



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3148591 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/50 (2017.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 47/60 (2017.01)
A61K 47/65 (2017.01)
A61K 47/69 (2017.01)
A61K 49/00 (2006.01)
A61K 51/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.07.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.03.11
(86)	European Application Nr.	15727248.5
(86)	European Filing Date	2015.05.27
(87)	The European Application's Publication Date	2017.04.05
(30)	Priority	2014.05.29, US, 201462004738 P 2014.12.19, US, 201462094923 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	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY 10065, USA Cornell University, 395 Pine Tree Road Suite 310, Ithaca, NY 14850, USA
(72)	Inventor	BRADBURY, Michelle S., c/o Memorial Sloan Kettering Cancer Center1275 York Avenue, New York, New York 10065, USA YOO, Barney, c/o Memorial Sloan Kettering Cancer Center1275 York Avenue, New York, New York 10065, USA WIESNER, Ulrich, 105 White Park Road, Ithaca, New York 14850, USA MA, Kai, 2250 N. Triphammer Road,Apt. N2A, Ithaca, New York 14850, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **NANOPARTICLE DRUG CONJUGATES**

(56) References Cited:
WO-A1-2013/192609
WO-A2-2006/099445
WO-A2-2011/084620
DORONINA SVETLANA O ET AL: "Novel peptide linkers for highly potent antibody-auristatin

conjugate", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, ACS, WASHINGTON, DC, US, vol. 19, no. 10, 1 October 2008 (2008-10-01), pages 1960-1963, XP008098503, ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/BC800289A [retrieved on 2008-09-20]

VEJAYAKUMARAN P ET AL: "Structural and thermal characterizations of silica nanoparticles grafted with pendant maleimide and epoxide groups", JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE, ACADEMIC PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 328, no. 1, 1 December 2008 (2008-12-01), pages 81-91, XP025589351, ISSN: 0021-9797, DOI: 10.1016/J.JCIS.2008.08.054 [retrieved on 2008-09-03]

YAN LI: "Cathepsin B-cleavable doxorubicin prodrugs for targeted cancer therapy (Review)", INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY, 28 December 2012 (2012-12-28), XP55207310, ISSN: 1019-6439, DOI: 10.3892/ijo.2012.1754

YI WANG ET AL: "Tumor cell targeted delivery by specific peptide-modified mesoporous silica nanoparticles", JOURNAL OF MATERIALS CHEMISTRY, vol. 22, no. 29, 1 January 2012 (2012-01-01), page 14608, XP055207237, ISSN: 0959-9428, DOI: 10.1039/c2jm32398b

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. Nanopartikkel legemiddel konjugat (NDC) omfattende:

en nanopartikkel med en diameter innenfor et område fra 1 nm til 25 nm;

en linker-gruppe; og

5 en legemiddel-gruppe,

hvor nanopartikkelen er belagt med en organisk polymer,

hvor den organiske polymeren omfatter minst en bifunksjonalisert maleimid
silylpolyetylenglykolgruppe bundet til minst en linker- legemiddel-konstruksjon,

hvor linker-gruppen omfatter en eller flere aminosyrer,

10 hvor legemiddeldel- og linker-gruppen danner en protease-spaltbar linker-
legemiddel-konstruksjon som er kovalent bundet til nanopartikkelen.
2. NDC ifølge krav 1, hvor legemiddel-gruppene omfatter dasatinib eller
gefitinib, inkludert en hvilken som helst analog derav.
- 15 3. NDC ifølge krav 1, hvor det gjennomsnittlige forholdet mellom legemiddel-
gruppe og nanopartikkel varierer fra 1 til 20.
4. NDC ifølge krav 1, hvor linker-gruppen omfatter fra 1 til 10 aminosyrer.
- 20 5. NDC ifølge krav 1, hvor nanopartikkelen har en gjennomsnittlig diameter fra
5 nm til 10 nm.
6. NDC ifølge et hvilket som helst av kravene 2-5, hvor linker-gruppen
omfatter (Amino- (avstandsstykke)x)y-peptid eller (avstandsstykke)z-peptid [f.eks.
25 Dipeptid (f.eks. Fenylalanin-arginin (Phe-Arg) eller fenylalanin-lysin (Phe-Lys))]

hvor avstandsstykket har fra 2 til 50 atomer (f.eks. hvor avstandsstykket er PEG),

hvor x er et heltall fra 1 til 5,

hvor y er et helt tall fra 1 til 5,

hvor z er et heltall fra 5 til 15, og

hvor linker-gruppen omfatter en nedbrytbar gruppe mellom linker-gruppen og legemiddel-gruppen.

- 5 7. NDC ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor linker-gruppen omfatter et avstandsstykke mellom et peptid og legemiddel-gruppen; og / eller,

hvor avstandsstykket omfatter polyetylenglykol (PEG), PEG2 eller para-aminobenzylloxy karbamat (PABC).

- 10 8. NDC ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, videre omfattende en fluorescerende forbindelse; og / eller videre omfattende en radioaktiv markør.

- 15 9. NDC ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor linker-gruppen er egnet til å gjennomgå hydrolyse ved den C-terminale ende etter protease-binding, og derved frigjøre legemiddel-gruppen fra nanopartikkelen.

10. NDC ifølge krav 9, hvor proteasen omfatter en serinprotease eller cysteinprotease.

- 20 11. NDC ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor legemiddel-gruppen omfatter en reseptor-tyrosinkinase (RTK)-inhibitor.

- 25 12. NDC ifølge krav 11, hvor RTK-inhibitoren omfatter dasatinib eller gefitinib, omfattende en hvilken som helst analog derav modifisert for å tilveiebringe binding til linker-gruppen uten å forstyrre underliggende kjemisk struktur av et aktivt bindingssted til legemiddel-gruppen.

- 30 13. NDC ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, videre omfattende fra 1 til 20 målsøkende grupper, hvor målsøkende gruppene binder seg til reseptorer på tumorceller; og / eller, hvor 1 til 20 målsøkende grupper omfatter cyklisk arginylglycylasparaginsyre (cRGD).

14. NDC ifølge krav 11, hvor NDC er en teranostikk.
15. NDC ifølge krav 8, hvor den fluorescerende forbindelsen er Cy5.5.
- 5 16. NDC ifølge krav 8, hvor legemiddel-gruppen er bundet til radioaktiv markøren.
17. NDC ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor nanopartikkelen videre omfatter en silikabasert kjerne og et silikaskall som omgir minst en del av
- 10 kjernen.