



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3116547 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 47/28 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.09.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.06.05
(86)	European Application Nr.	15713285.3
(86)	European Filing Date	2015.03.13
(87)	The European Application's Publication Date	2017.01.18
(30)	Priority	2014.03.14, US, 201461953628 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA
(72)	Inventor	BAGRODIA, Shubha, 7936 Camino Tranquilo, San Diego, CA 92122, USA LAFONTAINE, Jennifer, 13444 Montecito Glen, San Diego, CA 92130, USA LOVATT, Zach, 41 Dayton Street, Danvers, MA 01923, USA SHIN, Eyoung, 125 Dean Road, Marlborough, MA 01752, USA SONG, Young, Ho, 33 Bradford Road, Natick, MA 01760, USA TROIANO, Greg, 38 Lily's Way, Pembroke, MA 02359, USA WANG, Hong, 27 Cottage Place, Newton, MA 02465, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	THERAPEUTIC NANOPARTICLES COMPRISING A THERAPEUTIC AGENT AND METHODS OF MAKING AND USING SAME
(56)	References Cited:	US-B2- 8 206 747 VENKATESAN A.M. ET AL.: "Bis(morpholino-1,3,5-triazine) derivatives: potent adenosine 5'-triphosphate competitive phosphatidylinositol-3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitors: discovery of compound 26 (PKI-587), a highly efficacious dual inhibitor", J. MED. CHEM., vol. 53, 2010, pages 2636-2645, XP002739637,

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.** Terapeutisk nanopartikkel omfattende:

en i det vesentlige hydrofob syre;

5 et terapeutisk middel, hvori det protonerte terapeutiske middelets pKA er minst ca. 1,0 pKa-enheter høyere enn den hydrofobe syrens pKA; og

en polymer valgt fra diblokk-poly(melke)syre-poly(etylen)glykolkopolymer eller en diblokk-poly(melkesyre-ko-glykolsyre)-poly(etylen)glykolkopolymer og kombinasjoner derav;

10 hvori det terapeutiske middelet er 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Terapeutisk nanopartikkel ifølge krav 1, hvori molforholdet mellom den i det vesentlige hydrofobe syren og det terapeutiske middelet er i området fra ca. 0,25:1 til ca. 2:1.

15

3. Terapeutisk nanopartikkel ifølge krav 2, omfattende ca. 0,2 til ca. 25 vektprosent av det terapeutiske middelet og ca. 50 til ca. 99,75 vektprosent av polymeren, og hvori nanopartikkelen omfatter ca. 10 til ca. 30 vektprosent poly(etylen)glykol.

20

4. Terapeutisk nanopartikkel ifølge krav 1, omfattende ca. 0,05 til ca. 30 vektprosent av den i det vesentlige hydrofobe syren; ca. 0,2 til ca. 25 vektprosent av det terapeutiske middelet; og ca. 50 til ca. 99,75 vektprosent av polymeren; hvori den terapeutiske nanopartikkelen omfatter ca. 10 til ca. 30 vektprosent poly(etylen)glykol.

25

5. Den terapeutiske nanopartikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori den i det vesentlige hydrofobe syren og det terapeutiske middelet danner et hydrofobisk ionepar i den terapeutiske nanopartikkelen.

30

6. Den terapeutiske nanopartikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori den hydrofobe syren er en fettsyre, foretrukket hvori fettsyren er en omega-9-fettsyre valgt fra gruppen bestående av: oleinsyre, eicosensyre, engsyre, erucinsyre, nervonsyre og kombinasjoner derav.

35

7. Den terapeutiske nanopartikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori den hydrofobe syren er en gallesyre, foretrukket hvori gallesyren er valgt fra gruppen bestående av kenodeoksykolsyre, ursodeoksykolsyre, deoksykolsyre, hykolsyre, beta-murikolsyre, kolsyre, litokolsyre, en aminosyrekonjugert gallesyre og kombinasjoner derav.

8. Den terapeutiske nanopartikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori den hydrofobe syren er valgt fra gruppen bestående av dioktylsulfosuksinsyre, 1-hydroksy-2-naftosyre, dodekylsvovelsyre, naftalen-1,5-disulfonsyre, naftalen-2-sulfonsyre, pamoinsyre, undekansyre og kombinasjoner derav.

9. Den terapeutiske nanopartikkelen ifølge krav 8, hvori den hydrofobe syren er pamoinsyre.

10. Den terapeutiske nanopartikkelen ifølge krav 1 omfattende:

den i det vesentlige hydrofobe syren pamoinsyren;

det terapeutiske middelet 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og

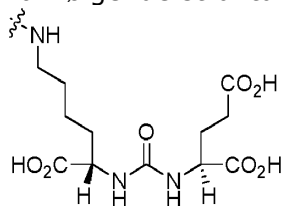
en polymer valgt fra diblokk-poly(melke)syre-poly(etylen)glykolkopolymer eller en diblokk-poly(melkesyre-ko-glykolsyre)-poly(etylen)glykolkopolymer og kombinasjoner derav;

hvori molforholdet mellom pamoinsyren og det terapeutiske middelet er i området fra ca. 0,25:1 til ca. 2:1.

11. Den terapeutiske nanopartikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, ytterligere omfattende ca. 0,2 til ca. 30 vektprosent poly(melke)syre-poly(etylen)glykol eller poly(melke)syre-ko-poly(glykol)syre-poly(etylen)glykolkopolymer funksjonalisert med en målrettende ligand.

12. Den terapeutiske nanopartikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori den i det vesentlige hydrofobe syren er en blanding av to i det vesentlige hydrofobe syrer, foretrukket hvori de to i det vesentlige hydrofobe syrene er oleinsyre og kolsyre.

13. Den terapeutiske nanopartikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori en målrettende ligand ytterligere er til stede og er PLA-PEG-GL, hvori GL har følgende struktur:



5

14. Den terapeutiske nanopartikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvori nanopartiklene inkluderer ca. 1 til ca. 20 vektprosent av det terapeutiske middelet, f.eks. ca. 1, ca. 2, ca. 3, ca. 4, ca. 5, ca. 6, ca. 7, ca. 8, ca. 9, ca. 10, ca. 11, ca. 12, ca. 13, ca. 14, ca. 15, ca. 16, ca. 17, ca. 18, ca. 19 eller ca. 20 vektprosent av det terapeutiske middelet.

10

15. Farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk nanopartikkel ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 og en farmasøytisk akseptabel eksipient.

15

16. Den terapeutiske nanopartikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 15 for anvendelse i behandling av kreft, foretrukket hvori kreften er valgt fra gruppen bestående av kronisk myelogen leukemi, kronisk myelomonocytisk leukemi, hypereosinofilint syndrom, nyrecellekarsinom, hepatocellulært karsinom, Philadelphia-kromosom-positiv akutt lymfoblastisk leukemi, ikke-småcellet lungekreft, bukspyttkjertelkreft, brystkreft, en fast tumor, gastrointestinal stromal tumor, hode- og nakkekreft og kappecellelymfom.

20

17. Den terapeutiske nanopartikkelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 15 for anvendelse i behandling av endometriekarsinom, glioblastom, prostatakreft, nyrekreft, småcellet lungekarsinom, meningiom, hode- og nakkekreft, skjoldbruskkjertelkreft, blærekreft, kolorektal kreft, brystkreft eller melanom.

25

18. Fremgangsmåte for å fremstille en terapeutisk nanopartikkel ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, omfattende trinnene:
å kombinere en første organisk fase med en første vandig oppløsning for å danne en andre fase;

30

å emulgere den andre fasen for å danne en emulsjonsfase, hvori emulsjonsfasen omfatter en første polymer, et terapeutisk middel og en i det vesentlige hydrofob syre;

bråkjøling av emulsjonsfasen og derved danne en bråkjølt fase; og

- 5 å filtrere den bråkjølte fasen for å gjenvinne de terapeutiske nanopartiklene, hvori det terapeutiske middelet er 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.