



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2948184 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/48 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.08.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.03.23
(86)	European Application Nr.	15701106.5
(86)	European Filing Date	2015.01.09
(87)	The European Application's Publication Date	2015.12.02
(30)	Priority	2014.01.10, EP, 14150791 2014.10.10, EP, 14188450
(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	Synthon Biopharmaceuticals B.V., Microweg 22, 6545 CM Nijmegen, NL-Nederland
(72)	Inventor	DOKTER, Willem, Synthon Biopharmaceuticals B.V.Microweg 22, NL-6545 CM Nijmegen, NL-Nederland GOEDINGS, Peter Johannes, Synthon Biopharmaceuticals B.V.Microweg 22, NL-6545 CM Nijmegen, NL-Nederland VERHEIJDEN, Gijsbertus Franciscus Maria, Synthon Biopharmaceuticals B.V.Microweg 22, NL-6545 CM Nijmegen, NL-Nederland BEUSKER, Patrick Henry, Synthon Biopharmaceuticals B.V.Microweg 22, NL-6545 CM Nijmegen, NL-Nederland
(74)	Agent or Attorney	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	DUOCARMYCIN ADCS SHOWING IMPROVED IN VIVO ANTITUMOR ACTIVITY
(56)	References Cited:	EP-A1- 2 380 909 WO-A1-02/096910 WO-A1-2012/143523 WO-A2-03/026577 WO-A2-2004/032828 WO-A2-2011/133039 Dokter W et al: "Abstract 4329: Novel HER2 targeting antibody-drug conjugates based on DNA-interacting duocarmycin and an unique linker technology with great potential in breast cancer and NSCLC", , 15 April 2013 (2013-04-15), XP002725434, Retrieved from the Internet: URL: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/73/8_MeetingAbstracts/4329?sid=79046d57-942d-4258-9aed-2238d480704d [retrieved on 2014-06-05] RAJALETCHUMY VELOO KUTTY ET AL: "Cetuximab conjugated vitamin E TPGS micelles for targeted delivery of docetaxel for treatment of triple negative breast cancers", BIOMATERIALS, vol. 34, no. 38, 1 December 2013 (2013-12-01), pages 10160-10171, XP055122815, ISSN: 0142-9612, DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.09.043 TRAIL P A: "Antibody drug conjugates as cancer therapeutics", ANTIBODIES 20130227 MDPI AG CHE, vol. 2, no. 1, 27 February 2013 (2013-02-27), pages 113-129, XP002725437, NOLTING B: "Linker technologies for antibody-drug conjugates", METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY - ANTIBODY-DRUG CONJUGATES 2013 HUMANA PRESS USA, vol. 1045, 2013,

pages 71-100, XP008169796, ISSN: 1064-3745

JOHN A. FLYGARE ET AL: "Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of Cancer",
CHEMICAL BIOLOGY & DRUG DESIGN, vol. 81, no. 1, 17 January 2013 (2013-01-17), pages
113-121, XP055121985, ISSN: 1747-0277, DOI: 10.1111/cbdd.12085

SHEN B -Q ET AL: "Conjugation site modulates the in vivo stability and therapeutic activity of
antibody-drug conjugates", NATURE BIOTECHNOLOGY 2012 NATURE PUBLISHING GROUP
USA, vol. 30, no. 2, February 2012 (2012-02), pages 184-189, XP055123129, ISSN: 1087-0156

Synthon company: "Synthon Biopharmaceuticals reports positive early results with its second
generation HER2-antibody-drug conjugate", , 22 January 2013 (2013-01-22), XP002725428,

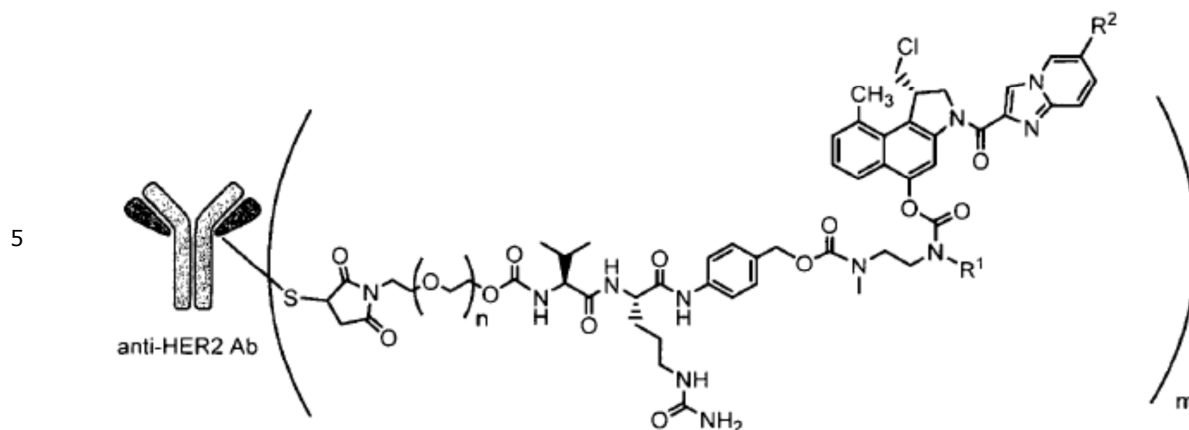
Retrieved from the Internet: URL:[http://www.synthon.com/Corporate/News/](http://www.synthon.com/Corporate/News/PressReleases/Synthon-reports-positive-early-results-with-its-second-generation-HER2-antibody-drug-conjugate)

PressReleases/Synthon-reports-positive-early-results-with-its-second-generation-HER2 -
antibody-drug-conjugate [retrieved on 2014-06-05]

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/>

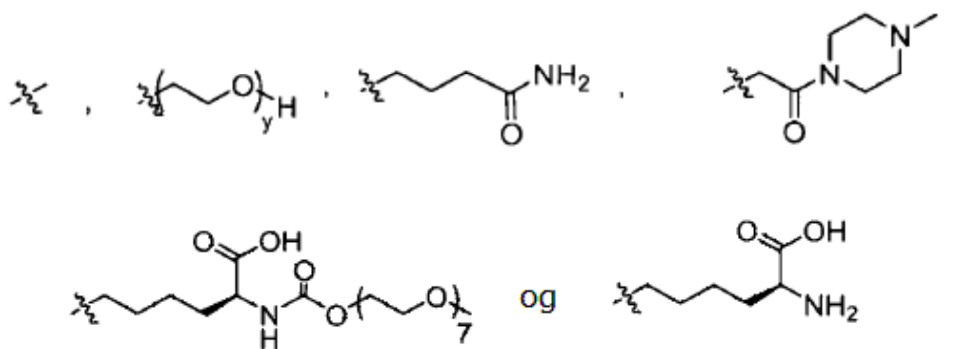
Patentkrav

1. Forbindelse av formel (I)

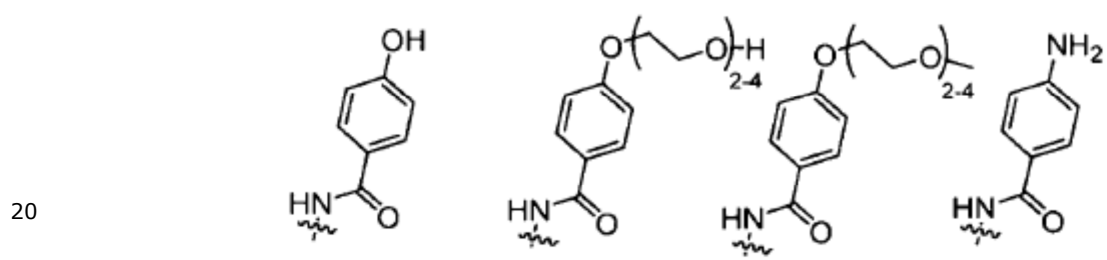


hvor

anti-HER2 Ab er et anti-HER2 antistoff eller antistofffragment, n er 0 - 3,
10 m representerer en gjennomsnittlig DAR på fra 1 til 4,
R¹ er valgt fra

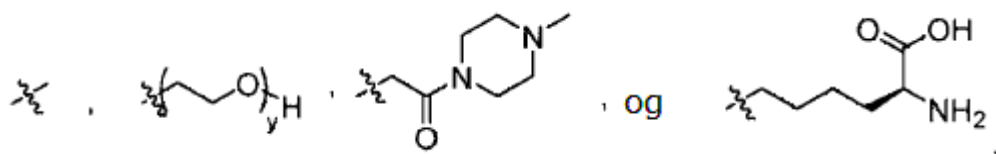


y er 1 – 16, og
R² er valgt fra

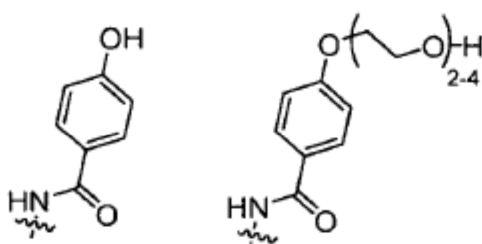


for anvendelse ved behandling av humane faste tumorer som uttrykker HER2, hvor den humane faste tumor er HER2 IHC 2+ eller 1+.

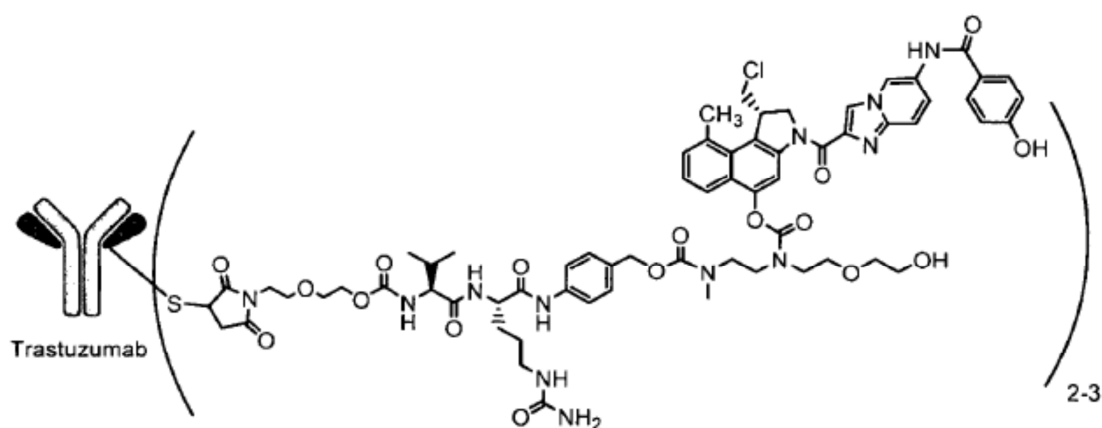
- 2.** Forbindelse ifølge krav 1, hvor
 anti-HER2 Ab er et anti-HER2 antistoff eller antistoffragment,
 n er 0 – 1,
 m representerer et gjennomsnittlig DAR på fra 1 til 4,
 R¹ er valgt fra



- y er 1 – 16 og
 R² er valgt fra



- 3.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1 eller 2 av formel (II)



- 4.** Forbindelse for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 3, hvor HER2 som uttrykker human fast tumor, er brystkreft, magekreft, blærekreft, ovariekreft, lungekreft, prostatakreft, pankreatisk kreft, tarmkreft, hode og hals skvamøscellekreft eller osteosarkom.
- 5 **5.** Forbindelse for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 4, hvor HER2 som uttrykker human fast tumor, er brystkreft eller magekreft.
- 6.** Forbindelse for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 5, hvor brystkreften er hormonreseptor-positiv eller -negativ.
- 10 **7.** Forbindelse for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 6, hvor den humane faste tumor er HER2 FISH-negativ.
- 8.** Forbindelse for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 7, hvor den humane faste tumor er trippel-negativ brystkreft.
- 15 **9.** Kombinasjon av en forbindelse for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 8 med et terapeutisk antistoff og/eller et kjemoterapeutisk middel for anvendelse ved behandling av humane faste tumorer som uttrykker HER2.
- 10.** Kombinasjon for anvendelse ifølge krav 9, for anvendelse ved behandling av brystkreft, spesielt trippel-negativ brystkreft.
- 20 **11.** Kombinasjon for anvendelse ifølge krav 9 eller 10, hvor det terapeutiske antistoff er pertuzumab og det kjemoterapeutiske middel er et taksan, spesielt docetaksel eller paclitaksel, eller et antracyklin, spesielt doksorubicin, epirubicin, daunorubicin eller valrubicin.
- 12.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 8 eller en kombinasjon for anvendelse ifølge ethvert av kravene 9 til 11, samt én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter.
- 25 **13.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, i form av et frysetørket pulver eller en frosset oppløsning.