



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3046583 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/42 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.02.13
(86)	European Application Nr.	14845738.5
(86)	European Filing Date	2014.09.18
(87)	The European Application's Publication Date	2016.07.27
(30)	Priority	2013.09.18, US, 201361879627 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	Aura Biosciences, Inc., 85 Bolton Street, Cambridge, MA 02140, USA The United States Of America, As Represented By The Secretary, Department Of Health And Human Services, 6011 Executive Boulevard Suite 325 MSC 7660, Bethesda, Maryland 20892-7660, USA
(72)	Inventor	DE LOS PINOS, Elisabet, 144 Pleasant Street, Brookline, MA 02246, USA SCHILLER, John, T., 9630 Dewmar Lane, Kensington, MD 20895, USA KINES, Rhonda, C., 4114 Davis Pl. NW, Washington, DC 2007, USA MACDOUGALL, John, 46 Kimball Beach Road, Hingham, MA 02043, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	VIRUS-LIKE PARTICLE CONJUGATES FOR TREATMENT OF TUMORS
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A1-2013/080187 WO-A1-2013/119877 WO-A2-2008/140961 US-A- 4 625 014 US-A1- 2003 129 583 US-A1- 2013 116 408 US-A1- 2012 171 290 US-A1- 2013 115 247
------	----------------------	--

RHONDA C. KINES ET AL: "Human papillomavirus capsids preferentially bind and infect tumor cells", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, vol. 138, no. 4, 27 October 2015 (2015-10-27), pages 901-911, XP055353389, US ISSN: 0020-7136, DOI: 10.1002/ijc.29823
M. MITSUNAGA ET AL: "In Vivo Longitudinal Imaging of Experimental Human Papillomavirus Infection in Mice with a Multicolor Fluorescence Mini-Endoscopy System", CANCER PREVENTION RESEARCH, vol. 4, no. 5, 23 March 2011 (2011-03-23), pages 767-773, XP055353402, United States ISSN: 1940-6207, DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0334

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. Tumormålrettende viruslignende partikkel som omfatter 50 til 1000 lysfølsomme molekyler konjugert til papillomaviruskapsidproteiner, hvori cytotoxisiteten i de lysfølsomme molekylerne aktiveres ved eksponering for infrarødt, nær infrarødt eller ultrafiolett lys.

2. Den viruslignende partikkelen ifølge krav 1, hvori papillomaviruskapsidproteinene er ikke-humane papillomaviruskapsidproteiner, for eksempel bovine papillomaviruskapsidproteiner, eller omfatter humane papillomaviruskapsidproteiner.

3. Den viruslignende partikkelen ifølge krav 1 eller 2, hvori kapsidproteinene omfatter eller består av L1-kapsidproteiner, eller omfatter en kombinasjon av L1- og L2-kapsidproteiner.

4. Den viruslignende partikkelen ifølge krav 3, hvori L1-kapsidproteinene kodes av nukleotidsekvensen ifølge SEQ ID NO.: 1.

5. Den viruslignende partikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori de lysfølsomme molekylerne er kovalent konjugert til kapsidproteinene, for eksempel konjugert til lysinrester av kapsidproteinene, for eksempel konjugert gjennom kovalente amidbindinger.

6. Den viruslignende partikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori de lysfølsomme molekylerne ikke kompromitterer binding av den viruslignende partikkelen til overflaten av tumorceller, for eksempel heparansulfatproteoglykaner på overflaten av tumorceller.

7. Den viruslignende partikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvori de lysfølsomme molekylerne omfatter et fluorescerende fargestoff, et infrarødt fargestoff, et nær infrarødt fargestoff, et porfyrinmolekyl, et klorofyllmolekyl, eller en kombinasjon av hvilke som helst to eller flere av det foregående; og/eller er valgt fra et ftalocyaninfargestoff, et verteporfinmolekyl og en kombinasjon av et ftalocyaninfargestoff og verteporfinmolekyl.

8. Viruslignende partikkel ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en tumor i et individ som omfatter administrering av den viruslignende partikkelen til individet, som eventuelt ytterligere omfatter å aktivere

de lysfølsomme molekyler, for eksempel ved en bølgelengde av lys som tillater intersystemkryssing med oksygen, og derved produserer cytotoxiske molekyler eller direkte energioverføring for å skade cellemembranen.

5 **9.** Tumormålrettende viruslignende partikkel for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en tumor i et individ som omfatter administrering av den viruslignende partikkelen til individet hvori den viruslignende partikkelen omfatter 50 til 1000 lysfølsomme molekyler konjugert til papillomaviruskapsidproteiner, hvori cytotoxisitet av de lysfølsomme molekyler aktiveres ved eksponering for infrarødt, nær infrarødt eller
10 ultrafiolett lys.

10. Den viruslignende partikkelen for anvendelse ifølge krav 9, hvori fremgangsmåten videre omfatter aktivering av de lysfølsomme molekyler ved en bølgelengde som gjør molekyler cytotoxiske og derved dreper celler i tumoren, eventuelt hvori de
15 lysfølsomme molekyler er laseraktivert, for eksempel ved anvendelse av en infrarød, nær-infrarød eller ultrafiolett laser, for eksempel en infrarød laser som avgir 5 J til 100 J eller 50 J energi, eventuelt hvori laseren påføres i ca. 5 sekunder til ca. 5 minutter og eventuelt hvori de lysfølsomme molekyler aktiveres etter ca. 30 minutter til ca. 48 timer etter administrering av de viruslignende partiklene.

20 **11.** Den viruslignende partikkelen for anvendelse ifølge krav 9 eller 10, hvori tumoren er en okulær tumor, for eksempel lokalisert i det glassformede, koroidale rommet, iris, strålelegemet, senehinnen, fovea, netthinnen, synsnervepapillen eller synsnerven; og/eller hvori tumoren er lokalisert i lunge, pleura, lever, bukspyttkjertel, mage, spiserør,
25 tykktarm, bryst, eggstokk, prostata, hjerne, meninges, testiklene, nyrene eller blæren; og/eller hvori tumoren er lokalisert i hodet, halsen, livmorhalsen, strupehodet eller huden; eventuelt hvori tumoren er tilgjengelig uten kirurgisk inngrep.

12. Den viruslignende partikkelen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene
30 9-11, hvori tumoren er en foreldreløs tumor, en tumor i forbindelse med en sjelden sykdom eller en kanserøs eller ondartet tumor, for eksempel en tumor som er metastatisk, prekanserøs, dysplastisk eller har mistenkelige voksende celler som indikerer ondartet transformasjon.

35 **13.** Den viruslignende partikkelen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-12, hvori den viruslignende partikkelen administreres lokalt, intraokulært, intravitrealt, supra-koroidalt eller ved implantasjon eller ved injeksjon, for eksempel ved hjelp av en hul eller belagt nål, mininål eller mikronål.

14. Den viruslignende partikkelen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-13, hvori papillomaviruskapsidproteinene omfatter ikke-humane papillomaviruskapsidproteiner, for eksempel bovine papillomaviruskapsidproteiner, og/eller hvori kapsidproteinene omfatter eller består av L1-kapsidproteiner, eller omfatter en kombinasjon av L1- og L2-kapsidproteiner.

15. Den viruslignende partikkelen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-14, hvori den viruslignende partikkelen omfatter humane papillomaviruskapsidproteiner som ikke kryssreagerer med antistoffer induisert av humant papillomavirus (HPV) 16, HPV 18 VLPs, eller tidligere eksisterende antistoffer induisert av HPV-infeksjon, og eventuelt har modifisert immunogenisitet og/eller antigenisitet.

16. Den viruslignende partikkelen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-15, hvori de lysfølsomme molekylene er konjugert, for eksempel kovalent konjugert, for eksempel gjennom kovalente amidbindinger, til kapsidproteiner av den viruslignende partikkelen, for eksempel konjugert til lysinrester av kapsidproteinene, og eventuelt hvori de lysfølsomme molekylene ikke kompromitterer binding av den viruslignende partikkelen til overflaten av tumorceller, for eksempel til heparansulfatproteoglykaner på overflaten av tumorceller.

17. Den viruslignende partikkelen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-16, hvori den viruslignende partikkelen omfatter ca. 100 til ca. 1000 lysfølsomme molekyler, hvori de lysfølsomme molekylene omfatter et fluorescerende fargestoff, et infrarødt fargestoff, et nær infrarødt fargestoff, et porfyrinmolekyl, et klorofyllmolekyl, eller en kombinasjon av hvilke som helst av de to eller flere av det foregående, eventuelt hvori de lysfølsomme molekylene er valgt fra et ftalocyaninfargestoff, et verteporfinmolekyl og en kombinasjon av et ftalocyaninfargestoff og verteporfinmolekyl.

18. Den viruslignende partikkelen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 9-17, hvori de lysfølsomme molekylene omfatter et fluorescerende fargestoff, et infrarødt fargestoff, et nær infrarødt fargestoff, et porfyrinmolekyl, et klorofyllmolekyl, eller en kombinasjon av to eller flere av det foregående, eventuelt hvori de lysfølsomme molekylene er valgt fra et ftalocyaninfargestoff, et verteporfinmolekyl og en kombinasjon av et ftalocyaninfargestoff og verteporfinmolekyl.