



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2934599 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 49/00 (2006.01)
A61K 49/16 (2006.01)
A61K 49/18 (2006.01)
A61K 49/22 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.08.17
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.05.27
(86)	European Application Nr.	13821508.2
(86)	European Filing Date	2013.12.20
(87)	The European Application's Publication Date	2015.10.28
(30)	Priority	2012.12.21, GB, 201223332 2013.01.03, GB, 201300064
(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	Yeh, James Shue-Min, 4 More London Riverside, London, Greater London SE1 2AU, Storbritannia
(72)	Inventor	Yeh, James Shue-Min, 4 More London Riverside, London, Greater London SE1 2AU, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	MICROPARTICLE COMPOSITIONS
(56)	References Cited:	WO-A1-2008/131217, WO-A1-2011/038043 YEH J S M ET AL: "Molecular imaging of the heart using contrast ultrasound: acoustic quantification of molecular expressions", EUROPEAN HEART JOURNAL, vol. 29, no. Suppl. 1, September 2008 (2008-09), page 21, XP002723002, & ANNUAL CONGRESS OF THE EUROPEAN-SOCIETY-OF-CARDIOLOGY; MUNICH, GERMANY; AUGUST 30 -SEPTEMBER 03, 2008 VILLANUEVA ET AL: "Molecular imaging of cardiovascular disease using ultrasound", JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY, MOSBY, ST. LOUIS, MO, US, vol. 15, no. 4, 1 July 2008 (2008-07-01), pages 576-586, XP023313591, ISSN: 1071-3581, DOI: 10.1016/J.NUCLCARD.2008.05.005 [retrieved on 2008-07-29] B. A. KAUFMANN ET AL: "Molecular Imaging of Inflammation in Atherosclerosis With Targeted Ultrasound Detection of Vascular Cell Adhesion Molecule-1", CIRCULATION, vol. 116, no. 3, 17 July 2007 (2007-07-17) , pages 276-284, XP055020746, ISSN: 0009-7322, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.684738

KLIBANOV A L: "LIGAND-CARRYING GAS-FILLED MICROBUBBLES: ULTRASOUND CONTRAST AGENTS FOR TARGETED MOLECULAR IMAGING", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, ACS, WASHINGTON, DC, US, vol. 16, no. 1, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 9-17, XP001222916, ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/BC049898Y

LANZA G M ET AL: "TARGETED ULTRASONIC CONTRAST AGENTS FOR MOLECULAR IMAGING AND THERAPY", PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES, SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 44, no. 1, 1 July 2001 (2001-07-01), pages 13-31, XP008034236, ISSN: 0033-0620, DOI: 10.1053/PCAD.2001.26440

YOICHI NEGISHI ET AL: "AG73-modified Bubble liposomes for targeted ultrasound imaging of tumor neovasculature", BIOMATERIALS, vol. 34, no. 2, 22 November 2012 (2012-11-22), pages 501-507, XP055112949, ISSN: 0142-9612, DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.09.056

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. Mikropartikkelpreparat egnet for molekylær avbildning, hvor preparatet omfatter mikropartikler, hvor mikropartiklene omfatte: en kjerne-mikropartikkelstruktur som
5 har et sentralt område og et skall og hvor kjerne-mikropartikkelstrukturen omfatter:

(i) et fosfatidylkolinlipid;

(ii) et fosfatidyletanolaminlipid omfattende minst én maleimidgruppe; og

(iii) en alkoksylert fettsyre og

hvor molforholdet av (i) til (iii) tilfredsstiller følgende områder:

10 (i) 70 til 80;

(ii) 5 til 15; og

(iii) 10 til 20.

2. Mikropartikkelpreparat ifølge krav 1, videre omfattende minst ett molekylært
15 bindingselement, hvor det minst ene molekylære bindingselementet er kovalent bundet til skallet i kjernens mikropartikkelstruktur,
hvor det minst ene molekylære bindingselementet eventuelt er kovalent bundet til kjernens mikropartikkelstruktur via den minst ene maleimidgruppen og/eller
hvor det minst ene molekylære bindingselementet omfatter et protein, peptid eller
20 liten organiske gruppe, så som hvor det minst ene molekylære bindingselement er et antistoff og/eller
hvor konjugasjonsreaksjon molar forholdet til det minst ene molekylære bindingselement til komponent (ii) er $\geq 1:1$, eventuelt $\geq 5:1$ og/eller
hvor mikropartiklene har minst omtrent 1×10^5 molekylær bindingselementer per
25 mikropartikkel.

3. Mikropartikkelpreparat ifølge krav 1 eller krav 2, hvor kjernens mikropartikkelstruktur er micellar og/eller
hvor kjernemikropartikkelstrukturen videre omfatter en merkingsgruppe, hvor
30 molforholdet mellom merkingsgruppen i preparatet eventuelt er 0,2 til 50, eventuelt 0,5 til 5 og hvor merkingsgruppen eventuelt er et fluorescerende fargestoff, så som 1,1'-dioktadecyl-3,3,3',3'-tetrametylindokarbocyaninperklorat (DiI) og/eller
hvor kjernemikropartikkelstrukturen videre omfatter et fosfatidyletanolaminlipid, hvor fosfatidyletanolaminlipidet eventuelt er et C₁₀₋₂₀ mettet fosfatidyletanolaminlipid, så
35 som et distearoylfosfatidyletanolamin (DSPE), hvor molforholdet av fosfatidyletanolaminlipidet i preparatet eventuelt er 0,5 til 5 og/eller

hvor det sentrale område av kjerne-mikropartikkelstrukturen inneholder et
 fluidmedium, hvor fluidmediet eventuelt omfatter en fysiologisk akseptable gass, så
 som en fysiologisk akseptabel gass valgt fra luft, nitrogen, karbondioksid, xenon,
 krypton, svovelheksafluorid, klortrifluormetan, diklordifluormetan, bromtrifluormetan,
 5 bromklordifluormetan, tetrafluormetan, dibromdifluormetan, diklortetrafluoretan,
 klorpentafluoretan, heksafluoretan, heksafluorpropylen, oktafluorpropan,
 heksafluorbutadien, oktafluor-2-buten, oktafluorcyklobutan, decafluorbutan,
 perfluorcyklopentan, dodecafluorpentan og tetradecafluorheksan, eventuelt hvor den
 fysiologisk akseptable gassen omfatter oktafluorpropan og/eller
 10 hvor fosfatidylkolinlipidet er et C₁₀₋₂₀ mettet fosfatidylkolinlipid, så som et 1,2-
 distearoyl-*sn*-glycero-3-fosfokolin og/eller
 hvor fosfatidyletanolaminlipidet omfattende minst én maleimidgruppe er et C₁₀₋₂₀
 mettet fosfatidyletanolaminlipid og/eller
 hvor fosfatidyletanolaminlipidet omfattende minst én maleimidgruppe omfatter en
 15 polyetylenglykolkjede med en molekylvekt på minst 500, hvor den minst ene
 maleimidgruppen eventuelt er bundet til polyetylenglykolkjeden, så som hvor
 fosfatidyletanolaminlipidet omfattende minst én maleimidgruppe er en 1,2-distearoyl-
sn-glycero-3-fosfoetanolin-*N*-[maleimid(polyetylenglykol)-2000] og/eller
 hvor den alkoksylerte fettsyren er en polyetylenglykolfettsyreester, hvor
 20 polyetylenglykol fettsyreesteren eventuelt er en C₁₀₋₂₀ mettet polyetylenglykol
 fettsyreester, så som et PEG₄₀ stearat og/eller
 hvor den gjennomsnittlige diameter til mikropartiklene er i området 0,5 til 5 µm.

4. Mellomprodukt for mikropartikkelpreparat egnet for å fremstille et
 25 molekylærabilding-mikropartikkelpreparat, hvor mellomproduktpreparatet omfatter:
 (i) et fosfatidylkolinlipid;
 (ii) et fosfatidyletanolaminlipid omfattende minst én maleimidgruppe; og
 (iii) en alkoksylert fettsyre og
 hvor molforholdet av (i) til (iii) tilfredsstiller følgende områder:
 30 (i) 70 til 80;
 (ii) 5 til 15; og
 (iii) 10 til 20.

5. Mellomprodukt for mikropartikkelpreparat ifølge krav 4, videre omfattende minst ett
 35 molekylært bindingselement, hvor det minst ene molekylære bindingselementet
 eventuelt er kovalent bundet til den minst ene maleimidgruppen, hvor det minst ene
 molekylære bindingselementet eventuelt omfatter et protein, peptid eller liten

- organisk gruppe, så som hvor det minst ene molekylære bindingselementet er et antistoff, hvor konjugasjonsreaksjon molforholdet mellom det minst ene molekylære bindingselement til komponent (ii) er valgfritt er $\geq 1:1$ eller $\geq 5:1$ og/eller hvor mellomprodukt for mikropartikkelpreparat videre omfatter en merkingsgruppe, hvor molforholdet av merkingsgruppen i preparatet eventuelt er 0,2 til 50, eventuelt 0,5 til 5 og hvor merkingsgruppen eventuelt er et fluorescerende fargestoff, så som et 1,1'-dioktadecyl-3,3,3',3'-tetrametylindokarbocyanin perklorat (DiI) og/eller hvor mellomprodukt mikropartikkelpreparatet videre omfatter et fosfatidyletanolaminlipid, hvor fosfatidyletanolaminlipidet eventuelt er et C₁₀₋₂₀ mettet fosfatidyletanolaminlipid, så som et distearoylfosfatidyletanolamin (DSPE), hvor molforholdet av fosfatidyletanolaminlipidet i preparatet eventuelt er 0,5 til 5 og/eller hvor fosfatidylkolinlipidet er et C₁₀₋₂₀ mettet fosfatidylkolinlipid, så som et 1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-fosfokolin og/eller hvor fosfatidyletanolaminlipidet omfattende minst én maleimidgruppe er et C₁₀₋₂₀ mettet fosfatidyletanolaminlipid og/eller hvor fosfatidyletanolaminlipidet omfattende minst én maleimid gruppe omfatter en polyetylenglykolkjede med en molekylvekt på minst 500, hvor den minst ene maleimidgruppen eventuelt er bundet til polyetylenglykolkjeden, så som hvor fosfatidyletanolaminlipidet omfattende minst én maleimidgruppe er en 1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-fosfoetanolamin-*N*-[maleimid(polyetylenglykol)-2000] og/eller hvor den alkoksylerte fettsyren er en polyetylenglykol fettsyreester, hvor polyetylenglykol fettsyreesteren eventuelt er en C₁₀₋₂₀ mettet polyetylenglykol fettsyreester, så som et PEG₄₀ stearat.
6. Mellomprodukt for mikropartikkelpreparat ifølge krav 4 eller krav 5, hvor preparatet er et lyofilisat eller en vandig dispersjon.
7. Sett omfattende et mellomproduktpreparat ifølge hvilket som helst av kravene 4 til 6 og en kilde til et fluidmedium omfattende en fysiologisk akseptabel gass.
8. Sett ifølge krav 7, hvor den fysiologisk akseptable gassen er valgt fra luft, nitrogen, karbondioksid, xenon, krypton, svovel heksafluorid, klortrifluormetan, diklordifluormetan, bromtrifluormetan, bromklordifluormetan, tetrafluormetan, dibromdifluormetan, diklortetrafluoretan, klorpentafluoretan, heksafluoretan, heksafluorpropylen, oktafluorpropan, heksafluorbutadien, oktafluor-2-buten, oktafluorcyklobutan, decafluorbutan, perfluorcyklopentan, dodecafluorpentan og tetradecafluorheksan, eventuelt hvor den fysiologisk akseptable gassen omfatter

oktafluorpropan.

- 5 9. Fremgangsmåte for fremstilling av et mikropartikkelpreparat ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller et mellomprodukt for mikropartikkelpreparat ifølge hvilket som helst av kravene 4 til 6, hvor metoden omfatter:
- (i) danne en kjerne mikropartikkelstruktur med et sentralt område og et skall omfattende komponenter (i) til (iii) og eventuelt videre omfattende:
 - (ii) kovalent feste minst ett molekylært bindingselement til skallet i kjernens mikropartikkelstruktur.
- 10 10. Fremgangsmåte for fremstilling av mikropartikkelpreparat ifølge krav 9, hvor trinn (i) utføres i nærvær av en fysiologisk akseptable gass og/eller hvor konjugasjonsreaksjon molforholdet til mellom minst ene molekylære bindingselementet til komponent (ii) i trinn (i) er $\geq 1:1$, eventuelt $\geq 5:1$.
- 15 11. Farmasøytisk preparat omfattende et mikropartikkelpreparat ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3 og en farmasøytisk akseptabel bærer eller tilsetningsmiddel.
- 20 12. Farmasøytisk preparat ifølge krav 11 for anvendelse som kontrastmiddel i molekylær avbildning.
13. Mikropartikkelpreparat ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3 for anvendelse som kontrastmiddel ved molekylær avbildning.
- 25 14. Avbildningsmetode omfattende:
- administrering av mikropartikkelpreparat ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller et farmasøytisk preparat ifølge krav 11 til et individ; og
- avbildning av individet ved anvendelse av minst én avbildningsteknikk, hvor avbildningsteknikken eventuelt omfatter ultralydavbildning (US) eller magnetisk
- 30 resonansavbildning (MRI).