



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3541427 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 47/58 (2017.01)

A61K 47/60 (2017.01)

A61K 47/69 (2017.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C08F 220/28 (2006.01)

C08F 293/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.05.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.01.11
(86)	European Application Nr.	17809387.8
(86)	European Filing Date	2017.11.16
(87)	The European Application's Publication Date	2019.09.25
(30)	Priority	2016.11.16, GB, 201619372
(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	RS Arastirma Egitim Danismanlik Ilac Sanayi Ticaret Anonim Sirketi, Istanbul Teknopark Kulucka Merkezi Sanayi Mah. Teknopark Blv. No:1/4A 101 Pendik, 34912 Istanbul, Tyrkia
(72)	Inventor	SANYAL, Rana, Bogazici Universitesi Kuzey Kampus Kimya Bolumu Bebek/Istanbul, 34342 Istanbul, Tyrkia SANYAL, Amitav, Bogazici Universitesi Kuzey Kampus Kimya Bolumu Bebek/Istanbul, 34342 Istanbul, Tyrkia KAGA, Sadik, Bogazici Universitesi Kuzey Kampus Kimya Bolumu Bebek/Istanbul, 34342 Istanbul, Tyrkia
(74)	Agent or Attorney	ONSAGERS AS, Postboks 1813, Vika, 0123 OSLO, Norge

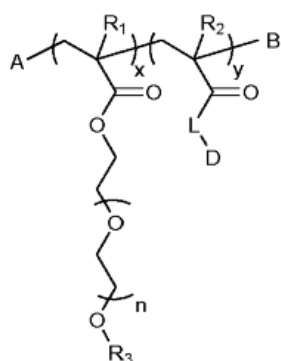
(54) Title **SELF-ASSEMBLED DIBLOCK COPOLYMERS COMPOSED OF PEGMEMA AND DRUG BEARING POLYMERIC SEGMENTS**

(56) References
Cited: WO-A1-2018/002761
ETRYCH TOMÁS ET AL: "Polymer conjugates of doxorubicin bound through an amide and hydrazone bond: Impact of the carrier structure onto synergistic action in the treatment of solid tumours", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, ELSEVIER AMSTERDAM, NL, vol. 58, 13 March 2014 (2014-03-13), pages 1-12, XP028650882, ISSN: 0928-0987, DOI: 10.1016/J.EJPS.2014.02.016
YUANYUAN ZHANG ET AL: "Acid-Responsive Polymeric Doxorubicin Prodrug Nanoparticles Encapsulating a Near-Infrared Dye for Combined Photothermal-Chemotherapy", CHEMISTRY OF MATERIALS, vol. 28, no. 19, 21 September 2016 (2016-09-21), pages 7039-7050, XP55451117, ISSN: 0897-4756, DOI: 10.1021/acs.chemmater.6b02896

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. Polymer-legemiddelkonjugat med formel I i form av en blokk-kopolymer for levering av terapeutiske midler



5 Formel I

der

- R_1 , R_2 og R_3 uavhengig er valgt fra H eller $-CH_3$
- x er et naturlig tall mellom 1-100
- y er et naturlig tall mellom 1-100
- 10 - n er et naturlig tall mellom 1-50 og
- L er en kløyvbar linker eller L kan være null der det terapeutiske middelet D er festet direkte på polymerkjeden gjennom en ester-, imin-, amid-, disulfid-, karbonat-, karbamat-, hydrazinbinding og
- D er et terapeutisk middel som er combretastatin eller 5-fluoruracil (5-FU)
- 15 eller gemcitabin eller klorokin eller doksorubicin
- A er en endegruppe eller A kan være null
- B er en endegruppe eller B kan være null

2. Polymer-legemiddelkonjugat ifølge krav 1,

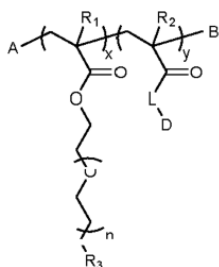
- 20 der linkeren er valgt fra en gruppe som omfatter en poly(etylenglykol), en aminosyre, poly(aminosyre) og korte peptider, fortrinnsvis er kort peptid katepsin-B-labilt og mest foretrukket er kort peptid valgt fra en gruppe som omfatter Gly-

Phe-Leu-Gly (SEQ ID nr.1), Val-Cit, Phe-Lys, Val-Ala, Ala-Leu-Ala-Leu (SEQ ID nr.2).

3. Polymer-legemiddelkonjugat ifølge krav 1-2,
5 der linkerens er et C₁-C₁₀-hydrokarbon eller C₁-C₁₀-substituert eller -heterosubstituert hydrokarbon, som omfatter en funksjonell gruppe som dissosieres ved fysiologiske betingelser, fortrinnsvis er nevnte funksjonelle gruppe valgt fra acetal, ester, imin, amid, disulfid, karbonat, hydrazin, karbamat.
- 10 4. Polymer-legemiddelkonjugat ifølge krav 1, der linkerens er null og det terapeutiske middelet D er festet direkte til polymerkjeden gjennom en ester-, imin-, amid-, disulfid-, karbonat-, karbamat-, hydrazinbinding.
- 15 5. Polymer-legemiddelkonjugat ifølge kravene 1-4, der A er en endegruppe som er et fragment av et kjedeoverføringsmiddel (CTA) eller en initiator eller et fragment av et CTA eller initiator som er konjugert med en målenhet eller et fragment av et CTA eller initiator som har en reaktiv funksjonell gruppe, fortrinnsvis er den reaktive gruppen valgt fra acetal, hemiacetal,
20 karboksylsyre, alkohol, amid, imid, anhydrid, aarylhalid, azo-forbindelse, diazo-forbindelse, hydrazin, azid, karbonat, klorsilan, cyanid, ester, sulfateter, fosfateter, tiofosfateter, isocyanat, isotiocyanat, tiokarbamateter, ditiokarbamateter.
- 25 6. Polymer-legemiddelkonjugat ifølge kravene 1-5, der B er en endegruppe som er et fragment av et kjedeoverføringsmiddel eller initiator.
7. Polymer-legemiddelkonjugat ifølge krav 5,

der målsøkingsenhet er valgt fra en gruppe som omfatter antistoffer; antistoffragmenter, eller peptider slik som Cyclo (Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) (cRGDfK) (SEQ ID nr.3).

- 5 8. Polymersammensettinger (nanopartikler eller miceller) som er utformet med polymer-legemiddelkonjugater med formel I ifølge kravene 1-7,



der

- R_1 , R_2 og R_3 uavhengig er valgt fra H eller $-CH_3$
- 10 - x er et naturlig tall mellom 1-100
- y er et naturlig tall mellom 1-100
- n er et naturlig tall mellom 1-50 og
- L er en kløyvbar linker eller L kan være null der det terapeutiske middelet D er festet direkte på polymerkjeden gjennom en ester-, imin-, amid-, disulfid-,
15 karbonat-, karbamat-, hydrazinbinding og
- D er et terapeutisk middel som er combretastatin eller 5-fluoruracil eller gemcitabin eller klorokin eller doksorubicin
- A er en endegruppe eller A kan være null
- B er en endegruppe eller B kan være null.

20

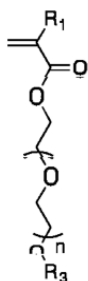
9. Polymersammensettinger (nanopartikler eller miceller) ifølge krav 8, som innkapsler terapeutiske midler som er forskjellig fra de som er festet til polymer-legemiddelkonjugatet med formel I der nevnte terapeutiske midler kan bli valgt fra en gruppe som omfatter nukleosidanaloger, antifolater, andre metabolitter,
25 topoisomerase-I-inhibitorer, antrasykliner, podofyllotoksiner, taxaner, vinka-

alkaloider, alkylerende midler, platinater, antihormoner, radiofarmasøytiske midler, monoklonale antistoffer, tyrosinkinase-inhibitorer, mammalian target of rapamycin (mTOR)-inhibitorer, retinoider, immunmodulerende midler, histondeacetylase-inhibitorer og andre midler.

5

10. Fremgangsmåte for fremstilling av polymer-legemiddelkonjugat med formel I ifølge kravene 1-7,

som omfatter polymerisering av PEG (met)akrylatmonomer (formel II)

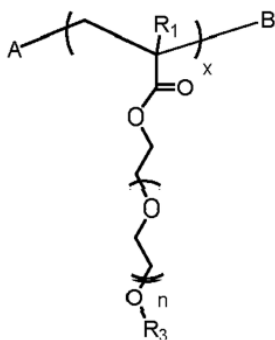


10 formel II

der

- R_1 og R_3 uavhengig er valgt fra H eller $-CH_3$
- n er et naturlig tall mellom 1-50

for å gi en polymer med formel IIa



15

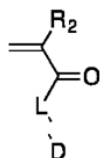
formel IIa

der

- A er en endegruppe eller A kan være null

- B er en endegruppe eller B kan være null

og deretter (ii) videre reagere formel IIa med en (met)akrylat-L-D-monomer (formel IIIa)



5 formel IIIa

der

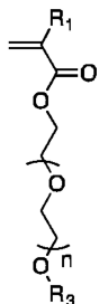
- R₂ er valgt fra H eller -CH₃
- L er en kløyvbar linker eller L kan være null der det terapeutiske middelet D er festet direkte på polymerkjeden gjennom en ester-, imin-, amid-, disulfid-, karbonat-, karbamat-, hydrazinbinding
- D er et terapeutisk middel valgt fra combretastatin eller 5-FU eller gemcitabin eller klorokin eller doksorubicin

10

for å gi polymer-legemiddelkonjugat med formel I.

15 11. Fremgangsmåte for fremstilling av polymer-legemiddelkonjugat med formel I ifølge kravene 1-7

som omfatter (i) polymerisering av PEG (met)akrylatmonomer (Formel II)



formel II

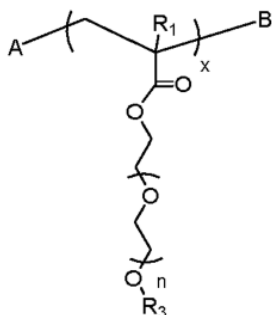
20 der

- R₁ og R₃ uavhengig er valgt fra H eller -CH₃

6

- n er et naturlig tall mellom 1-50

for å gi en polymer med formel IIa

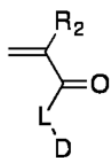


formel IIa

5 der

- A er en endegruppe eller A kan være null
- B er en endegruppe eller B kan være null

og deretter (ii) videre reagere formel IIa med en (met)akrylat-L-D-monomer (formel IIIa)



10

Formel IIIa

- der R₂ er valgt fra H eller -CH₃
- L er en kløyvbar linker eller L kan være null der det terapeutiske middelet D er festet direkte på polymerkjeden gjennom en ester-, imin-, amid-, disulfid-, karbonat-, karbamat-, hydrazinbinding
- D er et terapeutisk middel valgt fra combretastatin eller 5-FU eller gemcitabin eller klorokin eller doksorubicin for å gi en blokk-kopolymer,

15

og deretter (iii) reagere den dannede blokk-kopolymeren med en målsøkende enhet for å gi polymer-legemiddelkonjugat med formel I.

20

12. Polymer-legemiddelkonjugat med formel I ifølge kravene 1-7, som kan oppnås med en fremgangsmåte ifølge kravene 10 eller 11.
- 5 13. Farmasøytisk sammensetning som omfatter et polymer-legemiddelkonjugat med formel I ifølge kravene 1-7 og/eller en polymersammensetting ifølge kravene 8-9.
- 10 14. Polymer-legemiddelkonjugat med formel I ifølge kravene 1-7 for anvendelse som et medikament for behandling og/eller profylakse av kreft.
15. Polymersammensetting ifølge kravene 8-9 for anvendelse som et medikament for behandling og/eller profylakse av kreft.