



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2530093 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**A61K 49/00 (2006.01)**

Norwegian Industrial Property Office

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                | 2019.04.29                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2018.11.21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (86) | European Application Nr.                                             | 11736813.4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2011.01.28                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2012.12.05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (30) | Priority                                                             | 2010.01.28, JP, 2010017255<br>2010.06.10, JP, 2010132923                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (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                                                           | National University Corporation Mie University, 1577, Kurimamachiya-cho, Tsu-shi, Mie 514-8507, Japan<br>National University Corporation Nagoya University, 1, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya-shi, Aichi 464-8601, Japan                                                                                                                                                                                                         |
| (72) | Inventor                                                             | TERANISHI, Katsunori, c/o Graduate School of Bioresources NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION MIE UNIVERSITY 1577 Kurimamachiya-cho, Tsu-shi Mie 514-8507, Japan<br>HIRATA, Hitoshi, c/o NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION NAGOYA UNIVERSITY 1 Furo-cho Chikusa-ku, Nagoya-shi Aichi 464-8601, Japan<br>ARAI, Tetsuya, c/o NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION NAGOYA UNIVERSITY 1 Furo-cho Chikusa-ku, Nagoya-shi Aichi 464-8601, Japan |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | HÅMSØ PATENTBYRÅ AS, Postboks 171, 4301 SANDNES, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

---

|      |       |                                                                                                                                            |
|------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title | <b>NOVEL INDOCYANINE COMPOUND, SYNTHESIS METHOD AND PURIFICATION METHOD THEREOF, DIAGNOSTIC COMPOSITION USING THE INDOCYANINE COMPOUND</b> |
|------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (56) | References Cited: | JP-A- 2000 095 758, DIAGNOGREEN CHUSHA-YO 25MG TENPU BUNSHO 2008, pages 1 - 4, XP008165659, JP-A- 2001 524 969, MEDINTZ, I.L. ET AL.: 'Self-assembled nanoscale biosensors based on quantum dot FRET donors' NATURE MATERIALS vol. 2, no. 9, 2003, pages 630 - 638, XP002508986, WO-A1-2007/025768, RIEFKE, B. ET AL.: 'In vivo characterization of cyanine dyes as contrast agents for near- infrared imaging' THE SPIE vol. 2927, 09 September 1996, pages 199 - 208, XP002037276, SURESH I. PRAJAPATI ET AL: "Crimson carrier, A long-acting contrast agent for in vivo near-infrared imaging of injured and diseased muscle", MUSCLE & NERVE, vol. 42, no. 2, 14 April 2010 (2010-04-14) , pages 245- |
|------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

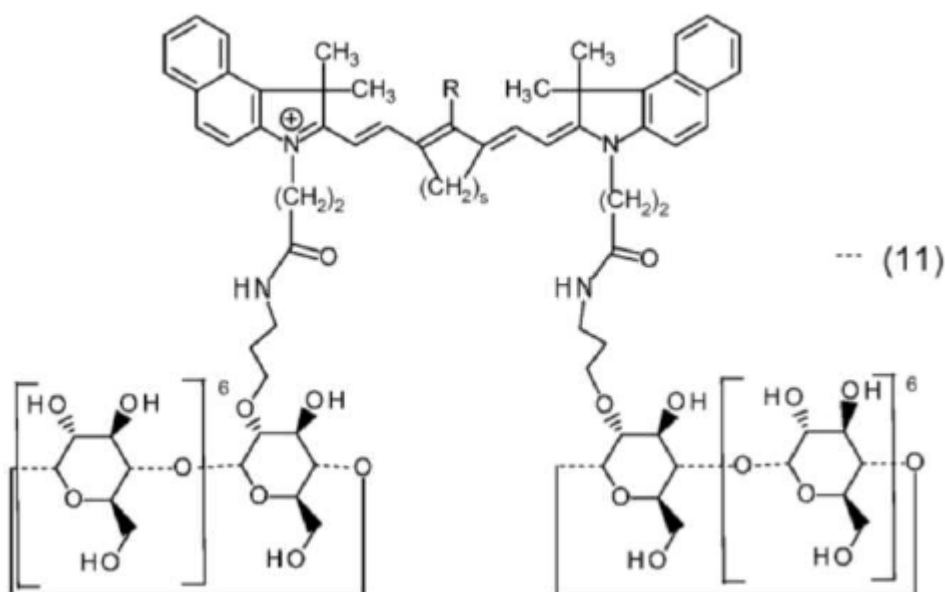
251, XP055274925, US ISSN: 0148-639X, DOI: 10.1002/mus.21682, KATSUNORI TERANISHI: 'Indocyanine Green Kinsekigai Keikoki eno Cyclodextrin Ketsugo ni yoru Kagakuteki Koka' CYCLODEXTRIN SYMPOSIUM KOEN YOSHISHU 06 September 2010, pages 140 - 141, XP008162308, WO-A1-98/49176, TERESA C. BARROS ET AL: "Polymethine cyanine dyes in [beta]-cyclodextrin solution: multiple equilibria and chemical oxidation", JOURNAL OF PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY, vol. 23, no. 10, 26 March 2010 (2010-03-26), - 26 March 2010 (2010-03-26), pages 893-903, XP055139106, ISSN: 0894-3230, DOI: 10.1002/poc.1692, US-A1- 2004 202 611, MEDINTZ, I.L. ET AL.: 'A Fluorescence Resonance Energy Transfer Sensor Based on Maltose Binding Protein' BIOCONJUGATE CHEMISTRY vol. 14, 2003, pages 909 - 918, XP002508985, WO-A1-97/13810, US-B2- 8 343 463

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/>

## P a t e n t k r a v

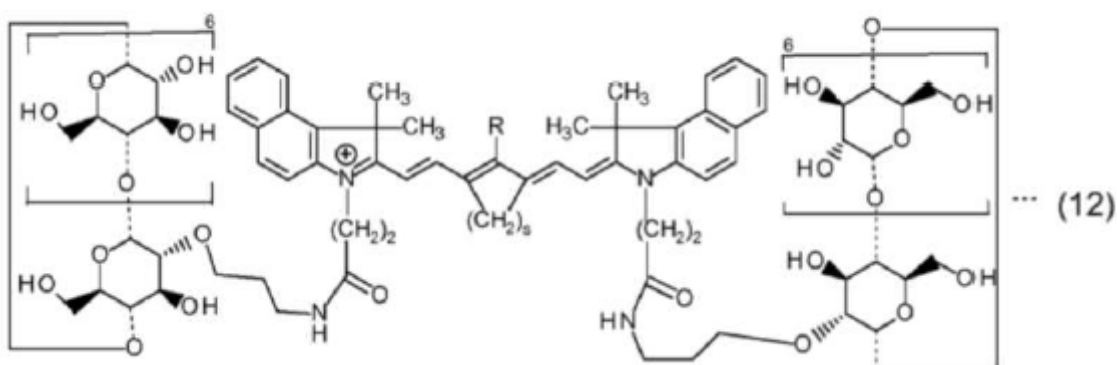
1. Syklodekstrinbundet indocyaninforbindelse representert av følgende kjemiske formel 11 eller syklodekstrinbundet indocyaninforbindelse hvori i det minste en del av en naftylgruppe av et indocyanin er inkludert i et hulrom på et syklodekstrin, representert av følgende kjemiske formel 12:

[Chem. 11]



hvor s er et heltall på 0 eller mer og 4 eller mindre; og R er et hydrogenatom, en alkylgruppe, en arylgruppe, et halogenatom, en alkoksygruppe, en aminogruppe, en karboksylgruppe, en formylgruppe, en sulfonfylgruppe, en sulfonsyregruppe, en alkylloksykarbonylgruppe, en arylloksykarbonylgruppe, en alkylkarbonylgruppe, en arylkarbonylgruppe eller en heterosyklisk ring;

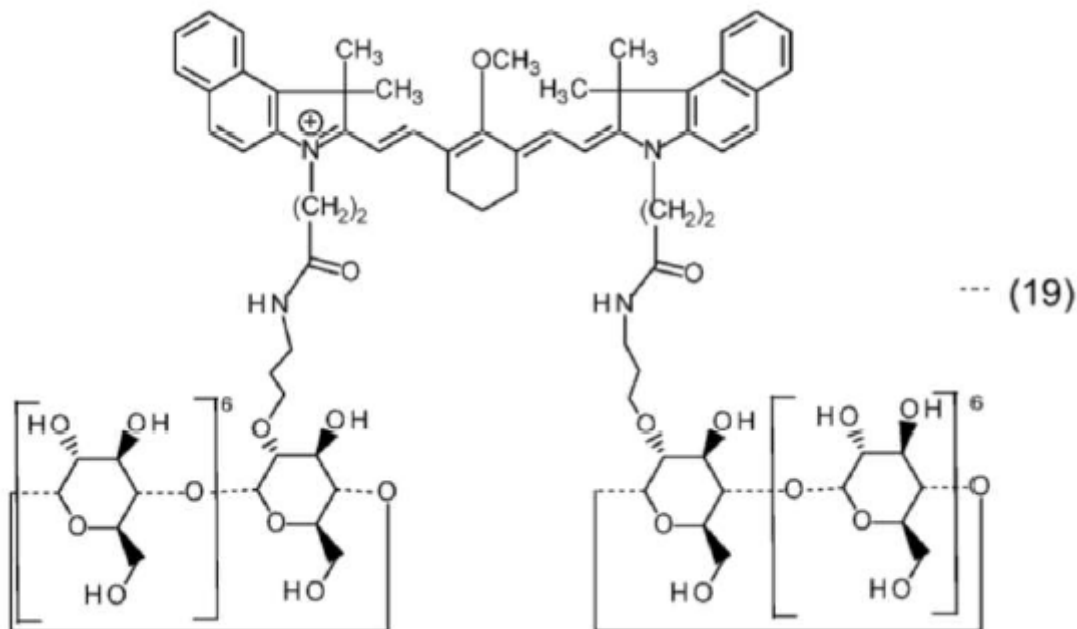
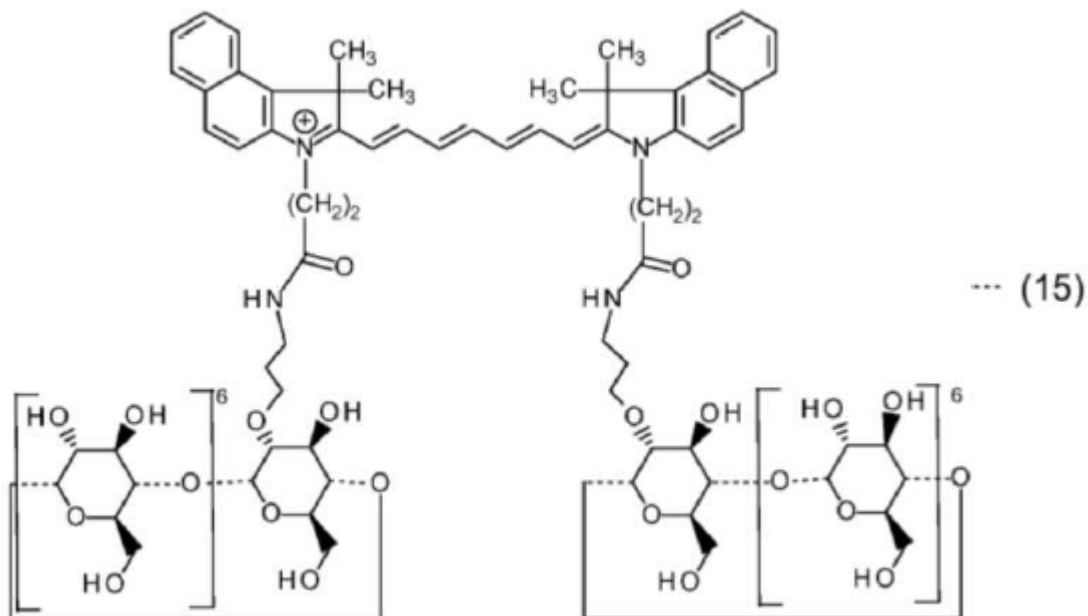
[Chem. 12]



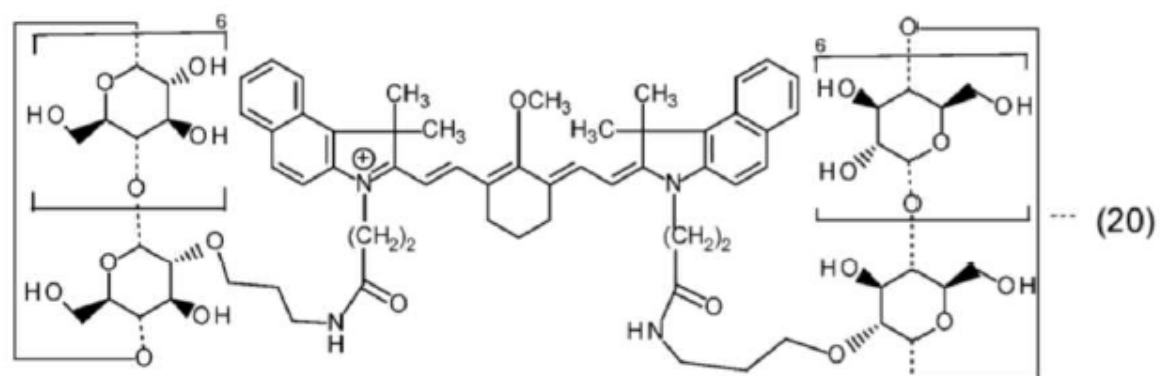
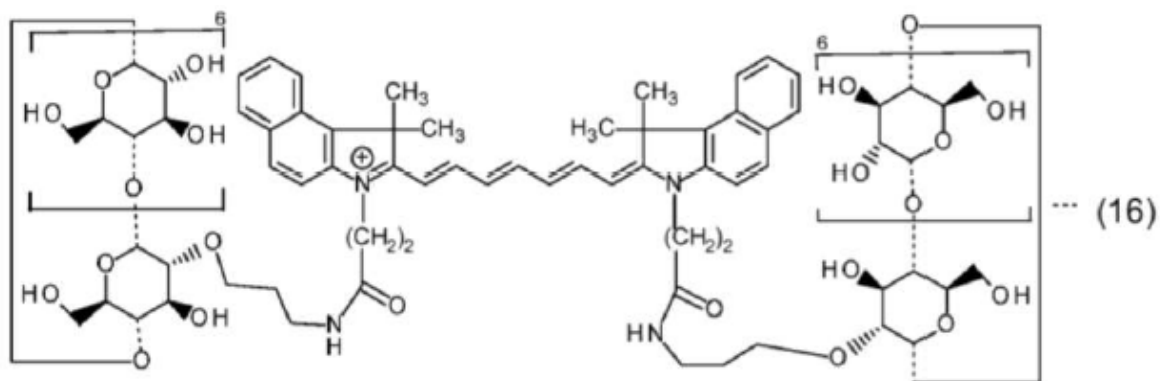
hvor s er et heltall på 0 eller mer og 4 eller mindre; og R er et hydrogenatom, en alkylgruppe, en arylgruppe, et halogenatom, en alkoksygruppe, en aminogruppe, en karboksylgruppe, en formylgruppe, en sulfonfylgruppe, en sulfonsyregruppe, en

alkyloksykarbonylgruppe, en aryloksykarbonylgruppe, en alkylkarbonylgruppe, en arylkarbonylgruppe eller en heterosyklisk ring.

2. Syklodekstrinbundet indocyaninforbindelse ifølge krav 1, som er en syklodekstrinbundet indocyaninforbindelse representert av følgende kjemiske formel 15 eller 19:



eller som er en syklodekstrinbundet indocyaninforbindelse hvori i det minste en del av naftylgruppen til indocyaninet er inkludert i et hulrom på et syklodekstrin, representert av følgende kjemiske formel 16 eller 20:

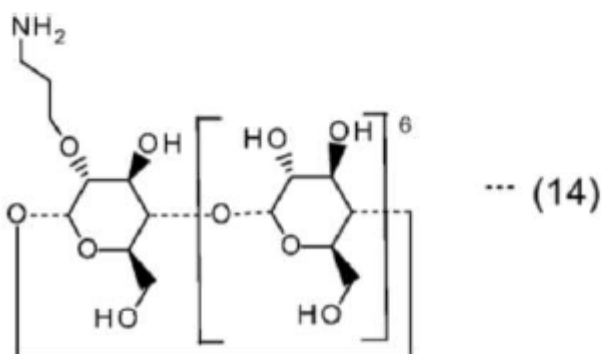
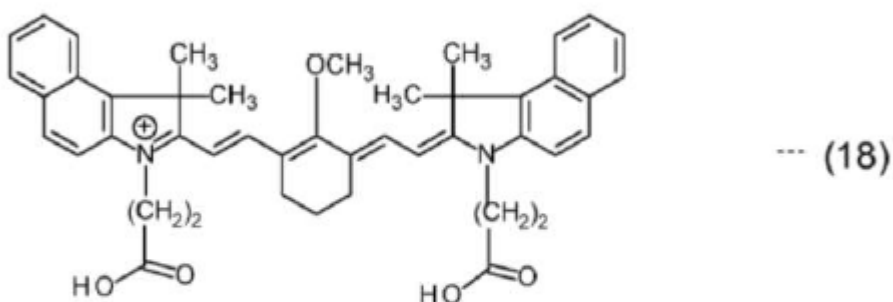
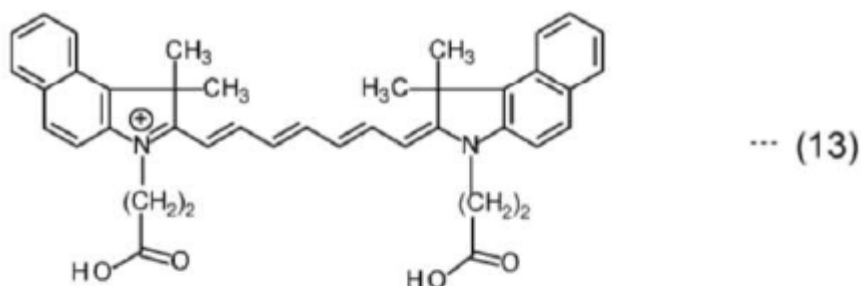


3. Syklodekstrinbundet indocyaninforbindelse ifølge krav 2, som er representert av den kjemiske formelen 19 eller 20.

5 4. Syklodekstrinbundet indocyaninforbindelse ifølge krav 2, som er representert av den kjemiske formelen 15 eller 16.

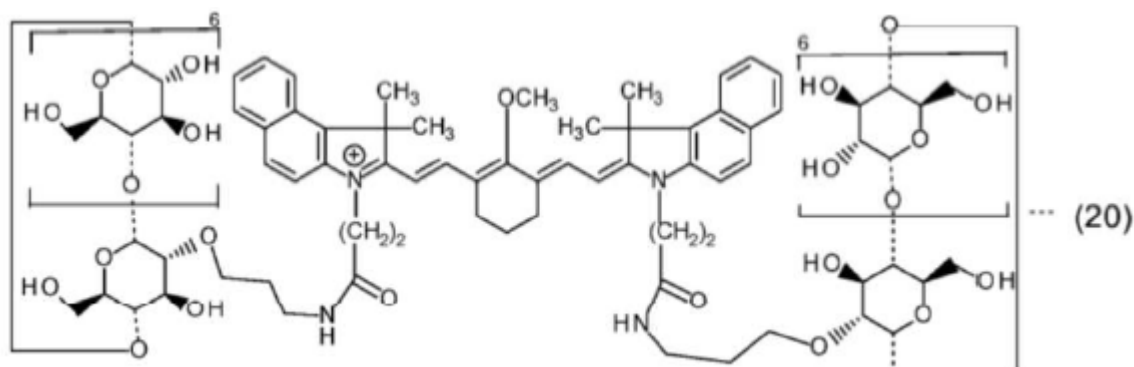
5. Kjemisk syntesemetode for den syklodekstrinbundne indocyaninforbindelsen ifølge kjemiske formel 15 eller 19 ifølge krav 2, omfattende: (1) et trinn for å blande en indocyanin-karboksytsyreforbindelse representert av den følgende formelen 13 eller 18 med et aminosyklodekstrin representert av den følgende formelen 14 i et medium, og (2) et trinn for en dehydrering-kondensering-reaksjon i blandingen ved tilføring av en dehydrering-

kondensering-agent dertil:



6. Kjemisk syntesemetode for den syklodekstrinbundne indocyaninforbindelsen ifølge kjemiske formel 16 eller 20 ifølge krav 2, omfattende et trinn for å utsette den syklodekstrinbundne indocyaninforbindelsen ifølge kjemiske formel 15 eller 19 for en inklusjonsreaksjon i vann.
7. Fremgangsmåte for rensing av den syklodekstrinbundne indocyaninforbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, omfattende et trinn for å rense forbindelsen med en kolonnekromatografi og eluere den med et medium inkludert HCl.
8. Diagnosesammensetning som er en vannløsning omfattende den syklodekstrinbundne indocyaninforbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, og som brukes ved å infusere den inn i et legeme.
9. Diagnosesammensetning ifølge krav 8, som ikke vesentlig inkluderer jod.

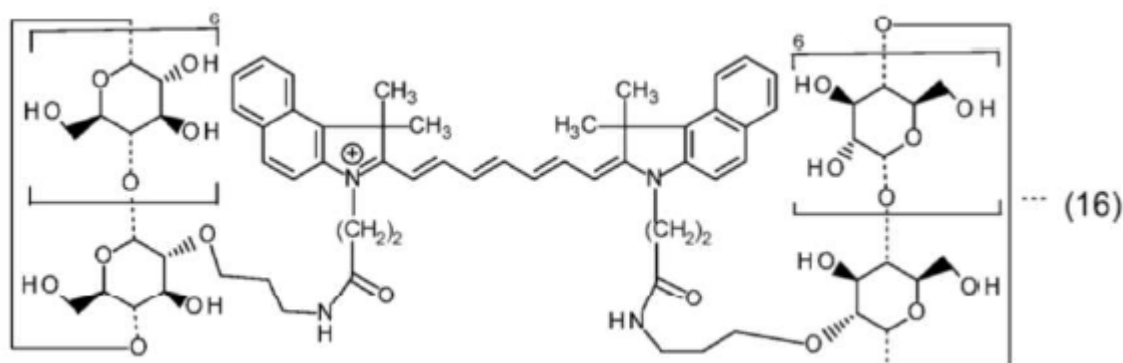
10. Fast syklodekstrinbundet indocyanin representert av den kjemiske formelen 20:



hvor i det minste en del av naftylgruppen til indocyaninet er inkludert i et hulrom i et syklodekstrin, og fortrinnsvis

- 5 et fast syklodekstrinbundet indocyanin representert av den kjemiske formelen 20, som har en ESI-MS  $m/z$   $[M]^+$ -verdi tilsvarende en molekylformel  $C_{135}H_{197}N_4O_{73}$ , eller et fast syklodekstrinbundet indocyanin representert av den kjemiske formelen 20, renset med fremgangsmåten for rensing ifølge krav 7.

11. Fast syklodekstrinbundet indocyanin representert av den kjemiske formelen 16:



10 hvor i det minste en del av naftylgruppen til indocyaninet er inkludert i et hulrom i et syklodekstrin, og fortrinnsvis

- 15 et fast syklodekstrinbundet indocyanin representert av den kjemiske formelen 16, som har en ESI-MS  $m/z$   $[M]^+$ -verdi tilsvarende en molekylformel  $C_{131}H_{191}N_4O_{72}$ , eller et fast syklodekstrinbundet indocyanin representert av den kjemiske formelen 16, renset med fremgangsmåten for rensing ifølge krav 7.

12. Sammensetning omfattende det faste syklodekstrinbundne indocyaninet ifølge hvilket som helst av kravene 10 eller 11.

13. Diagnosesammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 8 og 9

20 til bruk i medisinske operasjoner eller medisinsk diagnose, hvor nær-infrarød fluorescens utstrålt av administrering av diagnosesammensetningen til et legeme observeres, eller,

til bruk i medisinske operasjoner eller medisinsk diagnose, hvori nær-infrarød fluorescens utstrålt av administrering av diagnosesammensetningen til i det minste én av et blodkar, lymfekar, hjerne, øye, mage, bryst, spiserør, hud, nyre, urinleder, blære, urinrør, lunge og hjerte observeres, eller

5

til bruk i medisinske operasjoner eller medisinsk diagnose, hvor de medisinske operasjonene eller den medisinske diagnosen tilveiebringer minst én av billeddiagnostikk på øyebunnen, evaluering av en cerebral sirkulasjon, billeddiagnostikk i løpet av en hjerneoperasjon, identifisering av en vaktpostlymfeknute, evaluering av lymfødem, intraoperativ kolangiografi, merking av kreftsvulst, billeddiagnostikk av kransarterie, og billeddiagnostikk av abdominalt blodkar.

10

14. Diagnosesammensetning til bruk ifølge krav 13, hvor diagnosesammensetningen brukes til visualisering av en sirkulasjon av blod, lymfevæske, interstitiell vevsvæske eller urin.
15. Diagnosesammensetning til bruk ifølge krav 13, hvor diagnosesammensetningen brukes til fluorescensbilleddiagnostikk av nyre, urinleder, blære eller urinrør.