



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2786756 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/4995 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 38/15 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.07.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.03.11
(86)	European Application Nr.	14175282.4
(86)	European Filing Date	2011.11.11
(87)	The European Application's Publication Date	2014.10.08
(30)	Priority	2010.11.12, EP, 10382300
(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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(62)	Divided application	EP2637663, 2011.11.11
(73)	Proprietor	Pharma Mar, S.A., Avda. de los Reyes, 1 Polígono Industrial La Mina-Norte, 28770 Colmenar Viejo, Madrid, Spainia
(72)	Inventor	Moneo Ocaña, Victoria, Pharma Mar, S.A.Avda. de los Reyes 1Polígono Industrial La Mina-Norte, 28770 Colmenar Viejo, Madrid, Spainia García Fernández, Luis Francisco, Pharma Mar, S.A.Avda. de los Reyes 1Polígono Industrial La Mina-Norte, 28770 Colmenar Viejo, Madrid, Spainia Galmarini, Carlos María, Pharma Mar, S.A.Avda. de los Reyes 1Polígono Industrial La Mina-Norte, 28770 Colmenar Viejo, Madrid, Spainia Guillén Navarro, María José, Pharma Mar, S.A.Avda. de los Reyes 1Polígono Industrial La Mina-Norte, 28770 Colmenar Viejo, Madrid, Spainia Avilés Marín, Pablo Manuel, Pharma Mar, S.A.Avda. de los Reyes 1Polígono Industrial La Mina-Norte, 28770 Colmenar Viejo, Madrid, Spainia Santamaría Nuñez, Gema, Pharma Mar, S.A.Avda. de los Reyes 1Polígono Industrial La Mina-Norte, 28770 Colmenar Viejo, Madrid, Spainia

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **Combination therapy with a topoisomerase inhibitor**

(56) References
Cited:

WO-A2-2009/140675

EP-A1- 1 806 349

HANDE ET AL: "Topoisomerase II inhibitors", UPDATE ON CANCER THERAPEUTICS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 3, no. 1, 25 March 2008 (2008-03-25), pages 13-26, XP022547503, ISSN: 1872-115X, DOI: 10.1016/J.UCT.2008.02.001

MARTINO EMANUELA ET AL: "The long story of camptothecin: From traditional medicine to drugs", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 27, no. 4, 31 December 2016 (2016-12-31), pages 701-707, XP029906416, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2016.12.085

HUI XU ET AL: "A Review on Hemisynthesis, Biosynthesis, Biological Activities, Mode of Action, and Structure-Activity Relationship of Podophyllotoxins: 2003- 2007", CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 16, no. 3, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 327-349, XP055464813, NL ISSN: 0929-8673, DOI: 10.2174/092986709787002682

TF Imbert: "Discovery of podophyllotoxins", Biochimie, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 207-222, XP055464815, Retrieved from the Internet: URL:https://ac.els-cdn.com/S0300908498800047/1-s2.0-S0300908498800047-main.pdf?_tid=7f3ff6d4-a7b2-4849-87bc-62ad2b8f02df&acdnat=1522922356_86b7682bf61733479afdec0102b93_ae2

Mullangi Ramesh ET AL: "Irinotecan and its active metabolite, SN-38: review of bioanalytical methods and recent update from clinical pharmacology perspectives", BIOMEDICAL CHROMATOGRAPHY., vol. 24, no. 1, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 104-123, XP055464812, GB ISSN: 0269-3879, DOI: 10.1002/bmc.1345

JFM LEAL ET AL: "PM01183, a new DNA minor groove covalent binder with potent in vitro and in vivo anti-tumour activity", BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 161, no. 5, 2 July 2010 (2010-07-02), pages 1099-1110, XP055013260, ISSN: 0007-1188, DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00945.x

POMMIER Y: "Topoisomerase I inhibitors: Camptothecins and beyond", NATURE REVIEWS. CANCER, NATUR PUBLISHING GROUP, LONDON, GB, vol. 6, no. 10, 1 October 2006 (2006-10-01), pages 789-802, XP008111523, ISSN: 1474-175X, DOI: 10.1038/NRC1977

Carlos Galmarini: "Lurbinectedin (PM01183) synergizes with topoisomerase I inhibitors in vitro and in vivo", Cancer Research: April 15, 2013; Volume 73, Issue 8, Supplement 1, 15 April 2013 (2013-04-15), XP055140973, Retrieved from the Internet:

URL:http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/short/73/8_MeetingAbstracts/5499 [retrieved on 2014-09-17]

CANEL C ET AL: "Podophyllotoxin", PHYTOCHEMISTRY, PERGAMON PRESS, GB, vol. 54, no. 2, 1 May 2000 (2000-05-01), pages 115-120, XP027253885, ISSN: 0031-9422 [retrieved on 2000-05-01]

Ahmed Kamal ET AL: "Recent Developments Towards Podophyllotoxin Congeners as Potential Apoptosis Inducers", Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 1 January 2015 (2015-01-01), pages 565-574, XP055464819, Retrieved from the Internet:

URL:https://www.researchgate.net/profile/Mohammed_Ali_Syed/publication/269182814_Recent_Developments_Towards_Podophyllotoxin_Congeners_as_Potential_Apoptosis_Inducers/links/55da9bb608aec156b9ae7d8c/Recent-Developments-Towards-Podophyllotoxin-Congeners-as-Potential-Apoptosis-Inducers.pdf

José Guillén ET AL: "In vivo combination studies of PM01183 with alkylating, antimetabolites, DNA-topoisomerase inhibitors and tubulin binding agents", , 5 April 2011 (2011-04-05), XP055021187, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.abstracksonline.com/PlanViewAbstract.aspx?sKey=17ec9ca9-693a-4df8-8e8c-857ab3e72dc7&cKey=09c40d0f-78d3-44d9-ba-c5-c1117328e5c6&mKey={507D311A-B6EC-436A-BD67-6D14ED39622C}> [retrieved on 2012-03-07]

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/>

EP2786756

1

Patentkrav

- 5 **1.** PM01183 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i behandlingen av cancer, omfattende administrering av en terapeutisk effektiv mengde av PM01183 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i synergistisk kombinasjon med en terapeutisk effektiv mengde av en topoisomerase I- og/eller II-inhibitor, hvori topoisomerase I- og/eller II-inhibitoren er valgt fra topotekan, SN-38, irinotekan, kamptotecin, rubitekan, etoposid og teniposid.
- 10 **2.** PM01183 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i å øke den terapeutiske effekten av en topoisomerase I- og/eller II-inhibitor i behandlingen av cancer, omfattende administrering til en pasient med behov for dette av en terapeutisk effektiv mengde av PM01183 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i synergistisk kombinasjon med topoisomerase I- og/eller
- 15 II-inhibitoren, hvori topoisomerase I- og/eller II-inhibitoren er valgt fra topotekan, SN-38, irinotekan, kamptotecin, rubitekan, etoposid og teniposid.
- 20 **3.** PM01183 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori PM01183 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og topoisomerase I- og/eller II-inhibitoren, er del av det samme medikamentet.
- 25 **4.** PM01183 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori PM01183 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og topoisomerase I- og/eller II-inhibitoren, er tilveiebrakt som separate medikamenter for administrering samtidig eller på ulike tidspunkt.
- 30 **5.** PM01183 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 4, hvori PM01183 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og topoisomerase I- og/eller II-inhibitoren, er tilveiebrakt som separate medikamenter for administrering på ulike tidspunkt.

EP2786756

2

- 6.** PM01183 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge hvilket som helst foregående krav, hvori topoisomerase I- og/eller II-inhibitoren er valgt fra topotekan, irinotekan og etoposid.
- 5 **7.** PM01183 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge hvilket som helst foregående krav, hvori topoisomerase I- og/eller II-inhibitoren er irinotekan.
- 10 **8.** PM01183 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge hvilket som helst av foregående krav, hvori canceren som skal behandles, er valgt fra lungecancer, sarkom, malignt melanom, blærekarzinom, prostatacancer, bukspyttkjertelkarzinom, tyroidcancer, gastrisk karsinom, eggstokk cancer, hepatom, brystcancer, kolorektal cancer, nyrecancer, spiserørscancer, neuroblastom, hjerne cancer, livmorhals cancer, anal cancer, testikkel cancer, leukemi, multiple myelomer og lymfom.
- 15
- 9.** PM01183 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 8, hvori canceren som skal behandles, er valgt fra lungecancer, sarkom, malignt melanom, prostatacancer, bukspyttkjertelkarzinom, gastrisk karsinom, eggstokk cancer, hepatom, brystcancer, kolorektal cancer, nyrecancer og hjerne cancer.
- 20
- 10.** PM01183 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 9, hvori canceren som skal behandles, er valgt fra lungecancer, malignt melanom, prostatacancer, bukspyttkjertelkarzinom, gastrisk karsinom, eggstokk cancer, hepatom, brystcancer, kolorektal cancer, nyrecancer og hjerne cancer.
- 25
- 11.** Sett for anvendelse i behandlingen av cancer som omfatter en doseringsform av PM01183 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en doseringsform av en topoisomerase I- og/eller II-inhibitor, og instruksjoner for anvendelsen av begge legemidler i synergistisk kombinasjon som beskrevet i hvilket som helst
- 30

EP2786756

3

foregående krav, hvori topoisomerase I- og/eller II-inhibitoren er valgt fra topotekan, SN-38, irinotekan, kamptotecin, rubitekan, etoposid og teniposid.