



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2501413 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/60 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C08G 65/08 (2006.01)
C08G 65/14 (2006.01)
C08G 65/26 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.09.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.03.27
(86)	European Application Nr.	10782159.7
(86)	European Filing Date	2010.11.18
(87)	The European Application's Publication Date	2012.09.26
(30)	Priority	2009.11.18, US, 262463 P 2009.12.24, US, 290072 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	Nektar Therapeutics, 455 Mission Bay Boulevard South, Suite 100, San Francisco, CA 94158, USA
(72)	Inventor	CHONG, Anthony, O., 117 Windridge Way SW, Huntsville, AL 35824, USA LEE, Seojun, 108 Alisha Circle, Madison, AL 35756, USA JOSHI, Bhalchandra, V., 108 Glen View Drive, Madison, AL 35758, USA BRAY, Brian, 2249 Towne Park Drive, Huntsville, AL 35803, USA NIE, Shaoyong, 9206 Waterside Street, Apt. 213, Middleton, WI 53562, USA SPENCE, Patrick, 110 Porch Light Place, Madison, AL 35756, USA KOZLOWSKI, Antoni, 2103 Greenslope Trail, Huntsville, AL 35811, USA MCMANUS, Samuel, 10061 Bart Dr., Huntsville, AL 35803, USA TIPNIS, Sachin, 12850 Whittington Drive 1506, Houston, TX 77077, USA LAVATY, Greg, 826 Bel Mar Street, Sugar Land, TX 77478, USA SWALLOW, David, 15907 Chiltren Circle, Spring, TX 77379, USA SCHAEFER, Anthony, 2208 Shades Crest Road, Huntsville, Alabama 35801, USA HANDLEY, John, 4912 Lester River Road, Duluth, MN 55804, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **ACID SALT FORMS OF POLYMER-DRUG CONJUGATES**

(56) References
Cited: US-A1- 2007 031 371

US-B1- 6 482 993
US-B1- 6 486 361
US-A1- 2005 043 215
EP-A1- 1 798 235
EP-A2- 1 258 502
US-B1- 6 608 076
WO-A2-2005/028539

LI W Y ET AL: "Stability of irinotecan hydrochloride in aqueous solutions", AMERICAN JOURNAL OF HEALTH-SYSTEM PHARMACY, AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS, UNITED STATES, vol. 59, no. 6, 15 March 2002 (2002-03-15) , pages 539-544, XP003005409, ISSN: 1079-2082

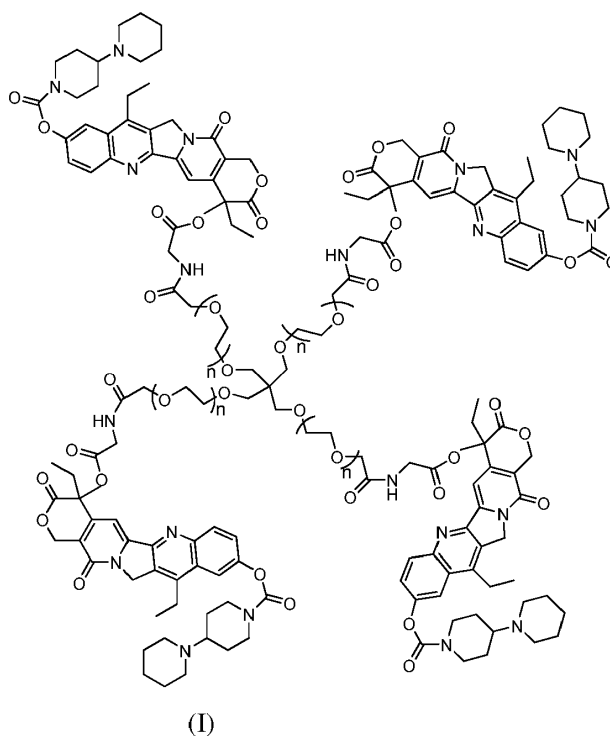
HONG ZHAO ET AL: "Novel prodrugs of SN38 using multiarm poly(ethylene glycol) linkers", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, ACS, WASHINGTON, DC, US, vol. 19, no. 4, 1 April 2008 (2008-04-01), pages 849-859, XP002624209, ISSN: 1043-1802, DOI: DOI:10.1021/BC700333S [retrieved on 2008-03-28]

FISHMAN A ET AL: "Synthesis and Investigation of Novel Branched PEG-Based Soluble Polymer Supports", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON.; US, vol. 68, no. 25, 11 November 2003 (2003-11-11), pages 9843-9846, XP002480985, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/JO034868U

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. Sammensetning omfattende blandede salter av vannoppløselige polymer-aktivt middel konjugater, hvor det aktive middel i konjugatet har minst én basisk
- 5 amingruppe og videre, for hver amingruppe innen det aktive middel, er amingruppen enten protonert eller ikke-protonert, hvor en hvilken som helst gitt protonert amingruppe er en syre-saltform av en uorganisk syre eller trifluoreddiksyre (TFA), hvor (i) den vannoppløselige polymer er en flerarmet poly- (etylenglykol), (ii) det aktive middel er irinotekan, (iii) den uorganiske syren er saltsyre (HCl), (iv) minst 25
- 10 molprosent av amingruppene i det aktive middel er protonert som TFA-saltet, (v) 25-40 molprosent av amingruppene innen det aktive middel er protonert som HCl-saltet, og (vi) 5-35 molprosent av amingruppene i det aktive middel er ikke-protonert.
2. Sammensetning ifølge krav 1, hvor det vannoppløselige polymer-aktivt middel konjugatet har strukturen (I):
- 15

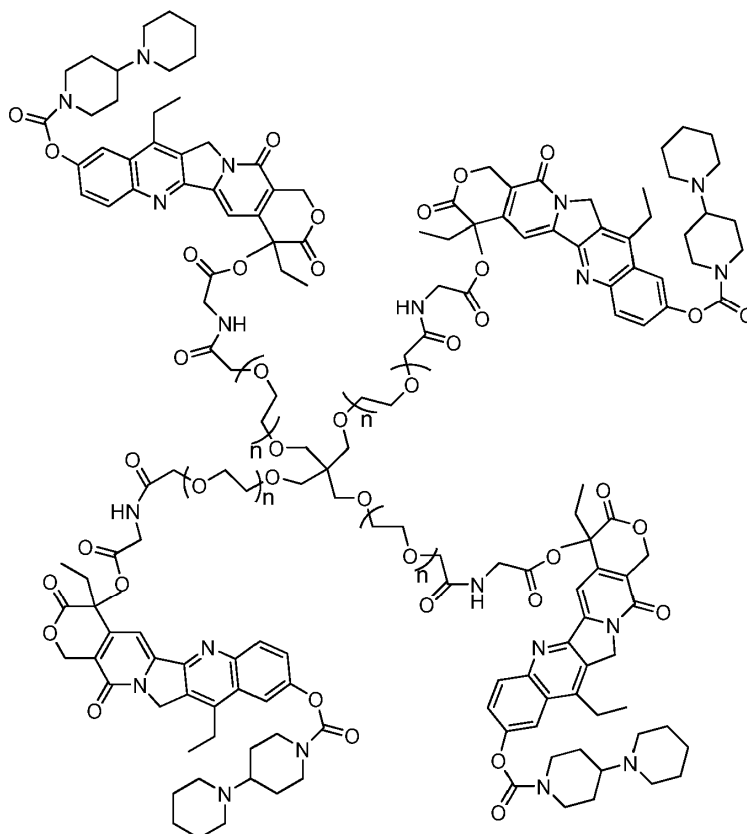


- og n er et heltall som strekker seg fra 20 til 500, hvor minst 25 molprosent av
- 20 amingruppene i det aktive middel er protonert som TFA-saltet, hvor 25-40 molprosent av amingruppene i det aktive middel er protonert som HCl-saltet og hvor 5-35 molprosent av amingruppene i det aktive middel er ikke-protonert.

3. Sammensetning ifølge krav 1 eller 2, hvor 35-65 mol% av aktivt middel-amingrupper er protonert som TFA-saltet.

4. Blandet salt av trifluoreddiksyre/saltsyre (TFA/HCl) med følgende struktur:

5



(I)

10 hvor n er et heltall som strekker seg fra 40 til omtrent 500, hvor minst 25 molprosent av amingruppene i det aktive middel er protonert som TFA-saltet, hvor 25-40 molprosent av amingruppene i det aktive middel er protonert som HCl-saltet og hvor 5-35 molprosent av amingruppene i det aktive middel er ikke-protonert.

15 5. Fremgangsmåte for fremstilling av et blandet salt av et vannoppløselig polymer-aktivt middel konjugat, omfattende trinnene med:

(a) avbeskyttelse av et uorganisk syre salt av et aminholdig aktivt middel i beskyttet form ved behandling med trifluoreddiksyre (TFA) for å danne et avbeskyttet uorganisk syre/TFA blandet salt,

(b) bestemmelse av de relative molare mengder av uorganisk syre og TFA i det avbeskyttede syresaltet dannet i trinn (a),

(c) kopling av det avbeskyttede uorganisk syre/TFA-blandet salt i trinn (a) med et vannoppløselig polymerreagens i nærvær av en base for å danne et polymer-aktivt middel konjugat, og

(d) utvinning av polymer-aktivt middel konjugatet, hvor nevnte polymer-aktivt middel konjugatet er karakterisert ved å ha nevnte én eller flere amingrudder tilstedee i en kombinasjon av fri base, uorganisk syre saltform og TFA saltform, hvor (i) den vannoppløselige polymer er en flerarmet poly(etylenglykol), (ii) det aktive middel er irinotekan, (iii) den uorganiske syre er saltsyre (HCl), (iv) det vannoppløselige polymerreagens er en aktivert polyetylenglykolester, (v) minst 25 molprosent av amingruddene i det aktive middel er protonert som TFA-saltet, (vi), 25-40 molprosent av amingruddene i det aktive middel er protonert som HCl-saltet og (vii) 5-35 molprosent av amingruddene i det aktive middel er ikke-protonert.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor basen er et amin.

15

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor basen er valgt fra trimetylamin, trietylamin og dimetylaminpyridin.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor det aminholdige aktive middel i beskyttet form er t-boc-glycin irinotekan.

20

9. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 5-8, hvor mengden av base i trinn (c) varierer fra 1,00 - 2,00 (mol TFA + mol syre).

10. Fremgangsmåte for fremstilling av et blandet salt av et vannoppløselig polymer-aktivt middel konjugat, omfattende trinnene:

25

(i) avbeskyttelse av t-Boc glycin-irinotekan.HCl ved behandling med trifluor-eddiksyre (TFA) for å danne avbeskyttet glycin-irinotekan HCl,

(ii) kopling av det avbeskyttede glycin-irinotekan-HCl med 4-armet pentaerytritolyl-polyetylenglykol-karboksymetylsuksinimid i nærvær av en base under betingelser som er effektive for å danne et konjugert, 4-armet pentaerytritolyl-polyetylenglykol-karboksymetylglycin-irinotekan, og

30

(iii) utvinning av konjugatet fra trinn (ii),

hvor konjugatet er et blandet salt omfattende amingrudder i en kombinasjon av fri base, HCl og TFA saltform, hvor: minst 25 molprosent av amingruddene i det aktive middel er protonert som TFA-saltet, 25-40 mol prosent av amingruddene i det aktive middel er protonert som HCl-saltet og 5-35 molprosent av amingruddene i det aktive

35

middel er ikke-protonert.

11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 5-10, som videre omfatter rensing av det utvunnede konjugat.

5

12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor rensingen omfatter rekrystallisering av konjugatet for å danne et rekrystallisert konjugat.

10

13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor det rekrystalliserte produkt også er et blandet syre salt omfattende amingrupper i en kombinasjon av fri base, HCl og TFA saltform.

15

14. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 5-13, som er effektiv for å reproduserbart tilveiebringe et blandet salt som har relative molare mengder uorganisk syreaddisjonssalt, trifluoreddiksyresalt og fri base som varierer med ikke mer enn omtrent 15 prosent i batch-til-batch konsistens.

20

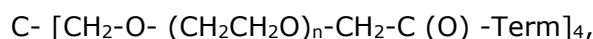
15. Blandet salt som er reproduserbart fremstilt ved fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 5-14, som har relative molare mengder av uorganisk syreaddisjonssalt, trifluoreddiksyresalt og fri base som varierer med ikke mer enn omtrent 15 prosent i konsistens fra batch-til-batch.

25

16. Farmasøytisk akseptabel sammensetning omfattende (i) et blandet salt ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 eller 15 eller fremstilt ved fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 5-14, og (ii) laktatbuffer, i frysetørket form.

30

17. Sammensetning omfattende blandede salter av firearmet polymerkonjugater, hvor minst 90% av de firearmede konjugater i sammensetningen:
(a) har en struktur som omfattes av formelen,

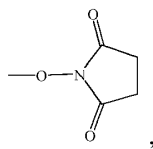


hvor

35

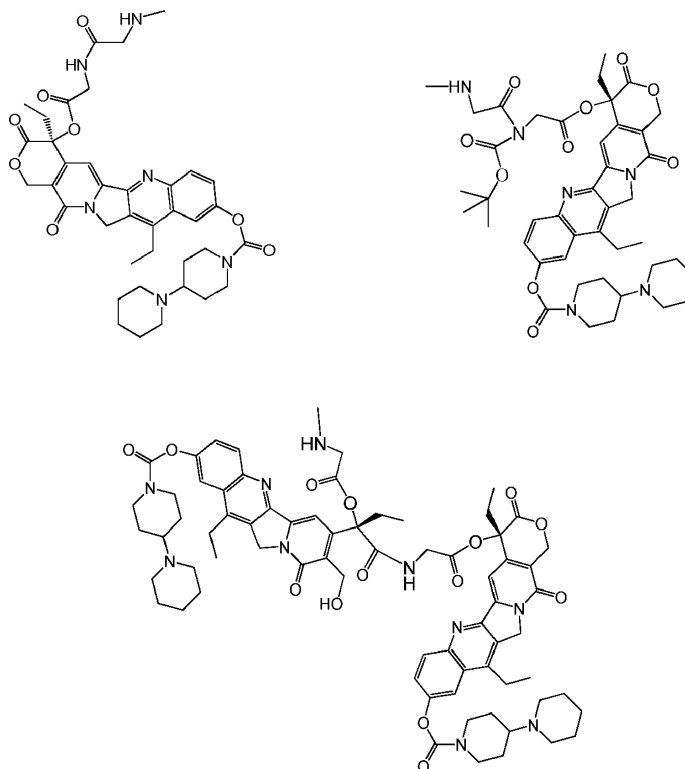
n , i hvert tilfelle, er et heltall som har en verdi fra 5 til 150 (f.eks. omtrent 113) og Term , i hvert tilfelle, er valgt fra gruppen bestående av $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$,

5



-NH-CH₂-C(O)-OH, -NH-CH₂-C(O)-OCH₃,

5



- 10 og -NH-CH₂-C(O)-O-Irino ("GLY-Irino"), hvor Irino er en rest av irinotekan; og
 (b) for hver Term i de minst 90% firearmede konjugatene i sammensetningen, er
 minst 90% derav -NH-CH₂-C(O)-O-Irino,
 og videre for hver amingruppe i hver Irino i minst 90% av de firearmede konjugatene
 i sammensetningen, er hver amingruppe enten protonert eller ikke-protonert, hvor en
 15 hvilken som helst gitt protonert amingruppe er en syre saltform av en uorganisk syre
 eller trifluoreddiksyre, hvor: (i) den uorganiske syre er saltsyre (HCl), (ii) minst 25
 molprosent av amingruppene i det aktive middel er protonert som TFA-saltet, (iii) 25-
 40 molprosent av amingruppene i det aktive middel er protonert som HCl-saltet, og
 (iv) 5-35 mol% av amingruppene i det aktive middel er ikke-protonert.

20