



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2440247 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 41/00 (2006.01)
A61K 47/69 (2017.01)
A61K 49/00 (2006.01)
A61K 49/18 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.07.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.03.08
(86)	European Application Nr.	09788193.2
(86)	European Filing Date	2009.06.12
(87)	The European Application's Publication Date	2012.04.18
(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
(73)	Proprietor	Erasmus University Medical Center Rotterdam, Dr. Molewaterplein 50, 3015 GE Rotterdam, NL-Nederland Amrita Vishwa Vidyapeetham University, Cochin, Kerala PO-682026, IN-India
(72)	Inventor	KOYAKUTTY, Manzoor, c/o Amrita centre for nanosciencesAmrita institute of medical science&reasearchcentre Amrita VisUniversity ElamakaraCochin, Kerala PO-682026, IN-India ROBINSON, Dominic James, c/o Erasmus University Medical Center RotterdamDr. Molewaterplein 50, NL-3015 GE Rotterdam, NL-Nederland STERENBORG, Henricus Johannes Cornelius Maria, c/o Erasmus University Medical Center RotterdamDr. Molewaterplein 50, NL-3015 GE Rotterdam, NL-Nederland KASCAKOVA, Slavka, c/o Erasmus University Medical Center RotterdamDr. Molewaterplein 50, NL-3015 GE Rotterdam, NL-Nederland NAIR, Shantikumar, Amrita Centre for NanosciencesAmrita VishwavidyapeethamElamakaraCochin, PO-682026, IN-India
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	TARGETED NANO-PHOTOMEDICINES FOR PHOTODYNAMIC THERAPY OF CANCER
------	-------	--

(56)	References Cited:	EP-A1- 1 097 935 WO-A1-95/27481 WO-A1-2008/130181 WO-A1-2008/133598 WO-A1-2009/077908 WO-A2-2006/060797 WO-A2-2007/136413 DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2007, MCCARTHY, JASON R. ET AL: "Multimodal nanoagent for the diagnosis and treatment of
------	-------------------	--

atherosclerosis" XP002586815 retrieved from STN Database accession no. 2007:883487 & MCCARTHY, JASON R. ET AL: "Multimodal nanoagent for the diagnosis and treatment of atherosclerosis" ABSTRACTS OF PAPERS, 234TH ACS NATIONAL MEETING, BOSTON, MA, USA, MEDI-122, PUBLISHER: AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, D. C., 19 August 2007 (2007-08-19), - 23 August 2007 (2007-08-23)

GUO YANLING ET AL: "Amphiphilic block copolymeric micelles as chlorin e6 carriers" LIFE SCIENCE JOURNAL-ACTA ZHENGZHOU UNIVERSITY OVERSEAS EDITION, vol. 5, no. 1, 2008, pages 1-5, XP002586816 ISSN: 1097-8135

HAMBLIN MICHAEL R ET AL: "Pegylation of a chlorine6 polymer conjugate increases tumor targeting of photosensitizer" CANCER RESEARCH, vol. 61, no. 19, 1 October 2001 (2001-10-01), pages 7155-7162, XP002586817 ISSN: 0008-5472

BACHOR R ET AL: "Photosensitized destruction of human bladder carcinoma cells treated with chlorin e6-conjugated microspheres" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 88, no. 4, 15 February 1991 (1991-02-15), pages 1580-1584, XP002586818 ISSN: 0027-8424

BACHOR R ET AL: "FREE AND CONJUGATED CHLORIN E-6 IN THE PHOTODYNAMIC THERAPY OF HUMAN BLADDER CARCINOMA CELLS" JOURNAL OF UROLOGY, vol. 146, no. 6, 1991, pages 1654-1658, XP8122904 ISSN: 0022-5347

DEKKER, L., ET AL: "Lethal photosensitisation of Staphylococcus aureus using a tin chlorin e6-gold nanoparticle" PHOTODIAGNOSIS AND PHOTODYNAMIC THERAPY: EPPM - 1 ABSTRACTS, vol. 5, no. 1, 1 March 2008 (2008-03-01), pages 62-96, XP022586448 ISSN: 1572-1000 [retrieved on 2008-03-04]

TOKUOKA, YOSHIKAZU ET AL: "Anticancer effect of dye-sensitized TiO2 nanocrystals by polychromatic visible light irradiation" CHEMISTRY LETTERS, vol. 35, no. 5, 2006, pages 496-497, XP8123019 ISSN: 0366-7022

SCHMIDT-ERFURTH U ET AL: "PHOTODYNAMIC THERAPY IN OCULAR VASCULAR DISEASE" LASER PHYSICS, vol. 8, no. 1, 1 January 1998 (1998-01-01) , pages 191-198, XP000856256 ISSN: 1054-660X

PEGAZ B ET AL: "Encapsulation of porphyrins and chlorins in biodegradable nanoparticles: The effect of dye lipophilicity on the extravasation and the photothrombic activity. A comparative study" JOURNAL OF PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY B: BIOLOGY, vol. 80, no. 1, 1 July 2005 (2005-07-01), pages 19-27, XP025302168 ISSN: 1011-1344 [retrieved on 2005-07-01]

BACHOR R ET AL: "MECHANISM OF PHOTSENSITIZATION BY MICROSPHERE-BOUND CHLORIN E6 IN HUMAN BLADDER CARCINOMA CELLS" CANCER RESEARCH, vol. 51, no. 16, 15 August 1991 (1991-08-15), pages 4410-4414, XP008055015 ISSN: 0008-5472

ZHU ZHI ET AL: "Regulation of singlet oxygen generation using single-walled carbon nanotubes." JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 130, no. 33, 20 August 2008 (2008-08-20), pages 10856-10857, XP002586821 ISSN: 1520-5126

SHEEN VOLNEY L ET AL: "Apoptotic mechanisms in targeted neuronal cell death by chromophore-activated photolysis" EXPERIMENTAL NEUROLOGY, vol. 130, no. 1, 1994, pages 67-81, XP002586822 ISSN: 0014-4886

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

- 5 **1.** Fremgangsmåte for fremstilling av en fotosensibilisatorholdig nanopartikkel egnet for
anvendelse i molekylær billeddiagnostikkassistert målrettet fotodynamisk behandling som
omfatter:
- a) å tilveiebringe et nanopartikkelforløpermolekyl;
 - b) å kople en fotosensibilisator til nanopartikkelforløpermolekylet for å tilveiebringe en
 - 10 fotosensibilisatorkonjugert nanopartikkelforløper,
 - c) å danne en nanopartikkel fra fotosensibilisatornanopartikkelforløperblandingen som
resulterer fra trinn b) ved oppløsningsutfelling eller molekylær selvmontering.
- 2.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori fremgangsmåten videre omfatter et trinn som omfatter
- 15 tilsetning av et magnetisk og/eller optisk kontrastmiddel til
fotosensibilisatornanopartikkelforløperkonjugatet for å tilveiebringe en
fotosensibilisatornanopartikkelforløperblanding, hvori trinnet med tilsetning av magnetisk
og/eller optisk kontrastmiddel er etter trinnet med å kople fotosensibilisatoren (b) og før trinnet
med å danne en nanopartikkel (c).
- 20 **3.** Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvori nanopartiklene dannes av et materiale valgt fra
gruppen som består av metallsulfat, metallfosfat, metalloksid, kitosan, karboksymetylitosan
(CMC), polyvinylalkohol (PVA), polystyren (PS), polyvinylpyrrolidon (PVP), polymelkesyre
(PLA), polyetylenimin (PEI), poly(melke-ko-glykolsyre) (PLGA), polykaprolakton (PCL),
- 25 polyetylenglykol (PEG) og kombinasjoner derav.
- 4.** Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvori metalloksidet er silika, hvori forløpermolekylet er et
ortosilikat og hvori nanopartikkelen dannes ved hydrolyseprosessering og kondensering av
ortosilikatforløpere under betingelser med basisk pH og under lydbehandling for å danne
- 30 kolloidale silika-nanopartikler.
- 5.** Fremgangsmåte ifølge ett av kravene 1 til 3, hvori fotosensibilisatoren er valgt fra klorin e_6
(Ce₆), meso-tetra(3-hydroksyfenyl)klorin (m-THPC), benzoporfyrinderivatmonosyrering A

(BPD eller verteporfin), fotofrin, temoporfin (Foscan®), Rose bengal, metallftalocyanin og kombinasjoner derav.

5 5. **6.** Fotosensibilisatorholdig nanopartikkel oppnådd av en fremgangsmåte ifølge ett av kravene 1-

7. Fotosensibilisatorholdig nanopartikkel som omfatter en fotosensibilisator kovalent bundet gjennom minst én del av nanopartikkelen til nanopartikkelmatriksmaterialet og innlemmet deri som en blanding av monomere og aggregerte molekyler, hvori forholdet mellom Q-
10 båndabsorpsjon og Soret-båndabsorpsjon til nanopartiklene har en verdi på minst 0,3.

8. Nanopartikkel ifølge krav 6 eller 7, hvori nanopartikkelen dannes av et materiale valgt fra gruppen som består av metallsulfat, metallfosfat, metalloksid, karboksymetallkitosan (CMC), polyvinylalkohol (PVA), polystyren (PS), polyvinylpyrrolidon (PVP), polymelkesyre (PLA),
15 polyetylenimin (PEI), poly(melke-ko-glykolsyre) (PLGA), polykaprolakton (PCL), polyetylenglykol (PEG) og kombinasjoner derav.

9. Nanopartikkel ifølge krav 8, hvori metalloksidet er silika.

20 **10.** Nanopartikkel ifølge ett av kravene 6-9, hvori fotosensibilisatoren er valgt fra klorin e₆ (Ce₆), meso-tetra(3-hydroksyfenyl)klorin (m-THPC), benzoporfyrinderivatmonosyrering A (BPD eller verteporfin), fotofrin, temoporfin (Foscan®), Rose bengal, metallftalocyanin og kombinasjoner derav.

25 **11.** Nanopartikkel ifølge ett av kravene 6-10, hvori nanopartikkelen er dopet med et optisk kontrastmiddel og/eller en magnetisk kontrastfunksjonalitet, fortrinnsvis hvori det optiske kontrastmidlet er luminescerende kvanteprikker av ZnS dopet med Mn²⁺, Cu⁺-Al³⁺ or Cu⁺-halogen eller kombinasjoner derav, eller fortrinnsvis hvori den magnetiske kontrastfunksjonaliteten er tilveiebrakt ved doping av nanofotomedisinen med Gd³⁺, Fe³⁺ eller
30 Mn²⁺.

12. Nanopartikkel ifølge ett av kravene 6-11, hvori nanopartikkelen omfatter en kreftmålingsligand forbundet med den ytre overflaten via kovalent kobling.

13. Nanopartikkel ifølge krav 12, hvori kreftmålrettingsliganden er oktreotid eller oktreotat eller deres karboksylatderivater så som DTPA-Tyr3-oktreotid, DOTA-Tyr3-oktreotid, DTPA-Tyr3-oktreotat eller DOTA-Tyr3-oktreotat som målretter somatostatinreseptortype 2.

- 5 **14.** Injiserbar sammensetning eller sammensetning for oral administrering som omfatter nanopartiklene ifølge ett av kravene 6-13 sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer.

15. Nanopartikkel ifølge ett av kravene 6-13 for anvendelse i en fremgangsmåte for å drepe kreftceller ved PDT-behandling, som omfatter å bringe kreftcellene i kontakt med

- 10 nanopartikkelen og bestråle nanopartiklene med en terapeutisk effektiv mengde lys for å fremkalle enkelt oksygenutslipp fra nanopartiklene.

16. Nanopartikkel ifølge ett av kravene 6-13 for anvendelse i en fremgangsmåte for å drepe kreftceller ved hjelp av bildeassistert PDT-behandling som omfatter å bringe kreftcellene i

- 15 kontakt med nanopartikkelen og bestråle nanopartiklene med en terapeutisk effektiv mengde lys for å fremkalle enkelt oksygenutslipp fra nanopartiklene, hvori nanopartikkelen er dopet med et optisk kontrastmiddel og/eller et magnetisk kontrastmiddel og hvori retningen på bestrålingen styres av avbildningsmetoder som anvender det optiske eller magnetiske kontrastmidlet som markører for å indikere plasseringen, størrelsen og spredningen av kreftcellene.