



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3424955 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 47/68 (2017.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C12N 15/09 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2025.05.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2025.04.09
(86)	European Application Nr.	18187671.5
(86)	European Filing Date	2014.12.24
(87)	The European Application's Publication Date	2019.01.09
(30)	Priority	2013.12.25, JP, 2013267548
(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
(62)	Divided application	EP3088419, 2014.12.24
(73)	Proprietor	Daiichi Sankyo Company, Limited, 3-5-1 Nihonbashi-Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan Sapporo Medical University, 291-85, Minami 1-jo Nishi 17-chome Chuo-ku, Sapporo-shi, Hokkaido 060-8556, Japan
(72)	Inventor	Agatsuma, Toshinori, c/o Daiichi Sankyo Company, Limited 1-2-58 Hiromachi Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan Takahashi, Shu, c/o Daiichi Sankyo Company Limited 1-2-58, Hiromachi Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan Hasegawa, Jun, c/o Daiichi Sankyo Company, Limited 1-2-58, Hiromachi Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan Okajima, Daisuke, c/o Daiichi Sankyo Company Limited 1-2-58 Hiromachi Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan Hamada, Hirofumi, c/o Sapporo Medical University Minami 1-jo Nishi 17-chome Chuo-ku, Sapporo-shi Hokkaido 060-8556, Japan Yamaguchi, Miki, c/o Sapporo Medical University Minami 1-jo Nishi 17-chome Chuo-ku, Sapporo-shi Hokkaido 060-8556, Japan
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	METHOD FOR PRODUCING AN ANTI-TROP2 ANTIBODY-DRUG CONJUGATE
------	-------	---

(56)	References
------	------------

Cited:

WO-A1-2014/057687, US-A1- 2011 293 513, WO-A1-2014/061277, US-A1- 2008 131 363,
WO-A1-2011/143209, WO-A2-2007/140371, EP-A1- 2 907 824, WO-A2-2006/116156,
WO-A2-03/043583, EP-A1- 1 155 702, WO-A2-2006/065533, WO-A1-2011/068845
MITSUI I ET AL: "A NEW WATER-SOLUBLE CAMPTOTHECIN DERIVATIVE, DX-8951F,
EXHIBITS POTENT ANTITUMOR ACTIVITY AGAINST HUMAN TUMORS IN VITRO AND IN
VIVO", JAPANESE JOURNAL OF CANCER RESE, JAPANESE CANCER ASSOCIATION,
TOKYO, JP, vol. 86, no. 8, 1 August 1995 (1995-08-01), pages 776 - 782, XP009059567, ISSN:
0910-5050

- YOSHINOBU SHIOSE ET AL: "Systematic Research of Peptide Spacers Controlling Drug Release from Macromolecular Prodrug System, Carboxymethyldextran Polyalcohol-Peptide-Drug Conjugates", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, vol. 20, no. 1, 21 January 2009 (2009-01-21), pages 60 - 70, XP055333870, ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/bc800238f
- YUSUKE OCHI ET AL: "A possible mechanism for the long-lasting antitumor effect of the macromolecular conjugate DE-310: mediation by cellular uptake and drug release of its active camptothecin analog DX-8951", CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 55, no. 4, 1 April 2005 (2005-04-01), pages 323 - 332, XP019334130, ISSN: 1432-0843, DOI: 10.1007/S00280-004-0911-1
- MORITZ N WENTE ET AL: "DE-310, a macromolecular prodrug of the topoisomerase-I-inhibitor exatecan (DX-8951), in patients with operable solid tumors", INVESTIGATIONAL NEW DRUGS ; THE JOURNAL OF NEW ANTICANCER AGENTS, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, BO, vol. 23, no. 4, 1 August 2005 (2005-08-01), pages 339 - 347, XP019206092, ISSN: 1573-0646, DOI: 10.1007/S10637-005-1442-2
- T. M. CARDILLO ET AL: "Humanized Anti-Trop-2 IgG-SN-38 Conjugate for Effective Treatment of Diverse Epithelial Cancers: Preclinical Studies in Human Cancer Xenograft Models and Monkeys", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 17, no. 10, 3 March 2011 (2011-03-03), pages 3157 - 3169, XP055044596, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2939

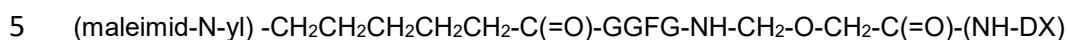
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

EP 3424955

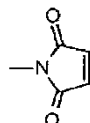
1

Patentkrav

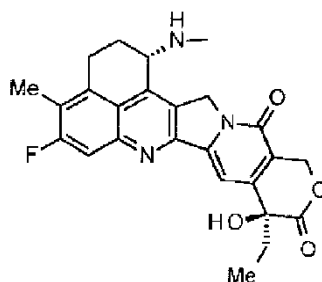
1. Fremgangsmåte for fremstilling av et antistoff-legemiddelkonjugat, omfattende å reagere en forbindelse representert ved følgende formel:



med et anti-TROP2-antistoff eller et reaktivt derivat derav, som er frembragt ved å redusere anti-TROP2-antistoffet, og konjugere en legemiddel-linker-enhet til antistoffet gjennom en metode for å danne en tioeterbinding ved et disulfidbindingssted som foreligger i en hengseldel av antistoffet, hvor (maleimid-N-yl)- er en gruppe representert ved følgende formel:



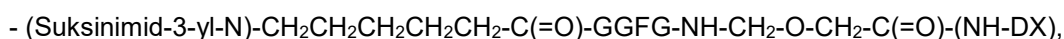
hvor nitrogenatomet er en forbindende posisjon, og -(NH-DX) er en gruppe representert ved følgende formel:



hvor nitrogenatomet til aminogruppen i posisjon 1 er en forbindende posisjon, og -GGFG- representerer en tetrapeptidrest av -Gly-Gly-Phe-Gly-,

hvor anti-TROP2-antistoffet omfatter CDRH1 bestående av aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.: 23, CDRH2 bestående av aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.: 24 og CDRH3 bestående av aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.: 25 i sin variable tungkjederegion og CDRL1 bestående av aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.: 26, CDRL2 bestående av aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.: 27 og CDRL3 bestående av aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.: 28 i sin variable lett kjederegion.

- 10 **2.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor antistoff-legemiddelkonjugatet har en legemiddel-linker-struktur representert ved følgende formel:

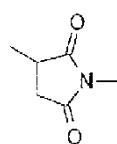


15 som er konjugert til anti-TROP2-antistoffet via tioeterbindingen dannet ved disulfid-bindingsstedet som foreligger i hengseldelen av anti-TROP2-antistoffet,

hvor

-(Suksinimid-3-yl-N)- har en struktur representert ved følgende formel:

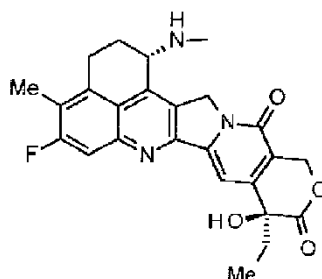
20



som er forbundet med anti-TROP2-antistoffet i posisjon 3 derav og er forbundet med en metylengruppe i linker-strukturen som inneholder denne strukturen på nitrogenatomet i posisjon 1,

25

-(NH-DX) representerer en gruppe representert ved følgende formel:



hvor nitrogenatomet til aminogruppen i posisjon 1 er en forbindende posisjon, og

5 -GGFG- representerer en tetrapeptidrest av -Gly-Gly-Phe-Gly-.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor anti-TROP2-antistoffet omfatter en tung kjede og en lett kjede valgt fra gruppen:

- 10 en variabel tungkjederegion bestående av aminosyresekvensen i posisjonene 20 til 140 i SEKV. ID NR.: 12 og en variabel lettkjederegion bestående av aminosyresekvensen i posisjonene 21 til 129 i SEKV. ID NR.: 18,
- 15 en variabel tungkjederegion bestående av aminosyresekvensen i posisjonene 20 til 140 i SEKV. ID NR.: 14 og en variabel lettkjederegion bestående av aminosyresekvensen i posisjonene 21 til 129 i SEKV. ID NR.: 18,
- 20 en variabel tungkjederegion bestående av aminosyresekvensen i posisjonene 20 til 140 i SEKV. ID NR.: 14 og en variabel lettkjederegion bestående av aminosyresekvensen i posisjonene 21 til 129 i SEKV. ID NR.: 20, og
- en variabel tungkjederegion bestående av aminosyresekvensen i posisjonene 20 til 140 i SEKV. ID NR.: 16 og en variabel lettkjederegion bestående av aminosyresekvensen i posisjonene 21 til 129 i SEKV. ID NR.: 22.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor anti-TROP2-antistoffet omfatter en tung kjede og en lett kjede valgt fra gruppen;

- 5 en tung kjede bestående av aminosyresekvensen i posisjonene 20 til 470 i SEKV. ID NR.: 12 og en lett kjede bestående av aminosyresekvensen i posisjonene 21 til 234 i SEKV. ID NR.: 18, en tung kjede bestående av aminosyresekvensen i posisjonene 20 til 470 i SEKV. ID NR.: 14 og en lett kjede bestående av aminosyresekvensen i posisjonene 21 til 234 i SEKV. ID NR.: 18, 10 en tung kjede bestående av aminosyresekvensen i posisjonene 20 til 470 i SEKV. ID NR.: 14 og en lett kjede bestående av aminosyresekvensen i posisjonene 21 til 234 i SEKV. ID NR.: 20, og en tung kjede bestående av aminosyresekvensen i posisjonene 20 til 470 i SEKV. ID NR.: 16 og en lett kjede bestående av 15 aminosyresekvensen i posisjonene 21 til 234 i SEKV. ID NR.: 22.

- 5.** Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor anti-TROP2-antistoffet omfatter en variabel tungkjederegion bestående av aminosyresekvensen i posisjonene 20 til 140 i SEKV. ID NR.: 12 og en variabel lettkjederegion 20 bestående av aminosyresekvensen i posisjonene 21 til 129 i SEKV. ID NR.: 18.

- 6.** Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor anti-TROP2-antistoffet omfatter en tung kjede bestående av aminosyresekvensen i posisjonene 20 til 470 i 25 SEKV. ID NR.: 12 og en lett kjede bestående av aminosyresekvensen i posisjonene 21 til 234 i SEKV. ID NR.: 18.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor anti-TROP2-antistoffet mangler en lysinrest ved den tunge kjedens karboksylterminus.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor anti-TROP2-antistoffet mangler en lysinrest ved den tunge kjedens karboksylterminus.

9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor et
5 midlere antall enheter av den valgte ene legemiddel-linker-strukturen som konjugeres per antistoff er i et område fra 2 til 8.

10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor et
gjennomsnittlig antall enheter av den valgte ene legemiddel-linker-strukturen
10 som konjugeres per antistoff er i et område fra 3 til 8.