



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3518960 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

<i>A61K 38/29 (2006.01)</i>	<i>A61P 7/04 (2006.01)</i>
<i>A61K 9/00 (2006.01)</i>	<i>A61P 17/14 (2006.01)</i>
<i>A61K 9/16 (2006.01)</i>	<i>A61P /02 (2006.01)</i>
<i>A61K 47/34 (2017.01)</i>	<i>A61P 19/08 (2006.01)</i>
<i>A61P 5/18 (2006.01)</i>	<i>A61P 19/10 (2006. 01)</i>
<i>A61P 7/00 (2006.01)</i>	<i>A61P 29/00 (2006.0119)</i>

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.10.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.07.19
(86)	European Application Nr.	17781425.8
(86)	European Filing Date	2017.09.28
(87)	The European Application's Publication Date	2019.08.07
(30)	Priority	2016.09.29, EP, 16191451 2017.02.13, EP, 17155843
(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
	Designated validation states	MA
(73)	Proprietor	Ascendis Pharma Bone Diseases A/S, Tuborg Boulevard 12, 2900 Hellerup, Danmark
(72)	Inventor	HOLTEN-ANDERSEN, Lars, 2900 Hellerup, Danmark SPROGØE, Kennett, 2900 Hellerup, Danmark KARPF, David Brian, Palo Alto, CA 94304, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **DOSAGE REGIMEN FOR A CONTROLLED-RELEASE PTH COMPOUND**

(56) References

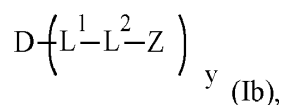
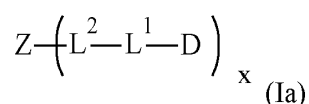
Cited:

WO-A1-2011/012719, WO-A1-2011/012721, WO-A1-2011/012723
WO-A1-2011/042450, WO-A1-2011/089214, WO-A1-2011/089215
WO-A1-2011/089216, WO-A1-2013/024049, WO-A1-2013/024051
WO-A1-2013/024053, WO-A1-2013/053856, WO-A1-2014/056915
WO-A1-2014/056923, WO-A1-2014/056926, WO-A1-2014/086961
WO-A1-2014/173759, WO-A1-2015/052155, WO-A1-2016/020373, WO-A1-2016/110577
WEI G ET AL: "The release profiles and bioactivity of parathyroid hormone from poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres", BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 25, no. 2, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 345-352, XP004469625, ISSN: 0142-9612, DOI: 10.1016/S0142-9612(03)00528-3

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. Farmasøytisk sammensetning omfattende minst én PTH-forbindelse med kontrollert frigjøring eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav, for bruk ved behandling av hypoparatyroidisme, hvor den farmasøytiske sammensetningen blir administrert gjennom subkutan injeksjon ikke oftere enn én gang hver 24. time med en dosering av PTH-forbindelsen med kontrollert frigjøring som svarer til ikke mer enn 40% av den molart ekvivalente dosen av PTH 1-84 med SEKV. ID NR.:1 administrert subkutan hver 24. time som er nødvendig for å holde serum-kalsium innenfor normale nivåer under nevnte 24-timers periode hos mennesker, hvor normale nivåer av serumkalsium henviser til et serum-albuminjustert kalsiumnivå på over 8,5 mg/dL og under 10,5 mg/dL, og hvor PTH-forbindelsen med kontrollert frigjøring er et vannløselig konjugat med formel (Ia) eller (Ib)



hvor

-D er en PTH-del;

-L¹- er en reversibel prodrug-linker-del som er reversibelt og kovalent forbundet med PTH-delen -D gjennom en funksjonell gruppe av PTH;

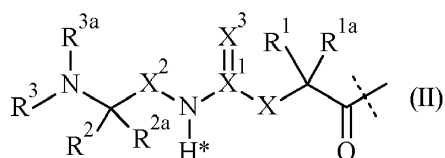
-L²- er én enkelt kjemisk binding eller en spacer-del;

-Z er en PEG-basert polymer;

x er et heltall valgt fra gruppen bestående 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 bestående av 1, 2, 3, 4 og 5;

hvor -L¹- har formel (II)



hvor den stiplede linjen angir tilknytning til et nitrogen av -D;

-X- er valgt fra gruppen bestående av $-C(R^4R^{4a})-$; $-N(R^4)-$; $-O-$; $-C(R^4R^{4a})-C(R^5R^{5a})-$; $-C(R^5R^{5a})-C(R^4R^{4a})-$; $-C(R^4R^{4a})-N(R^6)-$; $-N(R^6)-C(R^4R^{4a})-$; $-C(R^4R^{4a})-O-$; $-O-C(R^4R^{4a})-$; og $-C(R^7R^{7a})-$;

X^1 er valgt fra gruppen bestående av C; og S(O);

5 $-X^2-$ er valgt fra gruppen bestående av $-C(R^8R^{8a})-$; og $-C(R^8R^{8a})-C(R^9R^{9a})-$;

$=X^3$ er valgt fra gruppen bestående av $=O$; $=S$; og $=N-CN$;

$-R^1$, $-R^{1a}$, $-R^2$, $-R^{2a}$, $-R^4$, $-R^{4a}$, $-R^5$, $-R^{5a}$, $-R^6$, $-R^8$, $-R^{8a}$, $-R^9$ og $-R^{9a}$ uavhengig er valgt fra gruppen bestående av -H; og C_{1-6} -alkyl;

10 $-R^3$ og $-R^{3a}$ uavhengig er valgt fra gruppen bestående av -H; og C_{1-6} -alkyl, forutsatt at i fall én av $-R^3$ og $-R^{3a}$ eller begge er andre enn -H, de er forbundet med N til hvilket de er tilknyttet gjennom et sp^3 -hybridisert karbonatom;

$-R^7$ er valgt fra gruppen bestående av $-N(R^{10}R^{10a})$; og $-NR^{10}-(C=O)-R^{11}$;

$-R^{7a}$, $-R^{10}$, $-R^{10a}$ og $-R^{11}$ uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen bestående av -H; og C_{1-6} -alkyl;

15 eventuelt, ett eller flere av parene $-R^{1a}/-R^{4a}$, $-R^{1a}/-R^{5a}$, $-R^{1a}/-R^{7a}$, $-R^{4a}/-R^{5a}$ og $-R^{8a}/-R^{9a}$ danner en kjemisk binding;

eventuelt, ett eller flere av parene $-R^1/-R^{1a}$, $-R^2/-R^{2a}$, $-R^4/-R^{4a}$, $-R^5/-R^{5a}$, $-R^8/-R^{8a}$ og $-R^9/-R^{9a}$ er forbundet sammen med det atomet de er tilknyttet for å danne et C_{3-10} -sykloalkyl; eller 3- til 10-leddet heterosyklyl;

20 eventuelt, ett eller flere av parene $-R^1/-R^4$, $-R^1/-R^5$, $-R^1/-R^6$, $-R^1/-R^{7a}$, $-R^4/-R^5$, $-R^4/-R^6$, $-R^8/-R^9$ og $-R^2/-R^3$ er forbundet sammen med de atomene de er tilknyttet for å danne en ring A; eventuelt, R^3/R^{3a} er forbundet sammen med det nitrogenatomet de er tilknyttet for å danne en 3- til 10-leddet heterosyklus;

A er valgt fra gruppen bestående av fenyl; naftyl; indenyl; indanyl; tetralinyl; C_{3-10} -sykloalkyl;

25 3- til 10-leddet heterosyklyl; og 8- til 11-leddet heterobisyklyl; og

hvor $-L^1-$ er substituert med $-L^2-Z$ og hvor $-L^1-$ eventuelt er ytterligere substituert, forutsatt at

hydrogenet merket med stjerne i formel (II) ikke er erstattet av $-L^2-Z$ eller en substituent;

fra hvilken den minst ene PTH-delen frigjøres med en frigjøringshalveringstid i vandig buffer med en pH på 7,4 og ved 37°C på minst 12 timer.

30

2. Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge krav 1, hvor den farmasøytiske sammensetningen blir administrert én gang hver 24. time.

EP 3518960

3

3. Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge krav 1, hvor den farmasøytiske sammensetningen blir administrert én gang hver 48. time.

4. Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge krav 1, hvor den farmasøytiske sammensetningen blir administrert én gang i uken.

5. Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor doseringen av PTH-forbindelsen med kontrollert frigjøring svarer til ikke mer enn 30% av den molart ekvivalente dosen av PTH 1-84.

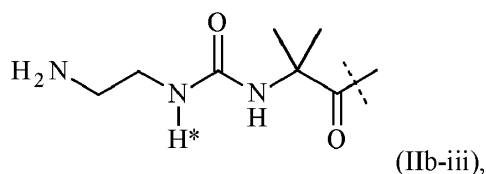
6. Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor den farmasøytiske sammensetningen blir administrert med en injeksjonspenn.

7. Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor -D har sekvensen med SEKV. ID NR.:47, SEKV. ID NR.:48, SEKV. ID NR.:49, SEKV. ID NR.:50, SEKV. ID NR.:51, SEKV. ID NR.:52, SEKV. ID NR.:53, SEKV. ID NR.:54, SEKV. ID NR.:55, SEKV. ID NR.:107, SEKV. ID NR.:108, SEKV. ID NR.:109, SEKV. ID NR.:110, SEKV. ID NR.:111, SEKV. ID NR.:112, SEKV. ID NR.:113, SEKV. ID NR.:114 eller SEKV. ID NR.:115.

8. Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor -D har sekvensen med SEKV. ID NR.:51.

9. Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor -L¹- er konjugert til den N-terminale funksjonelle amingruppen til -D.

10. Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor -L¹- har formel (IIb-iii):



hvor

den stiplede linjen angir tilknytning til et nitrogen av -D som er en PTH-del ved å danne en amidbinding; og

hvor $-L^1$ - er substituert med $-L^2-Z$ og hvor $-L^1$ - eventuelt er ytterligere substituert, forutsatt at hydrogenet merket med stjerne i formel (IIb-iii) ikke er erstattet av $-L^2-Z$ eller en substituent.

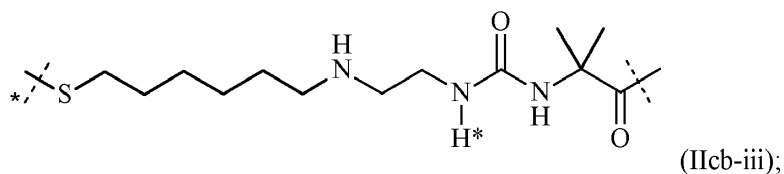
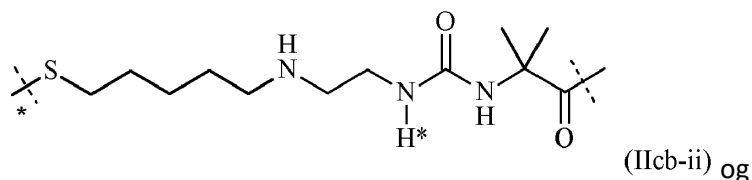
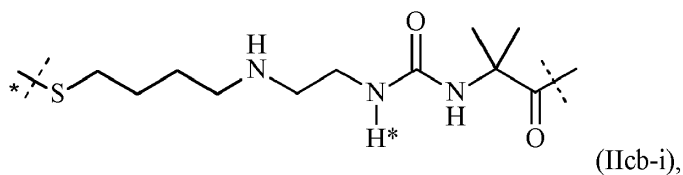
11. Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor $-L^2$ -
 5 er valgt fra gruppen bestående av $-T$ -, $-C(O)O$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^{Y1})$ -, $-S(O)_2N(R^{Y1})$ -, $-S(O)N(R^{Y1})$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, $-N(R^{Y1})S(O)_2N(R^{Y1a})$ -, $-S$ -, $-N(R^{Y1})$ -, $-OC(OR^{Y1})(R^{Y1a})$ -, $-N(R^{Y1})C(O)N(R^{Y1a})$ -, $-OC(O)N(R^{Y1})$ -, C_{1-50} -alkyl, C_{2-50} -alkenyl, og C_{2-50} -alkynyl; hvor $-T$ -, C_{1-50} -alkyl, C_{2-50} -alkenyl og C_{2-50} -alkynyl eventuelt er substituert med én eller flere $-R^{Y2}$, som er de samme eller forskjellige, og hvor C_{1-50} -alkyl, C_{2-50} -alkenyl og C_{2-50} -alkynyl eventuelt er avbrutt av én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av $-T$ -,
 10 $C(O)O$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^{Y3})$ -, $-S(O)_2N(R^{Y3})$ -, $-S(O)N(R^{Y3})$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, $-N(R^{Y3})S(O)_2N(R^{Y3a})$ -, $-S$ -, $-N(R^{Y3})$ -, $-OC(OR^{Y3})(R^{Y3a})$ -, $-N(R^{Y3})C(O)N(R^{Y3a})$ - og $-OC(O)N(R^{Y3})$;
 $-R^{Y1}$ og $-R^{Y1a}$ uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen bestående av $-H$ -, $-T$ -, C_{1-50} -alkyl, C_{2-50} -alkenyl og C_{2-50} -alkynyl; hvor $-T$ -, C_{1-50} -alkyl, C_{2-50} -alkenyl og C_{2-50} -alkynyl eventuelt er substituert med én eller flere $-R^{Y2}$, som er de samme eller forskjellige, og hvor C_{1-50} -alkyl, C_{2-50} -alkenyl og C_{2-50} -alkynyl
 15 eventuelt er avbrutt av én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av $-T$ -, $-C(O)O$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^{Y4})$ -, $-S(O)_2N(R^{Y4})$ -, $-S(O)N(R^{Y4})$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, $-N(R^{Y4})S(O)_2N(R^{Y4a})$ -, $-S$ -, $-N(R^{Y4})$ -, $-OC(OR^{Y4})(R^{Y4a})$ -, $-N(R^{Y4})C(O)N(R^{Y4a})$ - og $-OC(O)N(R^{Y4})$;
 hver T uavhengig er valgt fra gruppen bestående av fenyl, naftyl, indenyl, indanyl, tetralinyl, C_{3-10} -sykloalkyl, 3- til 10-leddet heterosyklyl, 8- til 11-leddet heterobisyklyl, 8-til 30-leddet karbopolysyklyl og 8- til 30-leddet heteropolysyklyl; hvor hver T uavhengig eventuelt er substituert med én eller flere
 20 $-R^{Y2}$, som er de samme eller forskjellige;
 hver $-R^{Y2}$ uavhengig er valgt fra gruppen bestående av halogen, $-CN$, okso ($=O$), $-COOR^{Y5}$, $-OR^{Y5}$, $-C(O)R^{Y5}$, $-C(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})$, $-S(O)_2N(R^{Y5}R^{Y5a})$, $-S(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})$, $-S(O)_2R^{Y5}$, $-S(O)R^{Y5}$, $-N(R^{Y5})S(O)_2N(R^{Y5a}R^{Y5b})$, $-SR^{Y5}$, $-N(R^{Y5}R^{Y5a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{Y5}$, $-N(R^{Y5})C(O)R^{Y5a}$, $-N(R^{Y5})S(O)_2R^{Y5a}$, $-N(R^{Y5})S(O)R^{Y5a}$, $-N(R^{Y5})C(O)OR^{Y5a}$, $-N(R^{Y5})C(O)N(R^{Y5a}R^{Y5b})$, $-OC(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})$ og C_{1-6} -alkyl; hvor C_{1-6} -alkyl eventuelt er substituert med ett eller flere halogen, som er de samme eller forskjellige; og
 25 hver $-R^{Y3}$, $-R^{Y3a}$, $-R^{Y4}$, $-R^{Y4a}$, $-R^{Y5}$, $-R^{Y5a}$ og $-R^{Y5b}$ uavhengig er valgt fra gruppen bestående av $-H$ og C_{1-6} -alkyl, hvor C_{1-6} -alkyl eventuelt er substituert med ett eller flere halogen, som er de samme eller forskjellige.

30

12. Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor $-L^1$ -
 L^2 - er valgt fra gruppen bestående av

EP 3518960

5



5

hvor

den umerkede stiplede linjen angir tilknytning til et nitrogen av -D som er en PTH-del ved å danne en amidbinding; og

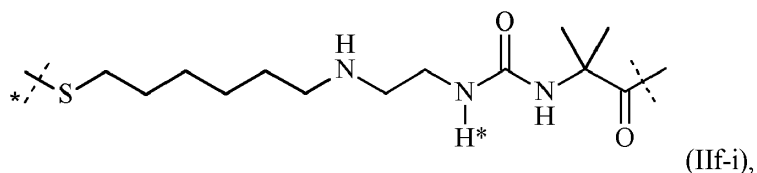
den stiplede linjen merket med stjerne angir tilknytning til -Z.

10

13. Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor -Z er en forgrenet PEG-basert polymer.

14. Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvor den farmasøytiske sammensetningen har en pH i området fra og med pH 3 til pH 8.

15. Farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvor PTH-forbindelsen med kontrollert frigjøring har formel (IIf-i):

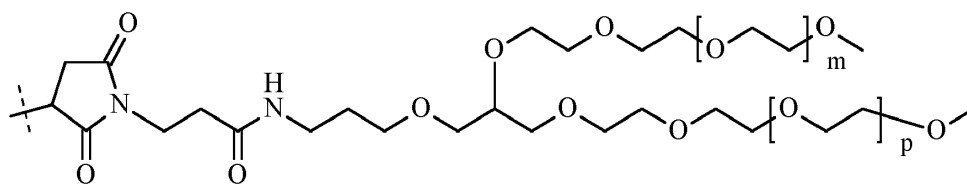


20

hvor

den umerkede stiplede linjen angir tilknytning til et nitrogen av -D som er en PTH-del ved å danne en amidbinding; og

den stiplede linjen merket med stjerne angir tilknytning til en del



5 hvor

m og p uavhengig er et heltall i området fra og med 400 til 500.