



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3038656 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/61 (2017.01)
A61K 31/145 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.12.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.08.18
(86)	European Application Nr.	14746964.7
(86)	European Filing Date	2014.06.27
(87)	The European Application's Publication Date	2016.07.06
(30)	Priority	2013.08.29, US, 201361871352 P 2014.06.19, US, 201414308972
(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	Holy Stone Biotech Co., Ltd., Henderson Business Centre Unit 32/33 Ivy Road, Norwich, Norfolk NR5 8BF, Storbritannia
(72)	Inventor	LIN, Hua-Yang, 4F., No. 88, Sec. 1Neihu Rd.NeiHu Dist., Taipei 11493, Taiwan
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOUND OF GLYCOSAMINOGLYCAN, PREPARATION METHOD AND USE THEREOF
(56)	References Cited:	CN-A- 101 732 728 US-A- 5 733 891 WO-A2-2011/130476 EP-A1- 1 710 257 WO-A1-2008/134528

ROSATO A ET AL: "HYTAD1-p20: A new paclitaxel-hyaluronic acid hydrosoluble bioconjugate for treatment of superficial bladder cancer", UROLOGIC ONCOLOGY, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 24, no. 3, 1 May 2006 (2006-05-01), pages 207-215, XP028071920, ISSN: 1078-1439, DOI: 10.1016/J.UROLONC.2005.08.020 [retrieved on 2006-05-01]

W M LIU ET AL: "Inhibition of metastatic potential in colorectal carcinoma in vivo and in vitro using immunomodulatory drugs (IMiDs)", BRITISH JOURNAL OF CANCER, vol. 101, no. 5, 28 July 2009 (2009-07-28) , pages 803-812, XP055142773, ISSN: 0007-0920, DOI: 10.1038/sj.bjc.6605206

SERAFINO A ET AL: "CD44-targeting for antitumor drug delivery: A new SN-38-hyaluronan bioconjugate for locoregional treatment of peritoneal carcinomatosis", CURRENT CANCER DRUG TARGETS 2011 BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS B.V. NLD, vol. 11, no. 5, June 2011 (2011-06), pages 572-585, XP008172354, ISSN: 1568-0096

CHIARA DI MEO ET AL: "Hyaluronan as Carrier of Carboranes for Tumor Targeting in Boron Neutron Capture Therapy", BIOMACROMOLECULES, vol. 8, no. 2, 1 February 2007 (2007-02-01), pages 552-559, XP055142431, ISSN: 1525-7797, DOI: 10.1021/bm0607426

KOTLA VENUMADHAV ET AL: "Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies", JOURNAL OF HEMATOLOGY & ONCOLOGY, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON UK, vol. 2, no. 1, 12 August 2009 (2009-08-12) , page 36, XP021060855, ISSN: 1756-8722, DOI: 10.1186/1756-8722-2-36 cited in the application

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/>

[EP3038656]

1

Patentkrav

- 5 **1.** Forbindelse bestående av et konjugat fra et glykosaminoglykan og en aktiv forbindelse, hvori den aktive forbindelsen er konjugert ved hjelp av en funksjonell gruppe til en karboksylgruppe til glykosaminoglykanet eller et salt derav for å danne en kovalent konjugering, hvori den kovalente konjugeringen er et direkte konjugat, ved hjelp av en amidbinding eller en esterbinding, og hvori den aktive forbindelsen er valgt fra en gruppe bestående av lenalidomid, gemcitabin og en COX-2-antagonist hvori COX-2-antagonisten er et hydrogeneringsprodukt av nimesulid eller celecoksib.
- 10 **2.** Forbindelsen bestående av et konjugat fra et glykosaminoglykan og en aktiv forbindelse ifølge krav 1, hvori glykosaminoglykanet er hyaluronsyre.
- 15 **3.** Forbindelsen bestående av et konjugat fra et glykosaminoglykan og en aktiv forbindelse ifølge krav 2, hvori hyaluronsyren har en gjennomsnittlig molekylvekt omfattet i området fra 10 kDa til 2000 kDa.
- 20 **4.** Forbindelsen bestående av et konjugat fra et glykosaminoglykan og en aktiv forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 3, for anvendelse i behandling av kreft.
- 25 **5.** Forbindelsen bestående av et konjugat fra et glykosaminoglykan og en aktiv forbindelse for anvendelse ifølge krav 4, hvori kreften er leverkreft, hepatocellulært karsinom, kolangiokarsinom, kolangiocellulært cystadenokarsinom, tykktarmskreft, adenokarsinom, lymfom og plateepitelkarsinom, brystkreft, duktale karsinomer, lobulære karsinomer, lungekreft, ikke-småcellet lungekarsinom, småcellet lungekarsinom, eggstokkreft, prostatakreft, nyrekreft, nyrecellekarsinom, urotelialcellekarsinom, multippelt myelom, myelodysplastiske syndromer (MDS), Hodgkins lymfom, non-Hodgkins
- 30 lymfom, kronisk lymfocytisk leukemi eller karsinom i bukspyttkjertelen.

[EP3038656]

2

6. Farmasøytisk sammensetning omfattende minst ett konjugat fra et glykosaminoglykan og en aktiv forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 3 i kombinasjon med minst én eksipient og/eller tynner.

5 **7.** Den farmasøytiske sammensetningen omfattende minst ett konjugat fra et glykosaminoglykan og en aktiv forbindelse ifølge krav 6, hvori sammensetningen er til anvendelse for behandling av kreft.

10 **8.** Den farmasøytiske sammensetningen omfattende minst ett konjugat fra et glykosaminoglykan og en aktiv forbindelse for anvendelse ifølge krav 7, hvori kreften er leverkreft, hepatocellulært karsinom, kolangiokarsinom, kolangiocellulært cystadenokarsinom, tykktarmskreft, adenokarsinom, lymfom og plateepitelkarsinom, brystkreft, duktale karsinomer, lobulære karsinomer, lungekreft, ikke-småcellet lungekarsinom, småcellet lungekarsinom, eggstokkreft, 15 prostatakreft, nyrekreft, nyrecellekarsinom, urotelialcellekarsinom, multippelt myelom, myelodysplastiske syndromer (MDS), Hodgkins lymfom, non-Hodgkins lymfom, kronisk lymfocytisk leukemi eller karsinom i bukspyttkjertelen.

20 **9.** Fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse bestående av et konjugat fra et glykosaminoglykan og en aktiv forbindelse ifølge krav 1, omfattende trinnene:
- å fremstille en vannoppløsning av et glykosaminoglykan, foretrukket hyaluronsyre, med N-(3-dimetylaminopropyl)-N-etylkarbodiimidhydroklorid og N-hydroksysuksinimid;
- å fremstille en organisk oppløsning av lenalidomid, gemcitabin eller COX-2- 25 antagonisten;
- å blande og røre om i begge oppløsningene ved romtemperatur i minst 10 timer for å oppnå en blandet oppløsning; og
- å dialysere den blandede oppløsningen i flere dager.