



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3518930 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 47/60 (2017.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 38/22 (2006.01)

A61K 38/27 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.06.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.03.08
(86)	European Application Nr.	17781429.0
(86)	European Filing Date	2017.09.28
(87)	The European Application's Publication Date	2019.08.07
(30)	Priority	2016.09.29, EP, 16191456
(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	Ascendis Pharma Growth Disorders A/S, Tuborg Boulevard 12, 2900 Hellerup, Danmark
(72)	Inventor	HOLTEN-ANDERSEN, Lars, c/o Ascendis Pharma A/S Tuborg Boulevard 12, 2900 Hellerup, Danmark MILLER BREINHOLT, Vibeke, c/o Ascendis Pharma A/S Tuborg Boulevard 12, 2900 Hellerup, Danmark SPROGØE, Kennett, c/o Ascendis Pharma A/S Tuborg Boulevard 12, 2900 Hellerup, Danmark
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	COMBINATION THERAPY WITH CONTROLLED-RELEASE CNP AGONISTS
(56)	References Cited:	EP-A1- 3 078 387 EP-A1- 3 135 296 WO-A1-2016/110577 US-A1- 2003 068 313 AKIHIRO YAMASHITA ET AL: "Statin treatment rescues FGFR3 skeletal dysplasia phenotypes", NATURE, vol. 513, no. 7519, 17 September 2014 (2014-09-17), pages 507-511, XP055347914, United Kingdom ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature13775

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/>

EP3518930

1

Patentkrav

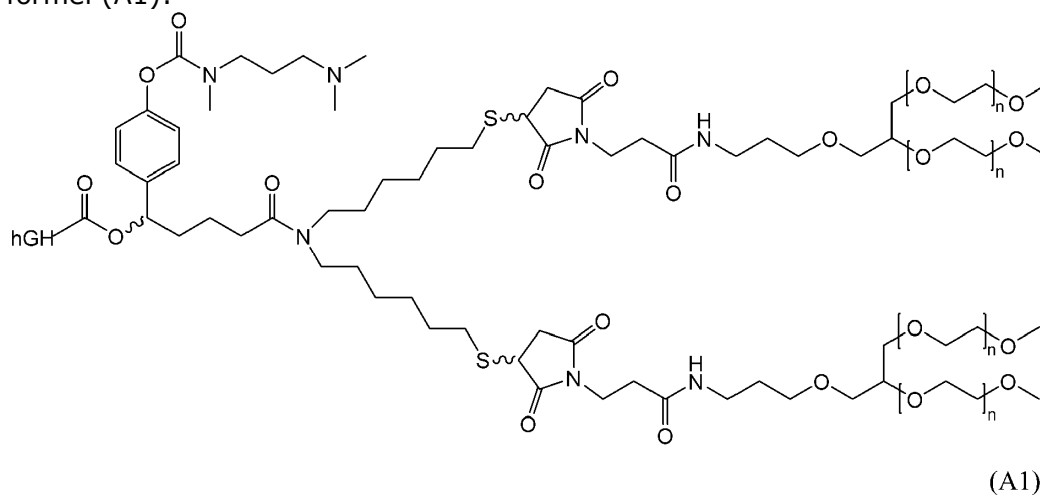
- 5 **1.** Kombinasjon av en CNP-agonist med kontrollert frigjøring, hvori CNP-agonisten med kontrollert frigjøring frigjør minst én CNP-agonist, hvor CNP-agonisten er CNP, under fysiologiske forhold med en frigjøringshalveringstid på minst 6 timer og minst én ytterligere biologisk aktiv del eller legemiddel for anvendelse i en fremgangsmåte for behandlingen eller forebyggingen av en lidelse som drar nytte av å stimulere vekst, hvori den minst ene ytterligere biologisk aktive delen eller legemidlet er veksthormon.
- 10 **2.** Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 1, hvori CNP har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 2, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 30, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 91 eller 92.
- 15 **3.** Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori CNP har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 24.
- 20 **4.** Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori den minst ene ytterligere biologisk aktive delen eller legemidlet er humant veksthormon.
- 25 **5.** Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori den minst ene ytterligere biologisk aktive delen eller legemidlet er humant veksthormon som har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 99.
- 30 **6.** Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori den minst ene ytterligere biologisk aktive delen eller legemidlet er et legemiddel i sin frie form.
- 7.** Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori den minst ene ytterligere biologisk aktive delen eller legemidlet er i form av et stabilt konjugat.

EP3518930

2

8. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori den minst ene ytterligere biologisk aktive delen eller legemidlet er en forbindelse med kontrollert frigjøring.

5 **9.** Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 eller 8, hvori den minst ene ytterligere biologisk aktive delen eller legemidlet har formel (A1):



hvor $n = 200 - 250$.

10

10. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori CNP og den minst ene ytterligere biologisk aktive delen eller legemidlet er formulert for samtidig, separat eller sekvensiell administrering.

15

11. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori CNP og den minst ene ytterligere biologisk aktive delen eller legemidlet er formulert i en farmasøytisk sammensetning for samtidig administrering.

20

12. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori lidelsen som drar nytte av å stimulere vekst er valgt fra gruppen som består av akondroplasi, hypokondroplasi, kortvoksthet, dvergvekst, osteokondrodysplasier, tanatofor dysplasi, osteogenesis imperfecta, akondrogenese, chondrodysplasia punctata, homozygot akondroplasi, campomelisk dysplasi, medfødt dødelig hypofosfatasi, perinatal dødelig type av

EP3518930

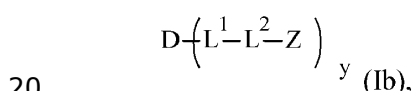
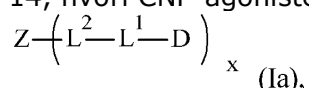
3

osteogenesis imperfecta, kort ribbein - polydaktyliske syndromer, rhizomelisk type av chondrodysplasia punctata, metafyseal dysplasi av Jansen-type, spondyloepifyseal dysplasi congenita, atelosteogenese, diastrofisk dysplasi, medfødt kort lårben, Langer mesomelisk dysplasi, mesomelisk dysplasi av Nievergelt-type, Robinows syndrom, Reinhardtts syndrom, akrodysostose, perifer dysostose, Kniests dysplasi, fibrokondrogenese, Roberts syndrom, akromesomisk dysplasi, mikromeli, Morquios syndrom, Kniests syndrom, metatrofisk dysplasi og spondyloepimetafyseal dysplasi.

13. Kombinasjonen for anvendelse følge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori lidelsen som drar fordel av å stimulere vekst er akondroplasi.

14. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvori CNP-agonisten med kontrollert frigjøring er vannløselig.

15. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori CNP-agonisten med kontrollert frigjøring har formel (Ia) eller (Ib):



hvori

-D er en CNP-del;

-L¹- er en reversibel prodrugbindeledd-del;

-L²- er en enkelt kjemisk binding eller en avstandsstykkedel;

25 -Z er en vannløselig bærerdel;

x er et heltall valgt fra gruppen som består av 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 og 16; og

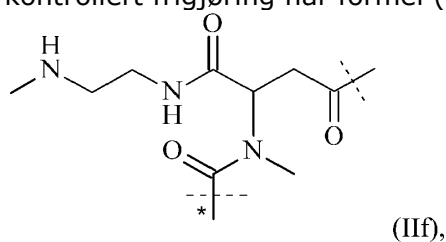
y er et heltall valgt fra gruppen som består av 1, 2, 3, 4 og 5.

30

EP3518930

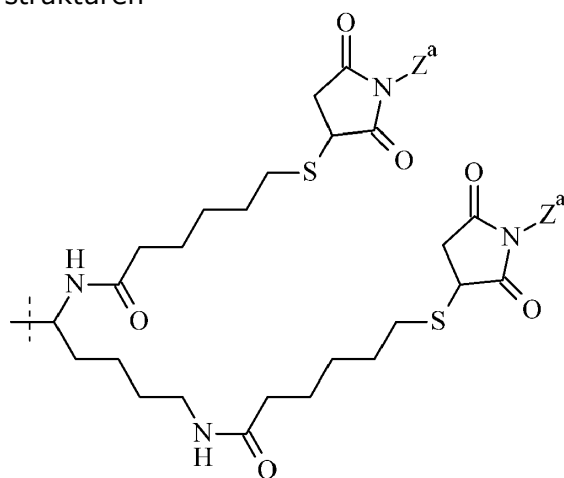
4

16. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 15, hvori CNP-agonisten med kontrollert frigjøring har formel (II_f):



hvori

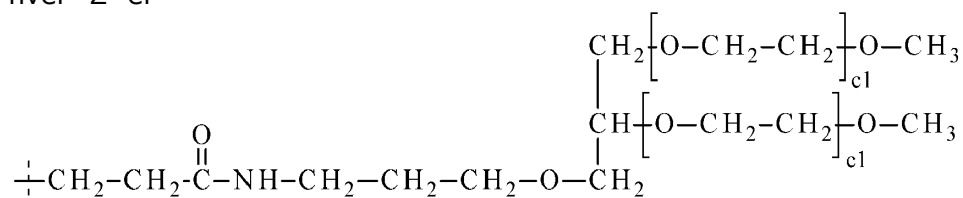
- 5 den umarkerte stiplede linjen indikerer festingen til et nitrogen av -D som er en CNP-del som har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 24, ved å danne en amidbinding; og
- den stiplede linjen merket med stjernen indikerer festing til -Z som har strukturen



10

hvori

hver -Z^a er



hvori

- 15 hver c1 er et heltall som uavhengig varierer fra 200 til 250.

EP3518930

5

5 **17.** Farmasøytisk sammensetning omfattende minst én CNP-agonist med kontrollert frigjøring, hvori CNP-agonisten med kontrollert frigjøring frigjør minst én CNP-agonist, hvor CNP-agonisten er CNP, under fysiologiske forhold med en frigjøringshalveringstid på minst 6 timer, hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter minst én ytterligere biologisk aktiv del eller legemiddel, og hvori den minst ene ytterligere biologisk aktive delen eller legemidlet er veksthormon.

10 **18.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 17, hvori CNP har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 2, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 30, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 91 eller 92.

15 **19.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 17 eller 18, hvori CNP har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 24.

20 **20.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 19, hvori den minst ene ytterligere biologisk aktive delen eller legemidlet er humant veksthormon.

25 **21.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 20, hvori den minst ene ytterligere biologisk aktive delen eller legemidlet er et humant veksthormon som har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 99.

30 **22.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 21, hvori den minst ene ytterligere biologisk aktive delen eller legemidlet er et legemiddel i sin frie form.

35 **23.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 21, hvori den minst ene ytterligere biologisk aktive delen eller legemidlet er i form av et stabilt konjugat.

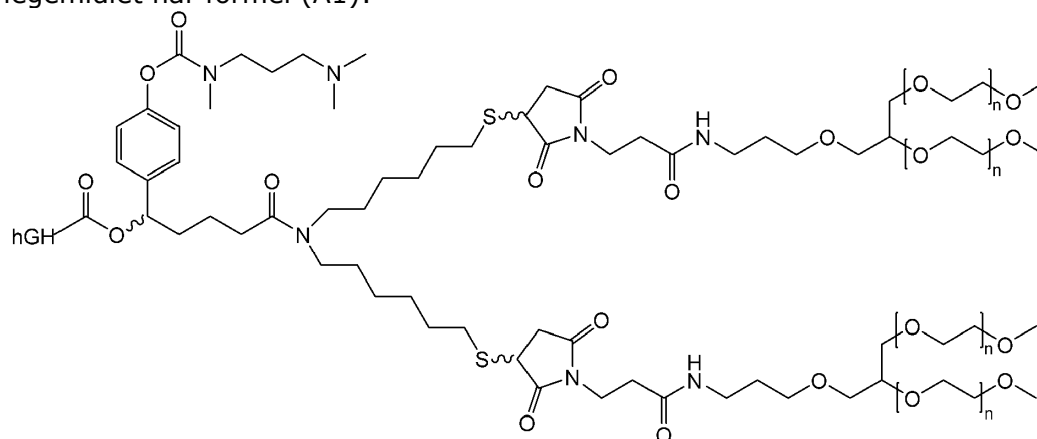
40 **24.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 21, hvori den minst ene ytterligere biologisk aktive delen eller legemidlet

EP3518930

6

er i form av en forbindelse med kontrollert frigjøring.

25. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 21 eller 24, hvori den minst ene ytterligere biologisk aktive delen eller legemidlet har formel (A1):



(A1),

hvori $n = 200 - 250$.

26. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 25, hvori CNP-agonisten med kontrollert frigjøring og den minst ene ytterligere biologisk aktive delen eller legemidlet er formulert for samtidig, separat eller sekvensiell administrering.

27. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 26, hvori CNP-agonisten med kontrollert frigjøring og den minst ene ytterligere biologisk aktive delen eller legemidlet er formulert i en farmasøytisk sammensetning for samtidig administrering.

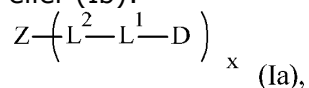
28. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 27, hvori CNP-agonisten med kontrollert frigjøring er vannløselig.

29. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 27, hvori CNP-agonisten med kontrollert frigjøring er vannløselig.

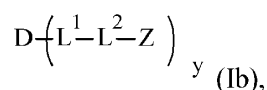
EP3518930

7

30. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 27 eller 29, hvori CNP-agonisten med kontrollert frigjøring har formel (Ia) eller (Ib):



5



hvori

-D er en CNP-del;

-L¹- er en reversibel prodrugbindeledd-del;

10

-L²- er en enkelt kjemisk binding eller en avstandsstykkedel;

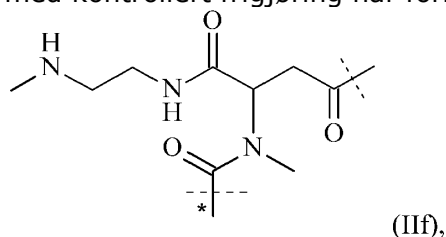
-Z er en vannløselig bærerdel;

x er et heltall valgt fra gruppen som består av 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 og 16; og

y er et heltall valgt fra gruppen som består av 1, 2, 3, 4 og 5.

15

31. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 30, hvori CNP-agonisten med kontrollert frigjøring har formel (IIIf):



hvori

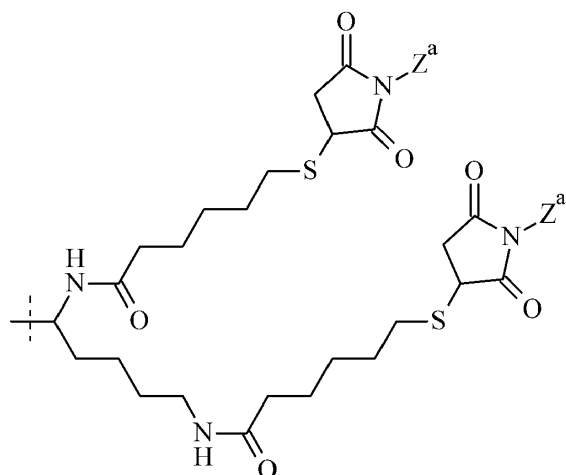
20

den umarkerte stiplede linjen indikerer festingen til et nitrogen av -D som er en CNP-del som har sekvensen ifølge SEQ ID NO: 24, ved å danne en amidbinding; og

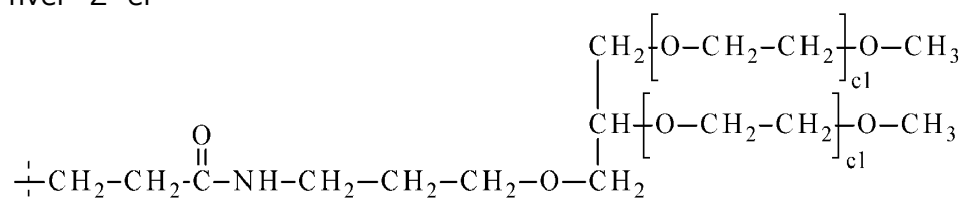
den stiplede linjen merket med stjernen indikerer festing til -Z som har strukturen

EP3518930

8



hvor

hver $-Z^a$ er

5

hvor

hver c_1 er et heltall som uavhengig varierer fra 200 til 250.

32. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 31 for anvendelse som et medikament.

10

33. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 31 for anvendelse i behandlingen av en pasient som lider av en lidelse som drar fordel av å stimulere vekst.

15

34. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 33, hvor lidelsen som drar nytte av å stimulere vekst er valgt fra gruppen som består av akondroplasi, hypokondroplasi, kortvoksthet, dvergvekst, osteokondrodysplasier, tanatofor dysplasi, osteogenesis imperfecta, akondrogenese, chondrodysplasia punctata, homozygot akondroplasi, campomelisk dysplasi, medfødt dødelig hypofosfatasi, perinatal dødelig type av osteogenesis imperfecta, kort ribbein -

20

EP3518930

polydaktyliske syndromer, rhizomelisk type av chondrodysplasia punctata, metafyseal dysplasi av Jansen-type, spondyloepifyseal dysplasi congenita, atelosteogenese, diastrofisk dysplasi, medfødt kort lårben, Langer mesomelisk dysplasi, mesomelisk dysplasi av Nievergelt-type, Robinows syndrom, Reinhardts syndrom, akrodysostose, perifer dysostose, Kniests dysplasi, fibrokondrogenese, Roberts syndrom, akromesomisk dysplasi, mikromeli, Morquios syndrom, Kniests syndrom, metatrofisk dysplasi og spondyloepimetafyseal dysplasi.

35. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 33 eller 34, hvori lidelsen som drar nytte av å stimulere vekst er akondroplasi.