



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3374024 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

*A61N 7/00 (2006.01)*

*A61B 18/00 (2006.01)*

*A61B 90/00 (2016.01)*

*A61K 38/16 (2006.01)*

*A61K 38/17 (2006.01)*

*A61K 39/00 (2006.01)*

*A61K 39/395 (2006.01)*

*A61K 49/18 (2006.01)*

*A61K 49/22 (2006.01)*

*A61K 51/10 (2006.01)*

*A61N 7/02 (2006.01)*

*A61P 35/00 (2006.01)*

*C07K 16/22 (2006.01)*

Norwegian Industrial Property Office

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                | 2022.10.03                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2022.07.13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (86) | European Application Nr.                                             | 16863657.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2016.11.10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2018.09.19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (30) | Priority                                                             | 2015.11.11, US, 201562253805 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                                                           | Navifus Co., Ltd., 14F. No. 96 Sec. 2 Zhongshan N. Rd. Zhongshan Dist., Taipei City 104, Taiwan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| (72) | Inventor                                                             | LIU, Hao-Li, 13F.No. 42 Chang-gung 10th St. Guishan Dist., Taoyuan City 333, Taiwan<br>CHU, Po-Chun, 7F. No. 18 Ln. 15 Fuguo Rd. Shilin Dist., Taipei City 111, Taiwan<br>CHANG, Ting-Kuang, 4F. No. 24 Aly. 9 Ln. 120 Sec. 4 Nanjing E. Rd. Songshan Dist., Taipei City 10553, Taiwan<br>WEI, Kuo-Chen, No. 5 Fu-Shin Street Kwei-Shan, Taoyuan, Taiwan<br>CHEN, Pin-Yuan, No. 5 Fu-Shin Street Kwei-Shan, Taoyuan, Taiwan<br>HUANG, Chiung-Yin, No. 5 Fu-Shin Street Kwei-Shan, Taoyuan, Taiwan |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

(54) Title **METHOD AND KIT FOR TREATING BRAIN TUMOR BY USING ULTRASOUND SYSTEM**

(56) References

Cited:

US-A1-2010 010 394, WO-A1-2012/019146, CN-A-103 002 950  
Anonymous: "Mechanical index", Wikipedia , 7 May 2019 (2019-05-07), XP002791062, Retrieved from the Internet: URL:[https://en.wikipedia.org/wiki/Mechanical\\_index](https://en.wikipedia.org/wiki/Mechanical_index) [retrieved on 2019-05-07]  
GIL-GIL MIGUEL J ET AL: "Bevacizumab for the treatment of glioblastoma.", CLINICAL MEDICINE INSIGHTS. ONCOLOGY 2013, vol. 7, 2013, pages 123-135, XP002791061, ISSN: 1179-5549  
HENDRICKS BENJAMIN K ET AL: "Novel delivery methods bypassing the blood-brain and blood-tumor barriers", NEUROSURGICAL FOCUS, AMERICAN ASSOCIATION OF NEUROLOGICAL SURGEONS, UNITED STATES, vol. 38, no. 3, 28 February 2015 (2015-02-28), pages E10-1, XP009512952, ISSN: 1092-0684, DOI: 10.3171/2015.1.FOCUS14767

- BHOWMIK, A. et al.: "Blood Brain Barrier: A Challenge for Effectual Therapy of Brain Tumors.", *BioMed Research International*, vol. 2015, 19 March 2015 (2015-03-19), pages 1-20, XP055383981,
- ANNA G SORACE ET AL: "Molecular ultrasound imaging of tumor response to bevacizumab using a breast cancer animal model", *ULTRASONICS SYMPOSIUM (IUS)*, 2012 IEEE INTERNATIONAL, IEEE, 7 October 2012 (2012-10-07), pages 2306-2308, XP032434625, ISSN: 1948-5719, DOI: 10.1109/ULTSYM.2012.0576 ISBN: 978-1-4673-4561-3
- LIU HAO-LI ET AL: "Blood-brain barrier disruption with focused ultrasound enhances delivery of chemotherapeutic drugs for glioblastoma treatment.", *RADIOLOGY MAY* 2010, vol. 255, no. 2, May 2010 (2010-05), pages 415-425, XP002791060, ISSN: 1527-1315
- THAKER ASHESH A ET AL: "Combination therapy of radiofrequency ablation and bevacizumab monitored with power Doppler ultrasound in a murine model of hepatocellular carcinoma", *INTERNATIONAL JOURNAL OF HYPERTHERMIA*, vol. 28, no. 8, 1 January 2012 (2012-01-01), pages 766-775, XP009512954, ISSN: 1464-5157, DOI: 10.3109/02656736.2012.724517
- HOYT KENNETH ET AL: "Determination of breast cancer response to bevacizumab therapy using contrast-enhanced ultrasound and artificial neural networks", *JOURNAL OF ULTRASOUND IN MEDICINE : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN INSTITUTE OF ULTRASOUND IN MEDICINE ENGLAND APR* 2010, *JOURNAL OF ULTRASOUND IN MEDICINE : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN INSTITUTE OF ULTRASOUND IN MEDICINE ENGLAND APR* 2010, *JOUR*, vol. 29, no. 4, 31 March 2010 (2010-03-31), pages 577-585, XP009512955, ISSN: 1550-9613, DOI: 10.7863/JUM.2010.29.4.577
- LIU, H. L. et al.: "Focused Ultrasound Enhances Central Nervous System Delivery of Bevacizumab for Malignant Glioma Treatment.", *Radiology*, vol. 281, no. 1, 1 October 2016 (2016-10-01), pages 99-108, XP055541882, DOI: 10.1148/radiol.2016152444
- BONNIN PHILIPPE ET AL: "Ultrasound assessment of short-term ocular vascular effects of intravitreal injection of bevacizumab (Avastin( )) in neovascular age-related macular degeneration", *ACTA OPHTHAMOLOGICA (ONLINE)*, WILEY-BLACKWELL MUNKSGAARD, DENMARK, UNITED KINGDOM, UNITED STATES, NETHERLANDS, vol. 88, no. 6, 31 August 2010 (2010-08-31), pages 641-645, XP009512953, ISSN: 1755-3768, DOI: 10.1111/J.1755-3768.2009.01526.X
- RODRIGUEZ A ET AL: "Neurosurgical techniques for disruption of the blood brain barrier for glioblastoma treatment", *PHARMACEUTICS*, vol. 7, no. 3, 3 August 2015 (2015-08-03), pages 175-187, XP009512950, ISSN: 1999-4923, DOI: 10.3390/PHARMACEUTICS7030175
- DENG, C. X.: "Targeted drug delivery across the blood-brain barrier using ultrasound technique.", *Ther Deliv.*, vol. 1, no. 6, 1 December 2010 (2010-12-01), pages 819-848, XP055384046,
- HOYT K ET AL: "Assessing breast cancer response to bevacizumab using contrast-enhanced ultrasound: Initial results using a murine model", *ULTRASONICS SYMPOSIUM (IUS)*, 2009 IEEE INTERNATIONAL, IEEE, PISCATAWAY, NJ, USA, 20 September 2009 (2009-09-20), pages 259-262, XP031654501, ISBN: 978-1-4244-4389-5
- RIINA, H. A. et al.: "Superselective intraarterial cerebral infusion of bevacizumab: a revival of interventional neuro-oncology for malignant glioma.", *Journal of Experimental Therapeutics and Oncology*, vol. 8, no. 2, 12 September 2009 (2009-09-12), pages 145-150, XP055383984,
- RICHARD T FRANK ET AL: "Strategies for enhancing antibody delivery to the brain", *BBA - REVIEWS ON CANCER*, ELSEVIER SCIENCE BV, AMSTERDAM, NL, vol. 1816, no. 2, 3 July 2011 (2011-07-03), pages 191-198, XP028392590, ISSN: 0304-419X, DOI: 10.1016/J.BBCAN.2011.07.002 [retrieved on 2011-07-08]
- WATANABE R ET AL: "0322: Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) with Sonazoid in the Assessment of Anti-Angiogenic Effects of Bevacizumab in a Mouse Xenografted Model", *ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY*, NEW YORK, NY, US, vol. 35, no. 8, 1 August 2009 (2009-08-01), page S42, XP026377538, ISSN: 0301-5629 [retrieved on 2009-07-24]
- ZHANG HONG ET AL: "Ultrasound-mediated transscleral delivery of Avastin to the posterior segment of rabbit eye in vivo", *INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE*, ANNUAL MEETING OF THE ASSOCIATION-FOR-RESEARCH-IN-VISION-AND-OPHTHALMOLOGY (ARVO); BALTIMORE, MD, USA; MAY 07 -11, 2017, vol. 55, no. 13, 31 March 2014 (2014-03-31), page 1804, XP009512956, ISSN: 0146-0404

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. Bevacizumab for bruk i en behandling av en hjernesvulst, idet behandlingen omfatter følgende trinn:
  - å administrere Bevacizumab til et individ; idet nevnte Bevacizumab har en mengde på 0,011 til 11 mg/kg kroppsvekt for et menneske;
  - å administrere et ultralyd-responsmedium til nevnte individ; og
  - å administrere til individet en ultralydeksponering på 0,47 til 1,26 mekanisk indeks (MI), idet ultralydresponsmediet er et flertall av partikler; og idet ultralydeksponeringen administreres på et sentralnervesystem hos individet.
2. Bevacizumab for bruk ifølge krav 1, idet ultralydeksponeringen er på 0,55 til 0,84 MI.
3. Bevacizumab for bruk ifølge krav 1 eller 2, idet nevnte Bevacizumab har en mengde på 0,11 til 11 mg/kg kroppsvekt for et menneske.
4. Bevacizumab for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, idet administreringen av nevnte Bevacizumab er via intravenøs injeksjon.
5. Bevacizumab for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, idet administreringen av ultralyd-responsmediet skjer via intravenøs injeksjon.
6. Bevacizumab for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, idet partiklene har en gjennomsnittlig diameter på 0,1 til 10  $\mu\text{m}$ .
7. Bevacizumab for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, idet nevnte flertall av partikler for administreringen har en mengde på  $1,9 \times 10^6$  til  $1,17 \times 10^8$  partikler/kg kroppsvekt.
8. Bevacizumab for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, idet partiklene er mikrobobler.
9. En kombinasjon av en Bevacizumab-formulering og et ultralyd-responsmedium for bruk i en behandling av en hjernesvulst, idet kombinasjonen er innbefattet i et sett, og settet videre omfatter et ultralydssystem omfattende en ultralydtransduser;
  - idet en administrering av Bevacizumab er i en mengde på 0,011 til 11 mg/kg kroppsvekt for et menneske, og nevnte ultralydssystem er satt til å generere en ultralydeksponering på 0,47 til 1,26 MI, idet nevnte ultralyd-responsmedium er et flertall av partikler; og idet ultralydeksponeringen administreres på et sentralnervesystem hos individet.
10. Kombinasjonen for bruk ifølge krav 9, idet nevnte Bevacizumab-formulering omfatter 0,11 til 25 mg/ml Bevacizumab og en bærer for injeksjon; idet nevnte mg/ml er basert på det totale volumet av nevnte Bevacizumab-formulering, idet nevnte bærer for injeksjon fortrinnsvis er vann, saltvann, polymer, emulgator, overflateaktivt middel eller en kombinasjon derav.

11. Kombinasjonen for bruk ifølge krav 9 eller 10, idet ultralydresponsmediet omfatter  $1 \times 10^4$  til  $1 \times 10^{12}$  partikler/ml partikler; idet nevnte partikkel/ml er basert på det totale volumet av nevnte ultralyd-responsmedium, idet nevnte partikler fortrinnsvis har en gjennomsnittlig diameter på 0,1 til 10  $\mu\text{m}$ .
- 5 12. Kombinasjonen for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 9 til 11, idet nevnte ultralyd-responsmedium er blandet med en bærer for injeksjon, idet nevnte bærer for injeksjon fortrinnsvis er vann, saltvann, polymer, emulgator, overflateaktivt middel eller en kombinasjon derav.
- 10 13. Bevacizumab for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, eller kombinasjonen for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 10 til 12, idet nevnte hjernetumor er multiform Glioblastom.
14. Kombinasjonen for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 9 til 13, idet nevnte ultralydssystem er et medisinsk avbildningsbasert veilednings-ultralydssystem.
- 15 15. Kombinasjonen for bruk ifølge krav 14, idet den medisinske avbildningen omfatter neuronavigasjon, ultrasonografi, optisk avbildning, computertomografi (CT), kjernemedisinsk avbildning eller magnetisk resonansavbildning (MRI).