



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2731591 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/663 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)
A61K 35/15 (2015.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61K 38/20 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/55 (2017.01)
A61K 47/69 (2017.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.11.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.06.17
(86)	European Application Nr.	12746128.3
(86)	European Filing Date	2012.07.12
(87)	The European Application's Publication Date	2014.05.21
(30)	Priority	2011.07.13, US, 201161507325 P 2011.07.14, US, 201161507821 P
(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	Yissum Research Development Company of the Hebrew University of Jerusalem Ltd., Hi-Tech Park Edmond J. Safra Campus Givat Ram, 91390 Jerusalem, Israel Shaare Zedek Scientific Limited, P.O. Box 3235, 91031 Jerusalem, Israel KING'S COLLEGE LONDON, Strand, London WC2R 2LS, Storbritannia
(72)	Inventor	GABIZON, Alberto, A., 56/7 Bernstein Street, 96920 Jerusalem, Israel BARENHOLZ, Yechezkel, 18 Nave Shaanan Street, 93707 Jerusalem, Israel SHMEEDA, Hilary, 73 Hamakabim Street, 91917 Givat Zeev, Israel MAHER, John, 1 Bicester Road, Richmond upon Thames, Surrey TW9 4QL, Storbritannia PARENTE PEREIRA, Ana Catarina, 46 Eton Avenue, Finchley, London N12 0BB, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	LIPOSOMES CO-ENCAPSULATING A BISPHOSPHONATE AND AN AMPHIPATHIC AGENT
(56)	References Cited:	WO-A1-2010/143193

- Nabil El Tayar ET AL: "Octan-I -01-Water Partition Coefficients of Zwitterionic α -Amino Acids. Determination by Centrifugal Partition Chromatography and Factorization into Steric/Hydrophobic and Polar Components", J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS, 1 January 1992(1992-01-01), page 79, XP55260145, Retrieved from the Internet: URL:<http://pubs.rsc.org/en/Content/ArticlePDF/1992/P2/P29920000079> [retrieved on 2016-07-12]
- H. Epstein, E. Afergan, N. Koroukhov, G.Eisenberg, D. Gutman, G. Golomb: "Liposomal bisphosphonates for the treatment of restenosis" In: Gregory Gregoriadis: "Liposome Technology: Entrapment of drugs and other materials into liposomes", 31 December 2007 (2007-12-31), Informa Healthcare USA, Inc., New York, XP002685496, ISBN: 0-8493-8828-7 vol. II, pages 187-205, page 191, paragraph 2 - page 192, paragraph 2
- EPSTEIN H ET AL: "Liposomal bisphosphonates for the treatment of restenosis", 31 December 2007 (2007-12-31), LIPOSOME TECHNOLOGY: ENTRAPMENT OF DRUGS AND OTHER MATERIALS INTO LIPOSOMES, INFORMA HEALTHCARE USA, INC, NEW YORK, PAGE(S) 187 - 205, XP002685496, ISBN: 0-8493-8828-7 * page 191, paragraph 2 - page 192, paragraph 2 *
- Anonymous: "Amino Acid Structures", , 2 April 1997 (1997-04-02), XP055287598, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.cem.msu.edu/~cem252/sp97/ch24/ch24aa.html> [retrieved on 2016-07-12]
- SHMEEDA H ET AL: "Delivery of zoledronic acid encapsulated in folatetargeted liposome results in potent in vitro cytotoxic activity on tumor cells", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 146, no. 1, 17 August 2010 (2010-08-17), pages 76-83, XP027181131, ISSN: 0168-3659 [retrieved on 2010-07-30]
- S.W.Dow: "01152:Liposomal Bisphosphonate Therapy for Malignant Histiocytosis", Internet Article, 25 October 2009 (2009-10-25), XP002685497, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.akcchf.org/research/funded-research/1152.html> [retrieved on 2012-10-16]
- DOW S W: "01152:Liposomal Bisphosphonate Therapy for Malignant Histiocytosis", INTERNET CITATION, 25 October 2009 (2009-10-25), pages 1-2, XP002685497, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.akcchf.org/research/funded-research/1152.html> [retrieved on 2012-10-16]
- CARL H. JUNE: "Adoptive T cell therapy for cancer in the clinic", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 117, no. 6, 1 June 2007 (2007-06-01), pages 1466-1476, XP055287551, US ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI32446

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. Liposom omfattende en membran og en intraliposomal vandig vannfase, hvor membranen omfatter minst ett liposomdannende lipid og den intraliposomale vandige vannfasen omfattende et salt av et bisfosfonat og et amfipatisk svakt basismiddel med en pKa lik eller under 11 og en logD ved pH 7 i området mellom -2,5 og 1,5, hvor det amfipatiske svake basismidlet er et cytotoxisk middel og er doxorubicin.
2. Liposom ifølge krav 1, karakterisert ved at saltet av bisfosfonatet og et amfipatisk svakt basismiddel er minst delvis utfelt i den intraliposomale vandige vannfasen.
3. Liposom ifølge krav 1 eller 2, karakterisert ved at bisfosfonatet er N-holdig bisfosfonat, fortrinnsvis et fysiologisk akseptabelt salt av et N-holdig bisfosfonat valgt fra gruppen bestående av alendronat, pamidronat, neridronat, olpadronat, ibandronat, risedronat, zoledronat.
4. Liposom ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, karakterisert ved en gjennomsnittsdiameter mellom 50-150 nm og fortrinnsvis en unilamellær vesikkel.
5. Liposom ifølge et av kravene 1 til 4, karakterisert ved at bisfosfonatet er et fysiologisk akseptabelt salt av et N-holdig bisfosfonat valgt fra gruppen bestående av alendronat, pamidronat, neridronat, olpadronat, ibandronat, risedronat, zoledronat.
6. Liposom ifølge et av kravene 1 til 5, karakterisert ved at det omfatter en sterol, fortrinnsvis et kolesterol i en slik mengde at fosfolipid / kolesterol mol: molforhold i liposomets membran er i området mellom ca. 75:25 og omtrent 50:50.
7. Liposom ifølge et av kravene 1 til 6, karakterisert ved at liposomet omfatter en målrettende enhet, så som folsyre, LH-RH, somatostatin, transferrin, eller et celleoverflatemål eller overflatemottakerspesifikt antistoff, den målrettede delen er kovalent bundet til den liposomale ytre overflate, fortrinnsvis til en lipopolymer.
8. En fremgangsmåte for innkapsling av et bisfosfonat og doxorubicin i et samme liposom som et amfipatisk svakt basismiddel, hvor fremgangsmåten omfatter:
 - (i) å tilveiebringe liposomer omfattende en membran og en intraliposomal vannfase, hvor membranen omfatter minst ett liposomdannende lipid og den intraliposomale vannfasen omfatter et bisfosfonat innkapslet deri;
 - (ii) å inkubere liposomene som innkapsler bisfosfonatet, med en mengde av et amfipatisk svakt basemiddel med en pKa lik eller under 11 og en logD ved pH 7 i området mellom -2,5 og 1,5, hvor det amfipatiske svake basismidlet er doxorubicin, for å tillate saminnkapsling av bisfosfonatet og det amfipatiske svake basismidlet hvorved et salt dannes mellom bisfosfonatet og det amfipatiske svake basismidlet.
9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, karakterisert ved at bisfosfonatet er N-holdig bisfosfonat, så som alendronat, pamidronat, neridronat, olpadronat, ibandronat, risedronat eller zoledronat.
10. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 8 eller 9, karakterisert ved at bisfosfonatet er innkapslet i liposomet ved å rehydrere liposomdannende lipider med bisfosfonatet i en buffer eller vann.
11. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 8 til 10, karakterisert ved at mengden bisfosfonat og amfipatisk svakt basismiddel i liposomet er slik at saltet utfelles i den intraliposomale vandige vannfasen.

12. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 8 til 11, karakterisert ved at inkubasjonen i trinn (ii) er ved en temperatur over 40 ° C.
13. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 8 til 12, karakterisert ved at mengden av det amfipatiske svake basismidlet som innføres i suspensjonen er slik at molforholdet mellom det amfipatiske svake basismidlet og bisfosfonatet er mellom 0,1 og 2.
14. Liposomer ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, for bruk i behandling av en patologisk tilstand.
15. Liposom ifølge krav 14, for bruk i kombinasjon med immunceller, fortrinnsvis lymfocytter, slik som γ T-celler, og eventuelt i kombinasjon med minst ett cytokin, så som IL-2, IL-4 og IL-15.