



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2729179 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/56 (2017.01)
A61K 47/65 (2017.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.12.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.09.23
(86)	European Application Nr.	12797060.6
(86)	European Filing Date	2012.06.06
(87)	The European Application's Publication Date	2014.05.14
(30)	Priority	2011.06.06, US, 201161493886 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	Starpharma Pty Ltd, PO Box 2022, Preston, Victoria 3067, Australia
(72)	Inventor	OWEN, David, 4 Leonard Court, Vermont South, Victoria 3133, Australia KELLY, Brian Devlin, 3 Scenic Drive, Ringwood East, Victoria 3135, Australia KARELLAS, Peter, 155 Nicholson Street, Coburg, Victoria 3058, Australia
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **MACROMOLECULES**

(56) References
Cited:

WO-A1-2008/017125
WO-A1-2007/082331
WO-A2-2011/072290
L.M. KAMINSKAS ET AL: "Partly-PEGylated Poly-L-lysine dendrimers have reduced plasma stability and circulation times compared with fully PEGylated dendrimers", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 98, no. 10, 1 October 2009 (2009-10-01), pages 3871-3875, XP055159702, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/jps.21692
LISA M. KAMINSKAS ET AL: "Doxorubicin-Conjugated PEGylated Dendrimers Show Similar Tumoricidal Activity but Lower Systemic Toxicity When Compared to PEGylated Liposome and Solution Formulations in Mouse and Rat Tumor Models", MOLECULAR PHARMACEUTICS, vol. 9, no. 3, 5 March 2012 (2012-03-05), pages 422-432, XP055159704, ISSN: 1543-8384, DOI: 10.1021/mp200522d
LIM, J ET AL.: 'Design, Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Triazine Dendrimers Bearing Paclitaxel Using Ester and Ester/Disulfide Linkages' BIOCONJUGATE CHEMISTRY vol. 20, no. 11, 2009, pages 2154 - 2161, XP055139379
BI, X ET AL.: 'Multifunctional Poly(amidoamine) Dendrimer-Taxol Conjugates: Synthesis,

Characterization and Stability' JOURNAL OF COMPUTATIONAL AND THEORETICAL NANOSCIENCE vol. 4, 2007, pages 1179 - 1187, XP008173146

MEGAN E. FOX ET AL: "Synthesis and In Vivo Antitumor Efficacy of PEGylated Poly(l-lysine) Dendrimer-Camptothecin Conjugates", MOLECULAR PHARMACEUTICS, vol. 6, no. 5, 5 October 2009 (2009-10-05) , pages 1562-1572, XP055159694, ISSN: 1543-8384, DOI: 10.1021/mp9001206

JONGDOO LIM ET AL: "Design, Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation of Triazine Dendrimers Bearing Paclitaxel Using Ester and Ester/Disulfide Linkages", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, vol. 20, no. 11, 18 November 2009 (2009-11-18), pages 2154-2161, XP055139379, ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/bc900324z

LISA M. KAMINSKAS ET AL: "The Impact of Molecular Weight and PEG Chain Length on the Systemic Pharmacokinetics of PEGylated Poly l-Lysine Dendrimers", MOLECULAR PHARMACEUTICS, vol. 5, no. 3, 1 June 2008 (2008-06-01), pages 449-463, XP055159689, ISSN: 1543-8384, DOI: 10.1021/mp7001208

LISA M. KAMINSKAS ET AL: "Capping Methotrexate [alpha]-Carboxyl Groups Enhances Systemic Exposure and Retains the Cytotoxicity of Drug Conjugated PEGylated Polylysine Dendrimers", MOLECULAR PHARMACEUTICS, vol. 8, no. 2, 4 April 2011 (2011-04-04), pages 338-349, XP055012934, ISSN: 1543-8384, DOI: 10.1021/mp1001872

BHADRA D ET AL: "PEGylated Peptide Dendrimeric Carriers for the Delivery of Antimalarial Drug Chloroquine Phosphate", PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS-PLENUM PUBLISHERS, NL, vol. 23, no. 3, 1 March 2006 (2006-03-01), pages 623-633, XP019370990, ISSN: 1573-904X, DOI: 10.1007/S11095-005-9396-9

ZHU, S. ET AL.: 'PEGylated PAMAM Dendrimer-Doxorubicin Conjugates: In Vitro Evaluation and In Vivo Tumor Accumulation' PHARMACEUTICAL RESEARCH vol. 27, no. 1, 2010, pages 161 - 174, XP019773718

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. Makromolekyl omfattende:

- i) dendrimer omfattende en kjerne og minst én generasjon av bygningsenheter, den ytterste generasjonen av bygningsenheter har overflateaminogrupper hvori minst to forskjellige endegrupper er kovalent festet til overflateaminogruppene til dendrimeren;
- ii) første endegruppe som er en rest av et farmasøytisk aktivt middel omfattende en hydroksylgruppe;
- iii) andre endegruppe som er et farmakokinetisk modifierende middel;

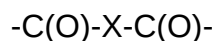
hvori den første endegruppen er kovalent festet til overflateaminogruppen til dendrimeren gjennom et disyrebindeledd, disyrebindeleddet omfattende en ryggrad som inneholder ett eller flere oksygen-, svovel- eller nitrogenatomer; hvori disyrebindeleddet danner en esterbinding med hydroksylgruppen til det farmasøytisk aktive midlet og en amidbinding med overflateaminogruppen; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Makromolekyl ifølge krav 1, hvori det farmakokinetiske modifierende midlet er polyetylenglykol.

3. Makromolekyl ifølge krav 2, hvori polyetylenglykolen har en molekylvekt i området 220 til 1100 Da, eller 1000 til 2500 Da, 1000–5500 Da.

4. Makromolekyl ifølge krav 3, hvori polyetylenglykolen har en molekylvekt i området på fra 1000 til 2500 Da.

5. Makromolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori disyrebindeleddet har formelen:



hvori X er $-(CH_2)_s-A-(CH_2)_t-$;

A er valgt fra O-, -S-, -NR₁-, -N⁺(R₁)₂-, -S-S- og -[OCH₂CH₂]_r-O-;

R₁ er valgt fra hydrogen og C₁-C₄-alkyl;

s og t er uavhengig valgt fra 1 og 2; og

r er valgt fra 1, 2 og 3.

6. Makromolekyl ifølge krav 5, hvori X er CH₂-A-CH₂ eller CH₂CH₂-A-CH₂CH₂-.

7. Makromolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori disyrebindeleddet er -C(O)-CH₂OCH₂-C(O)-, -C(O)-CH₂SCH₂-C(O)-, -C(O)-CH₂NHCH₂-C(O)-, -C(O)-CH₂N(CH₃)CH₂-C(O)-, -C(O)-CH₂N⁺(CH₃)₂CH₂-C(O)-, -C(O)-CH₂-S-S-CH₂-C(O)- eller -C(O)-OCH₂CH₂OCH₂CH₂OC(O)-.

8. Makromolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori disyrebindeleddet er -C(O)-CH₂OCH₂-C(O)- eller -C(O)-CH₂SCH₂-C(O)-.

9. Makromolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori kjernen er et benzhydrylamid av lysin (BHALys).

10. Makromolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori bygningsenhetene er lysin.

11. Makromolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori dendrimeren har 4 til 6 generasjoner av bygningsenheter.

12. Makromolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 11, hvori dendrimeren er en 5-generasjons dendrimer som har formelen
BHALys[Lys]₂[Lys]₄[Lys]₈[Lys]₁₆[Lys]₃₂.

13. Makromolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori én eller flere av det følgende gjelder,

- i) dendrimeren har 2 til 6 generasjoner av bygningsenheter,
- ii) dendrimeren omfatter bygningsenheter av lysin eller lysinanaloger,
- iii) makromolekylet har en partikkelstørrelse på mindre enn 1000 nm, og
- iv) makromolekylet har en molekylvekt på minst 30 kDa.

14. Makromolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvori den første endegruppen og den andre endegruppen er til stede i et 1:1-forhold.

15. Makromolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori makromolekylet omfatter en tredje endegruppe som er en blokkerende gruppe, et farmasøytisk middel eller en målrettingsgruppe.

16. Makromolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, videre omfattende en målrettingsgruppe festet til en funksjonell gruppe på kjernen av dendrimeren, hvori målrettingsmidlet velges fra luteiniserende hormonfrigivende hormon, en luteiniserende hormonfrigivende hormonanalog, LYP-1 og et antistoff eller antistoffragment.

17. Makromolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, hvori det farmasøytisk aktive midlet er et onkologisk legemiddel, et antiviralt middel eller et steroid.

18. Makromolekyl ifølge krav 17, hvori det farmasøytisk aktive midlet er testosteron.

19. Makromolekyl ifølge krav 17, hvori det farmasøytisk aktive midlet er et taksan, en somatostatinetterligning, en østrogenreseptormodulator eller en nukleosidanalogue.

20. Makromolekyl ifølge krav 17, hvori det farmasøytisk aktive midlet er docetaxel, paklitaxel, kabazitaxel, kamptotecin, irinotekan, topotekan, gemcitabin, fulvestrant,

oktreotid eller et kamptotecin.

21. Farmasøytisk sammensetning omfattende makromolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

22. Makromolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20 eller en sammensetning ifølge krav 21 for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle eller undertrykke veksten av en kreft, eller for å redusere toksisiteten til, eller redusere bivirkninger forbundet med, et onkologisk legemiddel eller formulering av et onkologisk legemiddel, eller for å redusere overfølsomhet hos et individ ved behandling med et onkologisk legemiddel eller formulering av et onkologisk legemiddel, der det farmasøytisk aktive midlet er et onkologisk legemiddel.

23. Makromolekyl eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 22, hvori makromolekylet eller sammensetningen administreres som en bolus eller ved rask infusjon i løpet av mindre enn 30 minutter.

24. Makromolekyl eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 22 eller 23, hvori makromolekylet eller sammensetningen administreres i en kombinasjon med annen behandling.