



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3389692 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/12 (2006.01)
A61M 5/30 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.05.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.03.04
(86)	European Application Nr.	16823378.1
(86)	European Filing Date	2016.12.07
(87)	The European Application's Publication Date	2018.10.24
(30)	Priority	2015.12.16, US, 201562268360 P 2016.05.03, US, 201662331320 P 2016.06.08, US, 201662347486 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	RA Pharmaceuticals, Inc., 87 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140, USA
(72)	Inventor	DEMARCO, Steven James, 80 King George Drive, BoxfordMassachusetts 01921, USA HOARTY, Michelle Denise, 14 Ellingwood Avenue, Billerica,Massachusetts 01821, USA PARKER, Grace Victoria, 49 Dover St. Apt 48, SomervilleMassachusetts 02144, USA RICARDO, Alonso, 183 Rindge Avenue 3, CambridgeMassachusetts 02140, USA TOBE, Sylvia, 3 Dodge Street, CambridgeMassachusetts 02139, USA TRECO, Douglas A., 87 Brantwood Road, ArlingtonMassachusetts 02476, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **MODULATORS OF COMPLEMENT ACTIVITY**

(56) References
Cited:

WO-A1-2013/172954
Robert P Hammer: "Harnessing mRNA-display for the Discovery of Macrocyclic Peptide Drugs", ,
14 March 2016 (2016-03-14), XP055346479, Retrieved from the Internet:
URL:http://boulderpeptide.org/wp-content/uploads/formidable/BPS_Eastcoastshowcase_RaPharma_03_14_16_final.pdf
Anonymous: "Paper: Preclinical Evaluation of RA101495, a Potent Cyclic Peptide Inhibitor of C5

for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria", , 5 December 2015 (2015-12-05), XP055346473, Retrieved from the Internet: URL:<https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/scheduler/Paper85927.html> [retrieved on 2017-02-16] & Alonso Ricardo ET AL: "Preclinical evaluation of RA101495, a potent cyclic peptide inhibitor of C5 for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria", , 5 December 2015 (2015-12-05), XP055346475, Retrieved from the Internet: URL:<http://rapharma.com/wp-content/uploads/Ra-Pharma-ASH-poster-2015.pdf> [retrieved on 2017-02-16]

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 et C5-hemmende polypeptid med kjernesekvensen SEKV ID NR: 1 og en farmasøytisk akseptabelt eksipiens, hvor den
5 farmasøytisk akseptable eksipiens omfatter natriumklorid i en konsentrasjon på fra 25 mM til 100 mM og natriumfosfat i en konsentrasjon på fra 10 mM til 100 mM.

2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1:
(a) hvor polypeptidet er til stede i en konsentrasjon på fra 1 mg/ml til 400 mg/ml;
10 (b) omfattende en pH fra 6,5 til 7,5;
(c) hvor polypeptidet binder seg til C5 med en likevektsdissosiasjonskonstant (K_D) på fra 0,1 nM til 1 nM;
(d) hvor polypeptidet blokkerer produksjonen av C5a etter aktivering av den alternative mekanismen for komplementaktivering; eller
15 (e) hvor polypeptidet blokkerer dannelse av membranangrepskomplekset (MAC) etter aktivering av den klassiske mekanismen, alternativ mekanisme eller lektinmekanisme for komplementaktivering.

3. Farmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1-2 for
20 anvendelse i en fremgangsmåte for å hemme hemolyse hos et individ omfattende administrering av den farmasøytiske sammensetning, hvor, eventuelt:
(a) nevnte farmasøytiske sammensetning administreres i en dose som er tilstrekkelig til å oppnå plasmanivåer av polypeptidet på fra 0,1 µg/ml til 20 µg/ml;
(b) den farmasøytiske sammensetningen administreres i en dose tilstrekkelig til å
25 levere fra 0,01 mg til 2 mg av polypeptidet per kg vekt av individet;
(c) den farmasøytiske sammensetningen administreres i en dose tilstrekkelig til å levere fra 0,1 mg til 0,4 mg av polypeptidet per kg vekt av individet; eller
(d) den farmasøytiske sammensetningen administreres daglig ved subkutan eller intravenøs injeksjon i en dose tilstrekkelig til å levere fra 0,1 mg/dag til 60 mg/dag av
30 polypeptidet per kg vekt av individet.

4. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 3, alternativ (a), hvor hemolyse etter administrering blir hemmet fra 25% til 100%, hvor, eventuelt:
(a) den farmasøytiske sammensetningen administreres daglig i minst to dager;
35 (b) den farmasøytiske sammensetningen administreres daglig i 7 dager; eller
(c) den farmasøytiske sammensetningen administreres daglig i minst 100 dager.

5. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 4, hvor ingen skadelige kardiovaskulære, respiratoriske og/eller sentralnervesystemeffekter (CNS) observeres i minst 1 måned etter administrering, hvor, eventuelt:
- (a) ingen endringer i hjerterefrekvens og/eller arterielt blodtrykk observeres i minst 1 måned etter administrering; eller
 - (b) ingen endringer i respirasjonsfrekvens, åndedrettsvolum og/eller minuttvolum observeres i minst 1 måned etter administrering.
6. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3-5, hvor den farmasøytiske sammensetningen administreres subkutant (SC) eller intravenøst (IV), hvor, eventuelt:
- (a) halveringstiden ($t_{1/2}$) av polypeptidnivåene i individets plasma er minst 4 timer;
 - (b) $t_{1/2}$ av polypeptidnivået i individets plasma er fra 1 dag til 10 dager;
 - (c) steady state distribusjonsvolumet av polypeptidet i individet plasma er fra 10 ml / kg til 200 ml / kg;
 - (d) steady state distribusjonsvolumet av polypeptidet i individet plasma er lik minst 50% av det totale blodvolumet;
 - (e) den totale klaringshastigheten for polypeptidet i individets plasma er fra 0,04 ml/time/kg til 4 ml/time/kg;
 - (f) T_{max} av polypeptidet i individets plasma er fra 1 time til 48 timer; eller
 - (g) tilstedeværelsen av målbare mengder av polypeptidet er i det vesentlige begrenset til plasmakammeret.
7. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 3, alternativ (b), hvor 50% til 99% av C5-aktivering hos individet er inhibert.
8. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3, (b) - (c) eller 7, hvor den farmasøytiske sammensetningen administreres subkutant eller intravenøst, hvor, eventuelt:
- (a) den farmasøytiske sammensetningen administreres en eller flere ganger daglig, hvor, eventuelt:
 - (i) den farmasøytiske sammensetningen administreres i en periode på 7 dager;
 - (ii) hemolyse er <3% 24 timer etter siste administrering; eller
 - (iii) komplementaktivitet er <5% 24 timer etter den siste administrasjonen;
 - (b) prosent hemming av hemolyse er fra minst 90% til 95% eller mer innen 3 timer etter en første administrering;

(c) den prosentvise hemming av hemolyse er fra minst 90% til 95% eller mer, målt minst 7 dager etter administrering;

(d) prosent hemming av hemolyse er fra minst 90% til 95% eller mer i minst 4 dager etter administrering; eller

5 (e) maksimal hemming av hemolyse og/eller maksimal inhibering av komplementaktivitet oppnås fra 2 timer etter administrering til 4 timer etter administrering, hvor polypeptidet eventuelt administreres i en dose på 0,2 mg/kg.

9. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 8, alternativ (a) (i), hvor
10 komplementaktiviteten er redusert til fra 1 til 10 prosent i løpet av nevnte periode på 7 dager.

10. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 3, alternativ (d), hvor den
maksimale serumkonsentrasjon (C_{max}) oppnådd er fra 0,1 µg/ml til 1000 µg/ml; eller
15 området under kurven (AUC) er fra 200 µg*time/ml til 10.000 µg*time/ml.

11. Farmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1-2 for
anvendelse i fremgangsmåte for behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri
(PNH) i et individ som har behov derav, omfattende subkutan eller intravenøs
20 administrering av den farmasøytiske sammensetning.

12. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 11, hvor individet
tidligere har blitt behandlet med et antistoffbasert terapeutisk middel, der det
antistoffbaserte terapeutikum eventuelt er eculizumab.

25 13. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 12, hvor PNH i individet var resistent eller ikke responderer på behandling med nevnte antistoffbaserte terapeutiske midler, hvor valgfritt, det antistoffbaserte terapeutiske stoffet er eculizumab.

30 14. Sett omfattende den farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1-2 og instruksjoner for bruk derav.

15. Auto-injektoranordning omfattende den farmasøytiske sammensetningen ifølge
35 hvilket som helst av kravene 1-2.