølge kravene 1 til 8, hvori alfa-MSH-analogen er [D-Phe^7]-alfa-MSH,

[D-Ser^{1} D-Phe^{7}]-alfa-MSH,
[D-Tyr^{2}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH,
[D-Ser^{3}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH,
[D-Met^{4}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH,
[D-Glu^{5}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH,
[D-His^{6}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH,
[D-Phe^{7}, D-Arg^{8}]-alfa-MSH,
[D-Phe^{7}, D-Trp^{9}]-alfa-MSH,
[D-Phe^{7}, D-Lys^{11}]-alfa-MSH,
[D-Phe-^{7}, D-Pro^{12}]-alfa-MSH,
[D-Phe^{7}, D-Val^{13}]-alfa-MSH,
[D-Ser^{1}, Nle^{4}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH,
[D-Tyr^{2}, Nle^{4}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH,
[D-Ser^{3}, Nle^{4}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH,
[Nle^{4}, D-Glu^{5},D-Phe^{7}]-alfa-MSH,
[Nle^{4}, D-His^{6}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH,
[Nle^{4}, D-Phe^{7}, D- Arg^{8}]-alfa-MSH,
[Nle^{4}, D-Phe^{7}, D-Trp^{9}]-alfa-MSH,
[Nle^{4}, D-Phe^{7}, D-Lys^{11}]-alfa-MSH,
[Nle^{4}, D-Phe^{7}, D-Pro^{12}]-alfa-MSH,
[Nle^{4}, D-Phe^{7}, D-Val^{13}]-alfa-MSH,

[Cys^{4}, Cys^{10}] -alfa-MSH

[Cys^{4}, D-Phe^{7}, Cys^{10}] -alfa-MSH

[Cys^{4}, Cys^{11}] -alfa-MSH

[Cys^{5}, Cys^{10}] -alfa-MSH

[Cys^{5}, Cys^{11}]· -alfa-MSH

[Cys^{4}, Cys^{10}]· -alfa-MSH$_{4-13}$

[Cys^{4}, Cys^{10}]-alfa-MSH$_{4-12}$

[D-Phe^{7}]-alfa-MSH$_{5-11}$

[Nle^{4}, D-Tyr^{7}]-alfa-MSH$_{4-11}$

[(pNO$_{2}$)D-Phe^{7}]-alfa-MSH$_{4-11}$

[Tyr^{4}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH$_{4-10}$,

[Tyr^{4}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH$_{4-11}$,

[Nle^{4}]-alfa-MSH$_{4-11}$,

[Nle^{4}, (pNO$_{2}$)D-Phe^{7}]-alfa-MSH$_{4-11}$

[Nle^{4}, D-His^{6}]-alfa-MSH$_{4-11}$,

[Nle^{4}, D-His^{6}, D-Phe^{7}]-alfa-MSH$_{4-11}$,

[Nle^{4}, D-Arg^{8}]-alfa-MSH$_{4-11}$,

[Nle^{4}, D-Trp^{9}]-alfa-MSH$_{4-11}$, eller

[Nle^{4} D-Phe^{7} D-Trp^{9}]-alfa-MSH$_{4-9}$.

14. Subkutant tilførselssystem sammensatt av anordninger eller sammensetninger som inneholder en alfa-MSH-analog som definert i ett av de foregående kravene sammen med ett eller flere kortikosteroider valgt fra mometasonfuroat, betametason, deksametason, hydrokortison, metylprednisolon, prednisolon og kortison, immunosuppressive midler, antiinflammatoriske midler eller fotokjemoterapeutiske midler, hvori tilførselssystemet tillater

kontrollert frigivelse, forlenget frigivelse, modifisert frigivelse, forsinket frigivelse, pulserende frigivelse eller programmert frigivelsestilførsel av de aktive komponentene for å opprettholde konsentrasjon av de aktive komponentene i individets plasma.

15. Tilførselssystem ifølge krav 14, hvori konsentrasjonen av alfa-MSH-analogen i individets plasma opprettholdes i et område på 0,001 ng/ml til 10 ng/ml.