



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3050576 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/27 (2006.01)
A61K 47/60 (2017.01)
A61K 47/65 (2017.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 5/06 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2021.08.30

(80) Date of The European
Patent Office Publication of
the Granted Patent 2021.03.31

(86) European Application Nr. 16156852.2

(86) European Filing Date 2009.04.29

(87) The European Application's
Publication Date 2016.08.03

(30) Priority 2008.04.29, EP, 08155408
2008.08.22, EP, 08162865
2008.10.22, EP, 08167289

(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 ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR

(62) Divided application EP2279007, 2009.04.29

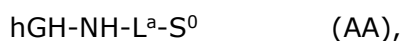
(73) Proprietor ASCENDIS PHARMA ENDOCRINOLOGY DIVISION A/S, Tuborg Boulevard 12,
2900 Hellerup, Danmark

EP3050576

1

Patentkrav

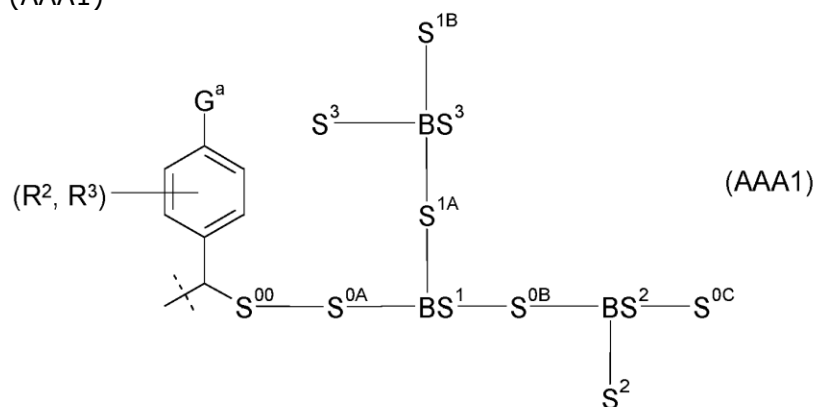
- 5 **1.** Farmasøytisk sammensetning omfattende egnede farmasøytiske eksipienter og også omfattende et prolegemiddelkonjugat av det humane veksthormonet (hGH) med formel (AA)



10 hvori

- hGH-NH representerer hGH-resten konjugert med én av dens primære aminogrupeer til L^a;

L^a representerer en funksjonell gruppe som er selvhydrolyserbar (auto-spaltbar) ved hjelp av en auto-spaltende induserende gruppe G^a; og S⁰ er med formel (AAA1)



15

hvori

S⁰⁰ er CH₂; eller C(O);

- 20 S^{0A} er en alkylenkjede som har fra 1 til 20 karbonatomer som eventuelt blir avbrutt eller avsluttet av én eller flere grupper, sykluser eller heteroatomer valgt fra gruppen bestående av eventuelt substituert heterosyklus; O; S; C(O); og NH;

BS¹, BS², BS³ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av N; og CH;

- 25 S^{0B}, S^{1A} er uavhengig en alkylenkjede som har fra 1 til 200 karbonatomer som eventuelt er avbrutt eller avsluttet av én eller flere grupper, sykluser eller heteroatomer valgt fra gruppen bestående av eventuelt substituert heterosyklus; O; S; C(O); og NH;

EP3050576

2

S^{0C} , S^{1B} , er $(C(O))_{n2}(CH_2)_{n1}(OCH_2CH_2)_nOCH_3$, hvori hver n uavhengig er et heltall fra 100 til 500, der hver n_1 er uavhengig 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, og n_2 er 0 eller 1;

S^2 , S^3 er uavhengig hydrogen; eller $(C(O))_{n2}(CH_2)_{n1}(OCH_2CH_2)_nOCH_3$, hvori hver n uavhengig er et heltall fra 100 til 500, hver n_1 er uavhengig 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, og n_2 er 0 eller 1, forutsatt at minst én av S^2 , S^3 er annet enn hydrogen; og

R^2 , R^3 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl og tertiær butyl.

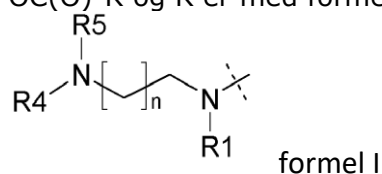
10

2. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori L^a er valgt fra gruppen bestående av -C(O)-O- og -C(O)- som sammen med den primære aminogruppen til hGH danner en karbamat- eller amidgruppe.

15

3. Sammensetningen ifølge krav 1 eller 2, hvori konjugatet er med formel (AA1) hGH-NH-C(O)O- S^0 (AA1).

4. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori G^a er OC(O)-R og R er med formel I

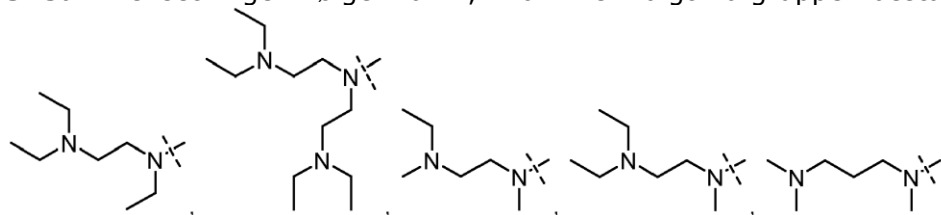


20

hvori R_1 , R_4 og R_5 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl og tertiær butyl; og n er 1 eller 2.

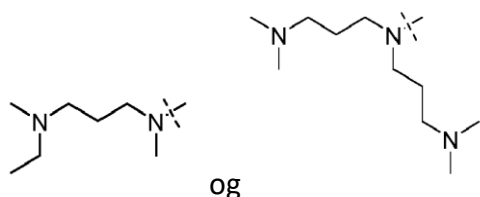
25

5. Sammensetningen ifølge krav 4, hvori R er valgt fra gruppen bestående av



EP3050576

3



- 5 **6.** Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori den korteste avstanden mellom festestedet av S^0 til L^a og den første grensestrukturen BS^1 målt som forbundne atomer er mindre enn 10.
- 10 **7.** Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori den farmasøytiske sammensetningen er en sammensetning for subkutan administrering, intramuskulær administrering eller intravenøs administrering.
- 8.** Prolegemiddel som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 7.
- 15 **9.** Klinisk effektiv mengde av den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en GH-relatert sykdom hos et menneske, hvori den GH-relaterte sykdommen er valgt fra gruppen bestående av veksthormonmangel; voksen inntreden av veksthormonmangel; Turners syndrom; Prader-Willis syndrom; kort tarm-syndrom; kronisk nyreinsuffisiens; liten for svangerskapsalderen (SGA);
- 20 AIDS-relatert avmagring; anti-aldring; revmatoid artritt; kortvoksthet-homeoboksgen; somatopause; Noonan-syndrom; skjelettdysplasi; Downs syndrom; kortvoksthet assosiert med forlenget bruk av steroider; Aarskogs syndrom; kronisk nyresykdom; juvenil revmatoid artritt; cystisk fibrose; HIV-infeksjon hos barn som mottar HAART-behandling; kortvoksthet hos barn født
- 25 med svært lav fødselsvekt annen enn SGA; hypokondroplasi; akondroplasi; idiopatisk kortvoksthet; veksthormonmangel hos voksne; fraktur i eller av lange ben; fraktur i eller av spongiose ben; pasienter etter sene- eller leddbåndskirurgi; distraksjonsosteogenese; lidelser som følge av hofte- eller skiveutskifting, meniskreparasjon, spinale fusjoner eller feste av proteser;
- 30 lidelser som følge av feste av osterosyntesemateriale; frakturer med manglende tilheling eller feilstilling; lidelser som følge av osteatomi; lidelser som følge av graftimplantasjon; leddbruskdegenerasjon i kneet forårsaket av traumer eller

EP3050576

4

artritt; osteoporose hos pasienter med Turners syndrom; osteoporose hos menn; voksne pasienter i kronisk dialyse (APCD); underernæringsassosiert hjerte- og karsykdom i APCD; reversering av kakeksi i APCD; kreft i APCD; kronisk obstruktiv lungesykdom i APCD; HIV i APCD; eldre med APCD; kronisk leversykdom i APCD; utmattelsessyndrom i APCD; Crohns sykdom; svekket leverfunksjon; menn med HIV-infeksjon; sentral fedme; HIV-assosiert lipodystrofisyndrom (HALS); infertilitet hos menn; pasienter etter omfattende elektiv kirurgi, alkohol- eller legemiddeldetoksifisering eller nevrologisk traume; aldring; skjørhet hos eldre; osteoartritt; brusk ødelagt ved traume; erektil dysfunksjon, fibromyalgi; hukommelsesforstyrrelser; depresjon; traumatisk hjerneskade; subaraknoid blødning; svært lav fødselsvekt; metabolsk syndrom; glukokortikoid myopati; og kort vekst på grunn av glukokortikoidbehandling hos barn.