



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3185911 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 51/04 (2006.01)
A61K 103/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.03.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.12.30
(86)	European Application Nr.	15748207.6
(86)	European Filing Date	2015.07.28
(87)	The European Application's Publication Date	2017.07.05
(30)	Priority	2014.08.29, BE, 201400653
(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	Anmi S.A., Allée du 6 Août 8, 4000 Liège, Belgium
(72)	Inventor	WOUTERS, Ludovic, Chemin du Bayon 35, 4650 Herve, Belgium KAISIN, Geoffroy, Rue Morchamps 151, 4100 Seraing, Belgium LUXEN, André, Rue Thier de l'Eau 4, 4560 Ocquier - Clavier, Belgium LÉONARD, Marc, Quai du Halage 112, 4400 Flémalle, Belgium VOCCIA, Samuel, Avenue de la Laiterie 6, 4000 Liège, Belgium
(74)	Agent or Attorney	PROTECTOR IP AS, Pilestredet 33, 0166 OSLO, Norge

(54)	Title	KIT FOR RADIOLABELLING WITH 68GA COMPRISING A METAL INHIBITOR
(56)	References Cited:	US-A1- 2013 310 537 WO-A2-2013/024013 WO-A2-03/059397 PRINSEN K ET AL: "Development and evaluation of a 68Ga labeled pamoic acid derivative for in vivo visualization of necrosis using positron emission tomography", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 18, no. 14, 15 July 2010 (2010-07-15) , pages 5274-5281, XP027263491, ISSN: 0968-0896 [retrieved on 2010-05-24] Bernd Koop ET AL: "Labelling of a monoclonal antibody with 68Ga using three DTPA-based bifunctional ligands and their in vitro evaluation for application in radioimmunotherapy", Radiochimica Acta, vol. 95, no. 1, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 39-42, XP55520853, DE ISSN: 0033-8230, DOI: 10.1524/ract.2007.95.1.39

JAE YEON CHOI ET AL: "Development of Ga-labeled mannosylated human serum albumin (MSA) as a lymph node imaging agent for positron emission tomography", NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, ELSEVIER, NY, US, vol. 38, no. 3, 29 September 2010 (2010-09-29), pages 371-379, XP028190375, ISSN: 0969-8051, DOI: 10.1016/J.NUCMEDBIO.2010.09.010 [retrieved on 2010-10-08]

NEUMANN ET AL: "Native albumin for targeted drug delivery", EXPERT OPINION ON DRUG DELIVERY, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 7, no. 8, 1 August 2010 (2010-08-01), pages 915-925, XP008170197, ISSN: 1742-5247, DOI: 10.1517/17425247.2010.498474

LI XIANG ET AL: "Targeting p-selectin by gallium-68-labeled fucoidan positron emission tomography for noninvasive characterization of vulnerable plaques: Correlation with in vivo 17.6t mri", ARTERIOSCLEROSIS, THROMBOSIS, AND VASCULAR BIOLOGY AUGUST 2014, LIPPINCOTT WILLIAMS AND WILKINS USA, vol. 34, no. 8, August 2014 (2014-08), pages 1661-1667, ISSN: 1079-5642

MAUS S. ET AL: "Aspects on radiolabeling of 177Lu-DOTA-TATE: After C18 purification re-addition of ascorbic acid is required to maintain radiochemical purity", INTERNATIONAL JOURNAL OF DIAGNOSTIC IMAGING, vol. 1, no. 1, 21 February 2014 (2014-02-21), pages 5-12, XP002738789, DOI: 10.5430/ijdi.v1n1p5

LI XIANG ET AL: "Supplemental Materials", ARTERIOSCLEROSIS, THROMBOSIS, AND VASCULAR BIOLOGY AUG 2014, vol. 34, no. 8, August 2014 (2014-08), pages 1661-1667, ISSN: 1524-4636

HAUBNER ROLAND ET AL: "Development of 68Ga-labelled DTPA galactosyl human serum albumin for liver function imaging", EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING, SPRINGER VERLAG, HEIDELBERG, DE, vol. 40, no. 8, 12 April 2013 (2013-04-12), pages 1245-1255, XP035341691, ISSN: 1619-7070, DOI: 10.1007/S00259-013-2397-8 [retrieved on 2013-04-12]

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. Et radiomerkingssett innbefattende:
 - en egnet mengde acetatsalt eller buffer for å balansere i det minste
5 det sure pH eluatet fra en gallium-68 generator til en pH verdi i
området fra 3 til 5, hvilken generator blir eluert i settet;
 - et chelat-funksjonalisert målforbindelse, hvilke chelat-funksjon er i
stand til å chelatere gallium-68 i radiomerkingstilstanden; og
 - en metallinhibitor, som er et ko-kjelerende middel, i stand til å
10 inaktivere forurensende metaller uten påvirkning av chelateringen
mellom gallium-68 og det chelat-funksjonaliserte målforbindelsen,
under betingelsene til merkingsreaksjonen,
hvor radiomerkingsreaksjonen blir utført ved en temperatur nær eller
lik romtemperatur og ved en pH på mellom 3 og 5,
15 hvor nevnte metallinhibitor er valgt fra gruppen innbefattende: DOTA,
monosakkarider og disakkarider,
hvor målforbindelsen er et peptid bestående i det vesentligste av 2 til
20 aminosyrer, og
hvor nevnte chelat-funksjonelle gruppe til målforbindelsen er valgt fra
20 gruppen innbefattende: NOTA, tris(hydroksypyridinon)(THP), åpen-
kjedede chelatorer så som HBED, DFO, EDTA, 6SS, B6SS, PLED,
TAME og YM113; NTP(PRHP)₃, H₂dedpa, (4, 6-MeO₂sal)₂-BAPEN,
og citrat,
hvor metallinhibitoren og nevnte chelat-funksjonaliserte
25 målforbindelse ikke er kjemisk bundet.
2. Sett i henhold til krav 1, hvor nevnte acetatsalt, det chelat-
funksjonaliserte målforbindelsen og metallinhibitoren er (ko)-lyofilisert.
3. Sett i henhold til krav 1, hvor nevnte chelat-funksjonaliserte
målforbindelse av metallinhibitorene er (ok)-lyofiliserte og hvor nevnte
30 acetatsalt eller buffer er tilstede separat og kan tilsettes påfølgende
eller hvor det chelat-funksjonaliserte målforbindelsen og
metallinhibitoren er (ko)-lyofilisert og acetatbufferen blir tilsatt deretter.

4. Sett i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 3, hvor acetatsaltet eller acetatsaltbufferen innbefatter en mengde av acetatsalt justert til den typen gallium-68 generatoren er anpasset til .
5. Sett i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 3, hvor acetatsaltet eller acetatsaltbufferen er tilstede i en fast konsentrasjon for å balansere det sure pH eluatet fra en gallium-68 generator til en pH verdi i området fra 3 til 5 når nevnte generator blir eluert i settet etter tilsetning av HCl til settet.
10. 6. Sett i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 5, hvor den chelatfunksjonelle gruppen til målforbindelsen er i stand til å danne et stabilt kompleks med Ga^{3+} .
15. 7. Sett i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 6, hvor acetatsaltet er tilstede i en mengde på mellom 5 mg og 1000 mg, fortrinnsvis i en mengde på mellom 10 mg og 750 mg, mer foretrukket i en mengde på mellom 20 mg og 500 mg.
20. 8. Sett i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 7, hvor metallinhibitoren er tilstede i en mikromolekylær mengde, fortrinnsvis en nanomolekylær mengde, mer foretrukket i en mengde på under 500 nanomol, enda mer foretrukket i en mengde på under 100 nanomol.
9. Anvendelse av et sett i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 8, for radiomerking av et chelat-funksjonalisert målforbindelse med gallium-68 utført ved en temperatur nær eller lik romtemperatur.
25. 10. Fremgangsmåte for radiomerking av et chelat-funksjonalisert målforbindelse med gallium-68, innbefattende eluering av en gallium-68 generator med en eluent innbefattende en syre, et sett i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 8, fortrinnsvis hvor syren er HCl.
11. Fremgangsmåte i henhold til krav 10, innbefattende ytterligere trinnet med å tilsette HCl til settet før eluering.

12. Fremgangsmåte i henhold til krav 10 eller 11, hvor radiomerkingen blir utført ved en pH på mellom 3 og 5, fortrinnsvis mellom 3,5 og 4,5, mer foretrukket mellom 3,9 og 4,3.
- 5 13. Fremgangsmåte i henhold til hvilke som helst av kravene 10 til 12, hvor radiomerkingsoperasjonen blir utført ved en temperatur på under 50 °C, fortrinnsvis ved omgivende eller romtemperatur (f.eks. på mellom 20 og 30 °C).
- 10 14. Fremgangsmåte for fremstilling av et radiomerkingssett i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 8, innbefattende følgende trinn:
a1) fremstille eller tilveiebringe en løsning innbefattende en passende mengde av acetatsalt eller buffer for å balansere i det minste den sure pH eluatet fra en gallium-68 generator til en pH verdi i området fra 3 til 5,
a2) fremstille eller tilveiebringe et chelat-funksjonalisert målforbindelse, og
15 a3) fremstille eller tilveiebringe en metallinhibitor; og
b) lyofilisere løsningen erholdt i trinnene a1) til a3).
- 20 15. Fremgangsmåte for fremstilling av en radiomerkingssett i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 8, innbefattende følgende trinn:
a) fremstille eller tilveiebring en løsning innbefattende et chelat-funksjonalisert målforbindelse og metallinhibitoren;
b) lyofilisere løsningen erholdt i trinn a); og
c1) tilsette acetatsaltet som et pulver i det erholdte lyofiliserte produktet i trinn b), eller
25 c2) tilsette acetatbufferen i det erholdte lyofiliserte produktet i trinn b);
eller
innbefattende følgende trinn:
a) fremstille en løsning innbefattende acetatsaltet, et chelat-funksjonalisert målforbindelse og metallinhibitoren; og
30 b) eventuelt fryse løsningen erholdt i trinn a).
16. En fremgangsmåte for radiomerking av et chelat-funksjonalisert

- 5 målforbindelse med gallium-68, hvor en metallinhibitor er inkludert enten i eluatet av gallium-68 generatoren, eller i HCl løsningen tilsatt før eluering av gallium-68 generatoren, hvor nevnte metallinhibitor er tilstede i radiomerkingsløsningen, hvor nevnte metallinhibitor er valgt fra gruppen innbefattende: DOTA, monosakkarider og disakkarider, hvor målforbindelsen er et peptid bestående i det vesentligste av 2 til 20 aminosyrer, og
- 10 hvor den chelat-funksjonelle gruppen til målforbindelsen er valgt fra gruppen innbefattende: NOTA, tris(hydroksypyridinon)(THP), åpen-kjedede chelatorer så som HBED, DFO, EDTA, 6SS, B6SS, PLED, TAME og YM103; NTP(PRHP)₃, H₂dedpa, (4, 6-MeO₂sal)₂-BAPEN, og citrat,
- hvor metallinhibitoren og nevnte chelat-funksjonaliserte målforbindelse ikke er kjemisk bundet.