



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2205281 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/50 (2017.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.09.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.06.29
(86)	European Application Nr.	08797971.2
(86)	European Filing Date	2008.08.15
(87)	The European Application's Publication Date	2010.07.14
(30)	Priority	2007.08.16, US, 956273 P
(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 ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR
(73)	Proprietor	PharmaEssentia Corp., 13F, No. 3. Park St., Nangang District,, Taipei 115, Taiwan
(72)	Inventor	LIN, Ko-Chung, 253 Lincoln Street, Lexington, MA 02421, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **PROTEIN-POLYMER CONJUGATES**

(56) References

Cited:

WO-A1-98/41562	WO-A1-96/21469
US-A- 5 951 974	WO-A1-95/11924
US-A1- 2006 057 070	WO-A2-2006/084089
WO-A2-2005/000359	EP-A2- 0 809 996
EP-A2- 1 869 079	WO-A2-03/044056
US-A- 5 932 462	US-A1- 2005 009 988

HUANG YI-WEN ET AL: "Ropeginterferon alfa-2b every 2 weeks as a novel pegylated interferon for patients with chronic hepatitis B", HEPATOLOGY INTERNATIONAL, vol. 14, no. 6, 24 October 2018 (2018-10-24), pages 997-1008, XP037334123, ISSN: 1936-0533, DOI: 10.1007/S12072-020-10098-Y

BAILON P ET AL: "Rational design of a potent, long-lasting form of interferon: A 40 kDa branched polyethylene glycol-conjugated interferon alpha-2a for the treatment of hepatitis C", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, ACS, WASHINGTON, DC, US, vol. 12, no. 2, 1 March 2001 (2001-03-01), pages 195-202, XP002264676, ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/BC000082G

BASU AMARTYA ET AL: "STRUCTURE-FUNCTION ENGINEERING OF INTERFERON-BETA-1B FOR IMPROVING STABILITY, SOLUBILITY, POTENCY, IMMUNOGENICITY, AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES BY SITE-SELECTIVE MONO-PEGYLATION", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, ACS, WASHINGTON, DC, US, vol. 17, no. 3, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 618-630, XP008078006, ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/BC050322Y

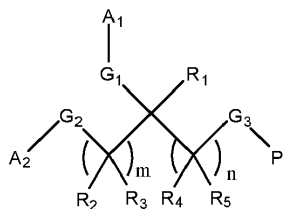
BAKER DARREN P ET AL: "N-terminally PEGylated human interferon-beta-1a with improved pharmacokinetic properties and in vivo efficacy in a melanoma angiogenesis model", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, ACS, WASHINGTON, DC, US, vol. 17, no. 1, 18 January 2006 (2006-01-18), pages 179-188, XP002593171, ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/BC050237Q

[retrieved on 2005-12-03]

ROBERTS M J ET AL: "Chemistry for peptide and protein PEGylation", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 54, no. 4, 17 June 2002 (2002-06-17), pages 459-476, XP002293146, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/S0169-409X(02)00022-4
HSU SHIH-JER ET AL: "Ropeginterferon Alfa-2b administered every two weeks for patients with genotype 2 chronic hepatitis C", JOURNAL OF THE FORMOSAN MEDICAL ASSOCIATION, vol. 120, no. 3, 1 March 2021 (2021-03-01) , pages 956-964, XP055789197, HK ISSN: 0929-6646, DOI: 10.1016/j.jfma.2020.09.018

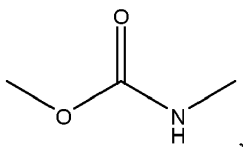
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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 protein-polymer-konjugat med formel I:

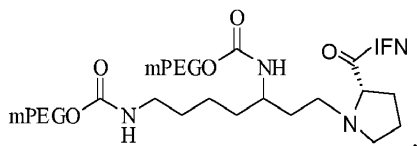
Formel I

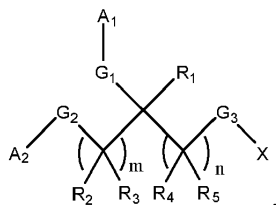
hvor

hver av R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , og R_5 , uavhengig, er Hhver av A_1 og A_2 , uavhengig, er en mPEG-del med en molekylvekt på 10-30 kD; G_3 er en binding og hver av G_1 og G_2 erhvor O er festet til A_1 eller A_2 , og NH er festet til et karbonatom som vist i formel I;P er et interferon- α_{2b} , interferon- β , et humant veksthormon, eller et erythropoietin der aminogruppen ved N-terminusen er festet til G_3 ;

m er 0 eller et heltall på 1-10, eventuelt er m 4; og

n er et heltall på 1-10, eventuelt er n 2.

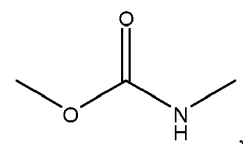
2. Konjugatet ifølge krav 1, hvor P er en modifisert interferon-del inneholdende 1-4 ytterligere aminosyrerester ved N-terminusen; og n er 2 og m er 4.**3.** Konjugatet ifølge krav 2, hvor konjugatet erhvor mPEG har en molekylvekt på 20 kD og IFN er en interferon- α_{2b} del.

4. En forbindelse med formel II

Formel II

hvor

X er CH(=O);

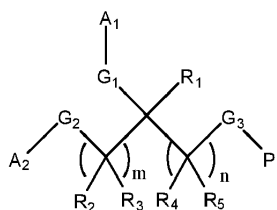
hver av A₁ og A₂, uavhengig, er en mPEG-del med en molekylvekt på 10-30 kD;hver av G₁ og G₂, uavhengig, er

hvor O er festet til A₁ eller A₂, og NH er festet til et karbonatom som vist i formel I;

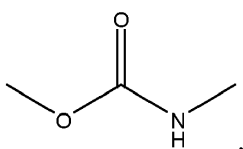
G₃ er en binding;hver av R₁, R₂, R₃, R₄, og R₅, uavhengig, er H

m er 0 eller et heltall på 1-10, eventuelt er m 4; og

n er et heltall på 1-10, eventuelt er n 2.

5. En fremgangsmåte for fremstilling av et protein-polymer-konjugat med formel I:

Formel I

hvor hver av R₁, R₂, R₃, R₄, og R₅, uavhengig, er Hhver av A₁ og A₂, uavhengig, er en mPEG-del med en molekylvekt på 10-30 kD;G₃ er en binding og hver av G₁ og G₂ er

hvor O er festet til A₁ eller A₂, og NH er festet til et karbonatom som vist i formel I;

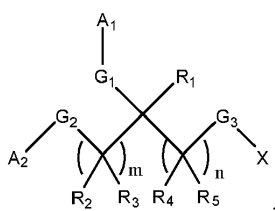
P er et interferon- α_{2b} , interferon- β , et humant veksthormon, eller et erythropoietin, hvori aminogruppen ved N-terminusen er festet til G_3 ;

m er 0 eller et heltall på 1-10, eventuelt er m 4; og

n er et heltall på 1-10, eventuelt er n 2;

idet fremgangsmåten omfatter:

kopling av et N-terminus fritt protein H-P, idet P er et interferon- α_{2b} , interferon- β , et humant veksthormon, eller et erythropoietin, med et di-polymer forgrenet molekyl med formel II:

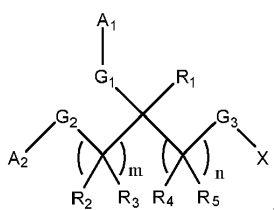


Formel II

hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A_1 , A_2 , G_1 , G_2 , G_3 , m og n er som definert ovenfor, og X er en utgående gruppe;

eller

kobling av et N-terminus fritt protein H-P, idet P er en protein-del, med et di-polymer forgrenet molekyl med formel II:



Formel II

hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A_1 , A_2 , G_1 , G_2 , G_3 , n og m er som definert ovenfor, og X er CHO; og deretter redusering av koblingsproduktet for å danne protein-polymer-konjugatet.

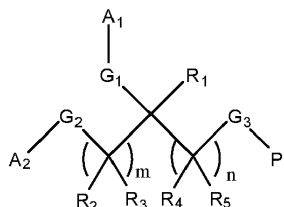
6. Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvori hver av A_1 og A_2 er en mPEG-del med en molekylvekt på 20 kD;

og P er en modifisert interferon-del som inneholder 1-4 ytterligere aminosyrerester ved N-terminusen.



7. Fremgangsmåten ifølge krav 6, hvori P er , idet IFN er en interferon- α_{2b} del, hvis N-terminus er bundet til karbonylgruppen; og G_3 er en binding og X er $CH(=O)$.

8. Et protein-polymer-konjugat med formel I:



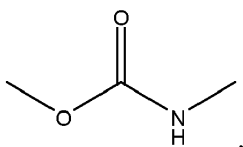
Formel I

for bruk ved behandling av hepatitt C-virusinfeksjon eller hepatitt B-virusinfeksjon, hvori

hver av R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , og R_5 , uavhengig, er H;

hver av A_1 og A_2 , uavhengig, er en mPEG-del med en molekylvekt på 10-30 kD;

G_3 er en binding og hver av G_1 og G_2 er



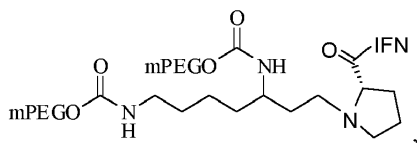
hvori O er festet til A_1 eller A_2 , og NH er festet til et karbonatom som vist i formel I;

P er et interferon- α_{2b} ;

m er 0 eller et heltall på 1-10, eventuelt er m 4; og

n er et heltall på 1-10, eventuelt er n 2.

9. Protein-polymer-konjugatet ifølge krav 8 for bruk ved behandling av hepatitt C-virusinfeksjon eller hepatitt B-virusinfeksjon, hvori konjugatet er



hvori mPEG har en molekylvekt på 20 kD og IFN er en interferon- α_{2b} del.