



NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*A01K 67/00 (2006.01)*  
*A61K 31/337 (2006.01)*  
*A61K 31/4188 (2006.01)*  
*A61K 31/506 (2006.01)*  
*A61P 35/00 (2006.01)*  
*C12N 5/00 (2006.01)*

### Norwegian Industrial Property Office

---

(21) Translation Published 2015.10.05

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2015.05.27

(86) European Application Nr. 10742690.0

(86) European Filing Date 2010.08.09

(87) The European Application's Publication Date 2012.06.20

(30) Priority 2009.08.10, US, 232687 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 SE SI SK SM TR

(73) Proprietor Board of Regents, The University of Texas System, 201 West Seventh Street, Austin, TX 78701, US-USA

(72) Inventor FIDLER, Isaiah, J., 7515 S. MainSute 490, HoustonTX 77030, US-USA  
KIM, Sun-jin, 7515 S. MainSuite 490, HoustonTX 77030, US-USA

(74) Agent or Attorney Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

---

(54) Title **Treatment of brain metastases with inhibitors of endothelin receptors in combination with a cytotoxic chemotherapy agent**

(56) References Cited:  
RICHARD KEFFORD ET AL: "A Phase II study of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, as monotherapy in patients with stage IV metastatic melanoma", INVESTIGATIONAL NEW DRUGS ; THE JOURNAL OF NEW ANTICANCER AGENTS, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, BO, vol. 25, no. 3, 5 October 2006 (2006-10-05), pages 247-252, XP019500025, ISSN: 1573-0646  
BAGNATO A ET AL: "The endothelin axis in cancer", INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOCHEMISTRY AND CELL BIOLOGY, EXETER, GB LNKD- DOI:10.1016/J.BIOCEL.2008.01.022, vol. 40, no. 8, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 1443-1451, XP022655988, ISSN: 1357-2725 [retrieved on 2008-02-01]  
AKHAVAN ARDAVAN ET AL: "Endothelin receptor blockade enhances taxane effects in prostate cancer", NEOPLASIA (NEW YORK), vol. 8, no. 9, September 2006 (2006-09), pages 725-732, XP002605978, ISSN: 1522-8002  
WO-A1-2004/035057 B1  
CHIAPPORI ALBERTO A ET AL: "Phase I/II study of atrasentan, an endothelin A receptor antagonist, in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer.", CLINICAL CANCER RESEARCH : AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH 1 MAR 2008 LNKD- PUBMED:18316570, vol. 14, no. 5, 1 March 2008 (2008-03-01), pages 1464-1469, XP002605976, ISSN: 1078-0432  
PHUPHANICH SURASAK ET AL: "Phase I safety study of escalating doses of atrasentan in adults with recurrent malignant glioma.", NEURO-ONCOLOGY AUG 2008 LNKD- PUBMED:18477765, vol. 10, no. 4, August 2008 (2008-08), pages 617-623, XP002605977, ISSN: 1522-8517

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. Macitentan for bruk i forebygging eller behandling av hjernemetastaser i kombinasjon
- 5 - med et cytotoxisk kjemoterapimiddel valgt fra paclitaxel, temozolomid og en blanding av paclitaxel og temozolomid, eller
- med stråleterapi, eller
- med både stråleterapi og et cytotoxisk kjemoterapimiddel valgt fra paclitaxel, temozolomid og en blanding av paclitaxel og temozolomid.
- 10
2. Macitentan for bruk i forebygging eller behandling av hjernemetastaser ifølge krav 1, hvilken bruk er i kombinasjon med et cytotoxisk kjemoterapimiddel valgt fra paclitaxel, temozolomid og en blanding av paclitaxel og temozolomid.
- 15
3. Macitentan for bruk i forebygging eller behandling av hjernemetastaser ifølge krav 1, hvilken bruk er i kombinasjon med stråleterapi.
4. Macitentan for bruk i forebygging eller behandling av hjernemetastaser ifølge krav 1, hvilken bruk er i kombinasjon med både stråleterapi og et cytotoxisk kjemoterapimiddel valgt fra paclitaxel, temozolomid og en blanding av
- 20 paclitaxel og temozolomid.
5. Macitentan for bruk i forebygging eller behandling av hjernemetastaser ifølge krav 1 til 4, hvori stråleterapien er stråleterapi for hele hjernen eller stereotaktisk strålekirurgi.
- 25
6. Macitentan for bruk i forebygging eller behandling av hjernemetastaser ifølge ett av kravene 1 til 5, karakterisert ved at bruken er til reduksjon av risikoen for og/eller for å redusere ekspansjonsraten til hjernemetastaser.