



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3310904 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 38/40 (2006.01)

A61K 47/69 (2017.01)

A61K 35/15 (2015.01)

A61K 51/12 (2006.01)

A61K 35/17 (2015.01)

C12N 5/0783 (2010.01)

A61K 38/42 (2006.01)

C12N 5/0786 (2010.01)

A61K 47/64 (2017.01)

C12N 5/0787 (2010.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.08.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.04.03
(86)	European Application Nr.	16732271.8
(86)	European Filing Date	2016.06.22
(87)	The European Application's Publication Date	2018.04.25
(30)	Priority	2015.06.22, PL, 41278715
(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	Cellis AG, Bleicherweg 45, 8002 Zürich, Sveits
(72)	Inventor	KRÓL, Magdalena, Etiudy Rewolucyjnej 42a/30, 02-594 Warsaw, Polen BENNI, Irene, Via Ostense 339, 00146 Rome, Italia BAIOCCO, Paola, Via le. F. Pasinetti 58/E, 00139 Rome, Italia RYGIEL, Tomasz, ul. Powstanców Śląskich 89a/221, 01-355 Warsaw, Polen BOFFI, Alberto, via Angelo Emo 117, 00136 Rome, Italia
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **CELLULAR TARGETED ACTIVE INGREDIENT DELIVERY SYSTEM**

(56) References

Cited:

XINYUE DONG ET AL: "Leukocyte-mediated Delivery of Nanotherapeutics in Inflammatory and Tumor Sites", THERANOSTICS, vol. 7, no. 3, 1 January 2017 (2017-01-01), AU, pages 751 - 763, XP055654300, ISSN: 1838-7640, DOI: 10.7150/thno.18069
XU F ET AL: "Long-circulation of hemoglobin-loaded polymeric nanoparticles as oxygen carriers with modulated surface charges", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 377, no. 1-2, 30 July 2009 (2009-07-30), pages 199 - 206, XP026281940, ISSN: 0378-5173, [retrieved on 20090518], DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2009.05.015
ONCOLOGY REPORTS JUL 2009, vol. 22, no. 1, July 2009 (2009-07-01), pages 29 - 33, ISSN: 1021-335X
LI WEIDANG ET AL: "Peptide Vaccine: Progress and Challenges.", VACCINES 02 JUL 2014, vol. 2, no. 3, 2 July 2014 (2014-07-02), pages 515 - 536, ISSN: 2076-393X
ANDERSON L B ET AL: "Agrobacterium tumefaciens VirB7 and VirB9 form a disulfide-linked protein complex.", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 20 AUG 1996, vol. 93, no. 17, 20 August 1996 (1996-08-20), pages 8889 - 8894, ISSN: 0027-8424

- JINHYANG CHOI ET AL: "Use of macrophages to deliver therapeutic and imaging contrast agents to tumors", *BIOMATERIALS*, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 33, no. 16, 9 February 2012 (2012-02-09), pages 4195 - 4203, XP028474951, ISSN: 0142-9612, [retrieved on 20120213], DOI: 10.1016/J.BIOMATERIALS.2012.02.022
- AARON C. ANSELMO ET AL: "Cell-mediated delivery of nanoparticles: Taking advantage of circulatory cells to target nanoparticles", *JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE*, vol. 190, 1 September 2014 (2014-09-01), NL, pages 531 - 541, XP055626617, ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.03.050
- DATABASE MEDLINE [online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 1 November 1998 (1998-11-01), DRYGIN Y F: "Natural covalent complexes of nucleic acids and proteins: some comments on practice and theory on the path from well-known complexes to new ones.", Database accession no. NLM9776736
- PARISA YOUSEFPOUR ET AL: "Co-opting biology to deliver drugs", *BIOTECHNOLOGY AND BIOENGINEERING.*, vol. 111, no. 9, 21 July 2014 (2014-07-21), US, pages 1699 - 1716, XP055302919, ISSN: 0006-3592, DOI: 10.1002/bit.25307
- CHITRA SUNDARARAJAN ET AL: "Photorelease of Carboxylic Acids, Amino Acids, and Phosphates from N -Alkylpicolinium Esters Using Photosensitization by High Wavelength Laser Dyes", *JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY*, vol. 127, no. 22, 1 June 2005 (2005-06-01), pages 8000 - 8001, XP055037817, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja050760f
- DATABASE MEDLINE [online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 16 December 2013 (2013-12-16), SU MINGMING ET AL: "Small proteins: untapped area of potential biological importance.", Database accession no. NLM24379829
- DATABASE MEDLINE [online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; July 2009 (2009-07-01), LIU HUANRAN ET AL: "It is possible that tumour-infiltrating granulocytes promote tumour progression.", Database accession no. NLM19513501
- KLENKAR JELENA ET AL: "Natural and synthetic coumarins as potential anticancer agents", *JOURNAL OF CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL RESEARCH*, vol. 7, 1 January 2015 (2015-01-01), pages 1223 - 1238, XP055778312, Retrieved from the Internet <URL:<https://www.jocpr.com/articles/natural-and-synthetic-coumarins-as-potential-anticancer-agents.pdf>>
- SU MINGMING ET AL: "Small proteins: untapped area of potential biological importance.", *FRONTIERS IN GENETICS* 16 DEC 2013, vol. 4, 16 December 2013 (2013-12-16), pages 286, ISSN: 1664-8021
- JAN HENRIK FINKE ET AL: "Coumarin 6 as a fluorescent model drug: How to identify properties of lipid colloidal drug delivery systems via fluorescence spectroscopy? : Coumarin 6 in colloidal drug delivery systems", *EUROPEAN JOURNAL OF LIPID SCIENCE AND TECHNOLOGY.*, vol. 116, no. 9, 1 September 2014 (2014-09-01), DE, pages 1234 - 1246, XP055654537, ISSN: 1438-7697, DOI: 10.1002/ejlt.201300413
- DRYGIN Y F: "Natural covalent complexes of nucleic acids and proteins: some comments on practice and theory on the path from well-known complexes to new ones.", *NUCLEIC ACIDS RESEARCH* 01 NOV 1998, vol. 26, no. 21, 1 November 1998 (1998-11-01), pages 4791 - 4796, ISSN: 0305-1048
- TRACY R. DANIELS ET AL: "The transferrin receptor and the targeted delivery of therapeutic agents against cancer", *BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - GENERAL SUBJECTS*, vol. 1820, no. 3, 1 March 2012 (2012-03-01), pages 291 - 317, XP055133141, ISSN: 0304-4165, DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.07.016
- MA YANG ET AL: "Dendritic cells in the cancer microenvironment.", *JOURNAL OF CANCER* 2013, vol. 4, no. 1, 2013, pages 36 - 44, ISSN: 1837-9664
- DATABASE MEDLINE [online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 20 August 1996 (1996-08-20), ANDERSON L B ET AL: "Agrobacterium tumefaciens VirB7 and VirB9 form a disulfide-linked protein complex.", Database accession no. NLM8799123
- JAE-A HAN ET AL: "Ferritin protein cage nanoparticles as versatile antigen delivery nanoplatfroms for dendritic cell (DC)-based vaccine development", *NANOMEDICINE: NANOTECHNOLOGY, BIOLOGY AND MEDICINE*, vol. 10, no. 3, 1 April 2014 (2014-04-01), NL, pages 561 - 569, XP055303599, ISSN: 1549-9634, DOI: 10.1016/j.nano.2013.11.003

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. Isolert målrettet leveringssystem omfattende en CD45⁺-leukocyttcelle omfattende i cellen et kompleks av ett eller flere jernbindende proteiner og et legemiddel valgt fra gruppen som består av et anti-kreftlegemiddel, et anti-arteriosklerotisk legemiddel, et anti-inflammatorisk legemiddel, en nukleinsyre, en fotosensibiliserende forbindelse, et virus og en farmasøytisk aktiv radioaktiv isotop;

hvor i i komplekset

(i) det jernbindende proteinet og legemidlet er kovalent og/eller ikke-kovalent bundet,

eller

(ii) legemidlet er fanget/innkapslet av det jernbindende proteinet eller multimerer derav i fraværet av en kovalent eller ikke-kovalent binding.

2. Det isolerte målrettede leveringssystemet ifølge krav 1, hvor i leukocyttcellen kan fremstilles fra en CD34⁺-hematopoietisk forløpercelle.

3. Det isolerte målrettede leveringssystemet ifølge krav 1 eller 2, hvor i leukocyttten velges fra gruppen som består av en monocyt, en differensiert monocyt som fortrinnsvis er en makrofag, lymfocyt og en granulocyt.

4. Det isolerte målrettede leveringssystemet ifølge krav 3, hvor i

(i) monocytten er en CD11b⁺-monocyt, fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av en CD11b⁺ CD14⁺-monocyt, en CD11b⁺ CD16⁺-monocyt, en CD11b⁺ CD14⁺ CD16⁺-monocyt, en CD11b⁺ CD14⁺ MHCII⁺-monocyt, en CD11b⁺ CD14⁺ CD115⁺-monocyt, CD11b⁺ CD114⁺-monocyt, CD11b⁺ CD116⁺-monocyt, CD11b⁺ CCR1⁺-monocyt, CD11b⁺ CCR2⁺-monocyt, CD11b⁺ CX3CR⁺-monocyt, CD11b⁺ CXR4⁺-monocyt, CD11b⁺ CXR6⁺-monocyt og en CD11b⁺ CD14⁺ CD33⁺-monocyt;

(ii) den differensierte monocytten velges fra gruppen som består av en makrofag, en aktivert makrofag, fortrinnsvis en CD11b⁺-makrofag, mer foretrukket en CD11b⁺ CD16⁺-makrofag, CD11b⁺ CD32⁺-makrofag, CD11b⁺ CD64⁺-makrofag, CD11b⁺ CD68⁺-makrofag, fortrinnsvis en CD11b⁺ CD86⁺ M1-makrofag, som fortrinnsvis fremstiller iNOS og/eller utskiller interleukin 12 (IL-12) eller fortrinnsvis CD11b⁺ CCR2⁺ M2-makrofag, CD11b⁺ CD204⁺ M2-makrofag, CD11b⁺ CD206⁺ M2-makrofag, CD11b⁺ CD204⁺ CD206⁺ M2-makrofag, CD11b⁺-vevsforlikelighetsgenkomplekset II⁺ (MHCII⁺) (lav eller høy uttrykking)

M2-makrofag, CD11b⁺ CD200R⁺ M2-makrofag, CD11b⁺ CD163⁺ M2-makrofag eller aktivert makrofag som fremstiller arginase og/eller utskiller interleukin 10 (IL-10); eller en dendrittcelle, fortrinnsvis med uttrykking av CD11b⁺ CD11c⁺, CD11b⁺ CD80⁺, CD11c⁺ CD80⁺, CD11c⁺ CD86⁺, CD11c⁺ MHCII⁺ og CD11c⁺ CD123⁺, fortrinnsvis er den

5 differensierte monocytten ikke en Lox1⁻, CXCR7⁻ og NRF2⁺-skumcelle;

(iii) monocytt eller aktivert monocytt som uttrykker minst én kjemokinreseptor, fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av CCR1, CCR2⁺, CXR4⁺ og CXR6⁺, eller minst én vekstfaktorreseptor, fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av makrofagkolonistimulerende faktorreseptor (CD 115), granulocyttkolonistimulerende faktorreseptor (CD 114) og

10 granulocytt-makrofagkolonistimulerende faktorreseptor (som består av CD116 og CD131); monocytter med disse egenskapene er spesielt egnet for å behandle inflammatoriske tilstander og kreft;

(iv) lymfocytten velges fra gruppen som består av en CD3⁺- og CD4⁺- eller CD8⁺ T-lymfocytt, eller en CD19⁺-, CD20⁺-, CD21⁺-, CD19⁺ CD20⁺-, CD19⁺ CD21⁺-, CD20⁺ CD21⁺-

15 eller CD19⁺ CD20⁺ CD21⁺ B-lymfocytt; eller

(v) granulocytten velges fra gruppen som består av en nøytrofil, fortrinnsvis en CD66b⁺-nøytrofil, en eosinofil og en basofil, fortrinnsvis en CD193⁺-eosinofil.

5. Det isolerte målrettede leveringssystemet ifølge krav 4, hvori:

20 (a) den aktive makrofagen

(i) kan fremstilles med *in vitro*-inkubasjon av en monocytt eller makrofag med minst én M1-induktor;

(ii) er **karakterisert av** uttrykking av minst ett av følgende antigener: CD64⁺, CD86⁺, CD16⁺, CD32⁺, høy uttrykking av MHCII og/eller utskillelse av iNOS og/eller IL-12;

25 (i) kan fremstilles med *in vitro*-inkubasjon av en monocytt eller makrofag med minst én M2-induktor;

(iv) kan fremstilles med *in vitro*-inkubasjon av en monocytt eller makrofag med en faktor i stand til å endre uttrykkningsmarkører på makrofager;

(v) kan fremstilles med *in vitro*-inkubasjon av en monocytt eller makrofag med en

30 faktor i stand til å indusere evnen til makrofagen til å fagocyttere;

(vi) kan fremstilles med *in vitro*-inkubasjon av en monocytt eller makrofag med en faktor i stand til å endre makrofagenes evne til å utskille cytokiner, fortrinnsvis IL-10 og IL-12, kjemokiner og/eller til å fremstille iNOS, arginase eller andre immunmodulerende enzymer;

(vi) er **karakterisert av** uttrykking av minst ett av de følgende antigenene: CD204⁺, CD206⁺, CD200R⁺; CCR2⁺, lav uttrykking av MHCII, Tfr⁺, CXCR4⁺, CD163 og/eller TIM-2⁺;

(vii) har evnen til å fagocyttere; og/eller

5 (viii) er i stand til cytokinutskillelse, fortrinnsvis av IL-12 eller IL-10, eller produksjon av iNOS (eller andre pro-inflammatoriske forbindelser), arginase eller andre immunsuppressive/anti-inflammatoriske forbindelser;

(b) monocytten

(i) kan fremstilles fra en CD34⁺-hematopoetisk forløpercelle;

10 (ii) kan fremstilles med *in vitro*-inkubering av monocytter med minst én induktor, fortrinnsvis M1- eller M2-induktor, mer foretrukket minst én M2-induktor;

(iii) er **karakterisert av** uttrykking av minst ett av de følgende antigenene: Tfr⁺, CD163⁺, TIM-2⁺, CD14⁺, CD16⁺, CD33⁺ og/eller CD115⁺;

15 (iv) er **karakterisert av** uttrykking av minst ett av de følgende antigenene: Tfr⁺, CD163⁺, TIM-2⁺, CXCR4⁺, CD14⁺ og/eller CD16⁺; og/eller

(v) har evnen til å fagocyttere;

(c) lymfocytten

(i) kan oppnås fra blod, milt eller benmarg eller kan fremstilles fra en CD34⁺-forløpercelle;

20 (ii) er en immunologisk kompetent lymfocytt;

(iii) uttrykker antigenspesifikke T-cellereseptorer; og/eller

(iv) er **karakterisert av** uttrykking av minst ett av de følgende antigenene: (iva) CD3⁺ og CD4⁺ eller CD8⁺ eller (ivb): CD19⁺-, CD20⁺-, CD21⁺-, CD19⁺ CD20⁺-, CD19⁺ CD21⁺-, CD20⁺ CD21⁺- eller CD19⁺ CD20⁺ CD21⁺-antigen, og fortrinnsvis er i stand til å fremstille

25 immunglobuliner; og/eller

(d) granulocytten

(i) kan oppnås fra blod, milt eller benmarg eller kan fremstilles fra en CD34⁺-forløpercelle;

(ii) er **karakterisert av** uttrykking av minst ett av de følgende CD66b⁺ og/eller

30 CD193⁺;

(iii) er en polymorfonukleær leukocyt **karakterisert av** tilstedeværelsen av granuler i deres cytoplasma; og/eller

(iv) er **karakterisert av** uttrykking av minst ett av de følgende: Tfr⁺, CD163⁺, TIM-2⁺, og/eller CXCR4⁺.

6. Det målrettede leveringssystemet ifølge krav 5, hvori:

(a) for den aktiverte makrofagen

(i) velges M1-induktoren fra gruppen som består av LPS, INF- γ , GM-CSF og viral og bakteriell infeksjon; eller

5 (ii) M2-induktoren velges fra gruppen som består av IL-4, IL-10, IL-13, immunkompleks av et antigen og antistoff, IgG, varmeaktivert gamma-globulin, glukokortikosteroid, TGF- β , IL-1R, CCL-2, IL-6, M-CSF, PPAR γ -agonist, leukocytthinhiberende faktor, adenosin, helmint og soppinfeksjon; og/eller

(b) for monocytten

10 (i) velges M1-induktoren fra gruppen som består av LPS, INF- γ , GM-CSF eller viral eller bakteriell infeksjon;

(ii) M2-induktoren velges fra gruppen som består av IL-4, IL-10, IL-13, immunkompleks av et antigen og antistoff, IgG, varmeaktiverede gamma-globuliner, glukokortikosteroider, TGF- β , IL-1R, CCL-2, IL-6, M-CSF, PPAR γ -agonist,

15 leukocytthinhiberende faktor, kreftkondisjonert medium, kreftceller, adenosin og helmint eller soppinfeksjon.

7. Det isolerte målrettede leveringssystemet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori det jernbindende proteinet velges fra gruppen som består av ferritin, fortrinnsvis tung (H) type ferritin, lett (L) ferritin og/eller mitokondriell ferritin; hemoglobin, fortrinnsvis hemoglobin A, hemoglobin AS, hemoglobin SC, hemoglobin C, hemoglobin D, hemoglobin E, hemoglobin F, hemoglobin H; hemoglobin-haptoglobin kompleks, hemopeksin, transferrin; og laktoferrin.

25 **8.** Det isolerte målrettede leveringssystemet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori legemidlet er et anti-kreftlegemiddel, spesielt et cytostatisk legemiddel, cytotoxisk legemiddel og prodrugs derav; et anti-arteriosklerotisk legemiddel; og anti-inflammatorisk legemiddel; og fotosensibiliserende forbindelse; et virus, spesielt onkolytisk virus; og en α - eller β -strålingsutsendende radioisotop, som også sender ut en celledskadelig mengde av γ -stråling, fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av lutetium-177, ytterbium-90, jod-131, samarium-153, fosfor-32, cesium-131, palladium-103, radium-223, jod-125 og bor-10 eller en celledskadelig mengde av α -stråling, fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av aktinium-225, vismut-213, bly-212 og polonium-212.

30

9. Det isolerte målrettede leveringssystemet ifølge krav 8, hvori anti-kreftlegemidlet velges fra gruppen som består av et proliferasjonsinhiberende protein, et apoptoseinduserende legemiddel, et alkylerende stoff, anti-metabolitter, antibiotika, epotiloner, nukleære reseptoragonister og antagonister, et anti-androgen, et anti-østrogen, en platinaforbindelse, et hormon, et antihormon, et interferon, en inhibitor av cellesyklusavhengige proteinkinaser (CDK-er), en inhibitor av syklooksygenaser og/eller lipoksygenaser, en biogen fettsyre, et biogent fettsyrederivat, som inkluderer prostanoider og leukotriener, en inhibitor av proteinkinaser, en inhibitor av proteinfosfataser, en inhibitor av lipidkinaser, et platinakoordinasjonskompleks, et etylenimin, et metylmelamin, et triazin, et vinkaalkaloid, en pyrimidinanalog, en purinanalog, et alkylsulfonat, en folsyreanalog, et antracendion, et substituert urea og et metylhydrazinderivat, et en-diyn-antibiotikum, et maytansinoid, et auristatinderivat, immunkontrollpunktinhibitor og en inhibitor av tumorspesifikt protein eller markør, fortrinnsvis en Rho-GDP-dissosiasjonsinhibitor, mer foretrukket Grp94.
10. Det isolerte målrettede leveringssystemet ifølge krav 8, hvori anti-kreftlegemidlet er et acediasulfon, aklarubicin, ambazon, aminoglutetimid, L-asparaginase, azatioprin, banoksantron, bendamustin, bleomycin, busulfan, kalsiumfolinat, karboplatin, karpesitabin, karmustin, celekoksib, klorambucil, cis-platin, kladribin, syklofosfamid, cytarabin, dakarbazin, daktinomycindapson, daunorubicin, dibrompropamidin, dietylstilbestrol, docetaksel, doksorubicin, enedyner, epirubicin, epotilon B, epotilon D, estramucinfosfat, østrogen, etinyløstradiol, etoposid, flavopiridol, floksuridin, fludarabin, fluoruracil, fluoksymesteron, flutamidfosfestrol, furazolidon, gemcitabin, gonadotropinfrigjørende hormonanalog, heksametylmelamin, hydroksykarbamid, hydroksymetylnitrofurantoin, hydroksyprogesteronkaproat, hydroksyurea, idarubicin, idoksuridin, ifosfamid, interferon α , irinotekan, leuprolid, lomustin, lurtotekan, mafenidsulfatolamid, mekloretamin, medroksyprogesteronacetat, megastrolacetat, melfalan, mepakrin, merkaptopurin, metotreksat, metronidazol, mitomycin C, mitopodozid, mitotan, mitoksantron, mitramycin, nalidiksinsyre, nifuratel, nifuroksazid, nifuralazin, nifurtimox, nimustin, ninorazol, nitrofurantoin, nitrogensenneper, oleomucin, oksolinsyre, pentamidin, pentostatin, fenazopyridin, ftalylsulfatiazol, pipobroman, prednimustin, prednison, preussin, prokarbazin, pyrimetamin, raltitreksed, rapamycin, rofekoksib, rosiglitazon, salazosulfapyridin, skriflaviniumklorid, semustinstreptozocin, sulfakarbamid, sulfacetamid, sulfaklorpyridazin, sulfadiazin, sulfadikramid, sulfadimetoksin, sulfaetidol, sulfafurazol, sulfaguanidin, sulfaguanol, sulfametizol, sulfametoksazol, kotrimoksazol, sulfametoksydiazin, sulfametoksypridazin,

sulfamoksol, sulfanilamid, sulfaperin, sulfafenazol, sulfatiazol, sulfisomidin, staurosporin, tamoksifen, taksol, teniposid, tertiposid, testolakton, testosteronpropionat, tioguanin, tiotepa, tinidazol, topotekan, triaziquon, treosulfan, trimetoprim, trofosfamid, UCN-01, vinblastin, vinkristin, vindesin, vinblastin, vinorelbin og zorubicin, fortrinnsvis valgt fra gruppen som
5 består av auristatin, banoksantron, bendamustin, klorambucil, chaliceamycin, dynemycin A, maytansin, melfalan, mertansin og neokazinostatin.

11. Det isolerte målrettede leveringssystemet ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 8, hvori legemidlet er et hypoksiaktivert prodrug, fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av
10 benzotriazin-N-oksider, apaziquon (EO9), tirapazamin (TPN), SN30000, PR-104A, TH-302, TH-4000, AQ4N.

12. Fremgangsmåte for fremstilling av det isolerte målrettede leveringssystemet ifølge kravene 1 til 11, omfattende trinnene med

- 15 a) å tilveiebringe rensset jernbindende protein;
b) kovalent eller ikke-kovalent kobling av et legemiddel til og/eller innkapsling av et legemiddel i et jernbindende protein;
c) å tilveiebringe en CD45⁺-leukocyttcelle; og
d) å inkubere CD45⁺-leukocyttcellen i tilstedeværelsen av det jernbindende proteinet
20 fremstilt i trinn b) inntil CD45⁺-leukocyttcellen er minst delvis fylt med det jernbindende proteinet fremstilt i trinn b).

13. Det isolerte målrettede leveringssystemet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11 for anvendelse som et medikament.

25 **14.** Det isolerte målrettede leveringssystemet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11 for anvendelse ved forebygging/behandling av svulster, fortrinnsvis en solid svulst, fortrinnsvis brystkreft, bukspyttkjertelkreft, tykktarmskreft, eller en svulst som har hypoksiske områder, inflammatorisk sykdom eller iskemiske områder i hudsår eller etter organinfarkt (hjerte) eller
30 iskemisk retina.