



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2833905 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 38/47 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/51 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/37 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 31/706 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

A61K 31/7088 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 47/56 (2017.01)

A61K 47/60 (2017.01)

A61K 47/64 (2017.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C12N 9/06 (2006.01)

C12N 9/26 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.08.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.05.02
(86)	European Application Nr.	13715069.4
(86)	European Filing Date	2013.03.15
(87)	The European Application's Publication Date	2015.02.11
(30)	Priority	2012.04.04, US, 201261686429 P 2012.10.16, US, 201261714719 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
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Halozyne, Inc., 11388 Sorrento Valley Road, San Diego, CA 92121, US-USA
(72)	Inventor	MANEVAL, Daniel, C., 12892 Baywind Point, San Diego, CA 92130, US-USA SHEPARD, H., Michael, 4637 Pavlov Avenue, San Diego, CA 92122, US-USA THOMPSON, Curtis, B., 10355 Veracruz Court, San Diego, CA 92124, US-USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge
(54)	Title	COMBINATION THERAPY WITH HYALURONIDASE AND A TUMOR-TARGETED TAXANE
(56)	References Cited:	WO-A2-2009/128917, WO-A2-2011/057034, US-B1- 6 749 868, DESAI NEIL P ET AL: "Improved effectiveness of nanoparticle albumin-bound (nab) paclitaxel versus polysorbate-based docetaxel in multiple xenografts as a function of HER2 and SPARC status", ANTI-

CANCER DRUGS, vol. 19, no. 9, October 2008 (2008-10), pages 899-909, XP009170271, ISSN: 0959-4973, DATABASE WPI Week 200701 Thomson Scientific, London, GB; AN 2007-003740 XP002698729, & JP 2006 298892 A (GLYCO JAPAN KK) 2 November 2006 (2006-11-02), E. A. Murphy ET AL: "Targeted Nanogels: A Versatile Platform for Drug Delivery to Tumors", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 10, no. 6, 1 June 2011 (2011-06-01), pages 972-982, XP055307873, US ISSN: 1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0729, FOSSA ET AL: "Weekly Docetaxel and Prednisolone versus Prednisolone Alone in Androgen-Independent Prostate Cancer: A Randomized Phase II Study", EUROPEAN UROLOGY, ELSEVIER BV, NL, vol. 52, no. 6, 21 November 2007 (2007-11-21), pages 1691-1699, XP022356374, ISSN: 0302-2838, DOI: 10.1016/J.EURURO.2007.01.104, MOROHASHI H ET AL: "Study of hyaluronan synthase inhibitor, 4-methylumbelliferone derivatives on human pancreatic cancer cell (KP1-NL)", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 345, no. 4, 14 July 2006 (2006-07-14), pages 1454-1459, XP024925247, ISSN: 0006-291X, DOI: 10.1016/J.BBRC.2006.05.037 [retrieved on 2006-07-14], K. K. Frese ET AL: "nab-Paclitaxel Potentiates Gemcitabine Activity by Reducing Cytidine Deaminase Levels in a Mouse Model of Pancreatic Cancer", CANCER DISCOVERY, vol. 2, no. 3, 28 February 2012 (2012-02-28), pages 260-269, XP055243106, US ISSN: 2159-8274, DOI: 10.1158/2159-8274.CD-11-0242, KADHIM SALMI A ET AL: "Synergistic anti-tumor effects of pegylated recombinant human hyaluronidase (PEGPH20) with Gemcitabine in subcutaneous pancreatic cancer xenograft models", AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH. PROCEEDINGS OF THE ANNUAL MEETING; 101ST ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-CANCER-RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US; WASHINGTON, DC, USA, vol. 51, 1 April 2010 (2010-04-01), page 1307, XP008147435, ISSN: 0197-016X, DATABASE WPI Week 200676 Thomson Scientific, London, GB; AN 2006-735114 XP002698730, & JP 2006 265117 A (SAWAMUKAI N) 5 October 2006 (2006-10-05)

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/>

P A T E N T K R A V

1. Kombinasjon av sammensetninger for anvendelse ved behandling av bukspyttkjertelkreft, hvori kombinasjonen omfatter:
5 en første sammensetning omfattende en hyaluronidase konjugert til en polymer; og en andre sammensetning omfattende en tumor-målrettet taxan, hvori den tumor-målrettede taxan omfatter *nab*-paclitaxel eller *nab*-docetaxel.
2. Sammensetning omfattende en hyaluronidase konjugert til en polymer for
10 anvendelse ved behandling av bukspyttkjertelkreft, hvori: hyaluronidasen blir anvendt med en tumor-målrettet taxan og blir samtidig, nesten samtidig, separat eller sekvensielt administrert til et individ med den tumor-målrettede taxan; og den tumor-målrettede taxan omfatter *nab*-paclitaxel eller *nab*-docetaxel.
15
3. Kombinasjon eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori den tumor-målrettede taxan er *nab*-paclitaxel.
4. Kombinasjon eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av
20 kravene 1-3, hvori: sammensetningen(e) er formulert for direkte administrering; konsentrasjonen av hyaluronidase er tilstrekkelig for å nedbryte tumorassosiert hyaluronan; og konsentrasjonen av tumor-målrettet taxan er tilstrekkelig for å oppnå intratumoral
25 avlevering av taxan.
5. Kombinasjon eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, som videre omfatter en sammensetning omfattende en nukleosidanalogue som er et kjemoterapeutisk middel.
30
6. Kombinasjon eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 5, hvori nukleosidanalogen er valgt blant en purin- eller pyrimidin-nukleosidanalogue eller en prodrug derav, som er kjemoterapeutisk middel.
- 35 7. Kombinasjon eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 5, hvori: sammensetningen(e) er formulert for direkte administrering; og

konsentrasjonen av nukleosidanalogen er tilstrekkelig til å oppnå intratumoral avlevering.

5 8. Kombinasjon eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 5-7, hvori:

nukleosidanalogen eller prodrugen derav tilveiebringes separat fra hyaluronidasen og tumor-målrettet taxan; eller

nukleosidanalogen eller prodrugen derav er ko-formulert med hyaluronidasen; eller

10 nukleosidanalogen eller prodrugen derav er ko-formulert med den tumor-målrettede taxan; eller

nukleosidanalogen eller prodrugen derav er ko-formulert med hyaluronidasen og den tumor-målrettede taxan.

15 9. Kombinasjon eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvori sammensetningen(e) er formulert for enkelt dosering eller multipl dosering.

20 10. Kombinasjon eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvori hyaluronidasesammensetningen inneholder mellom 50 enheter hyaluronidaseaktivitet (U)/ml og 15.000 U/ml, 10 U/ml og 500 U/ml, 1000 U/ml og 15.000 U/ml, 100 U/ml og 5000 U/ml, 500 U/ml og 5000 U/ml eller 100 U/ml og 400 U/ml.

25 11. Kombinasjon eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvori hyaluronidasen er en PH20 eller avkortet form derav som mangler et C-terminalt glykosylfosfatidylinositol (GPI) bindingssted eller en del av GPI-bindingsstedet.

30 12. Kombinasjon eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvori:
hyaluronidasen er en avkortet PH20;
hyaluronidasen er nøytral aktiv og oppløselig; og
den avkortede PH20 omfatter en sekvens av aminosyrer som inneholder aminosyrer 36-464 i SEKV ID NR: 1, eller omfatter en sekvens av aminosyrer som har minst 85%,
35 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% eller 99% sekvensidentitet med en sekvens av aminosyrer som inneholder i det minste

aminosyrer 36-46 i SEKV ID NR: 1 og opprettholder hyaluronidaseaktivitet.

13. Kombinasjon eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, hvori hyaluronidasen er en PH20 som omfatter sekvensen av
5 aminosyrer som angitt i hvilken som helst av SEKV ID NR: 4-9, 47, 48, 150-170, og 183-189 eller en sekvens av aminosyrer som utviser minst 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% eller 99% sekvensidentitet med en sekvens av aminosyrer som angitt i hvilken som helst av SEKV ID NR: 4-9, 47, 48, 150-170 og 183-189 og opprettholder hyaluronidase-aktivitet.

10

14. Kombinasjon eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, hvori den tumor-målrettede taxansammensetningen inneholder en konsentrasjon av tumor-målrettet taxan som ligger mellom 0,01 mg taxan/ml og 100 mg/ml, slik som 1 mg/ml og 50 mg/ml, 2,5 mg/ml og 25 mg/ml, 5 mg/ml og 15
15 mg/ml eller 10 mg/ml og 100 mg/ml.

15

15. Kombinasjon eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 5-14, hvori nukleosidanalogen er valgt blant fluorpyrimidin-5-fluorouracil, 5-fluor-2'-deoksycytidin, cytarabin, gemcitabin, troxacitabin, decitabin, azacytidin,
20 pseudoisocytidin, zebularin, ancitabin, fazarabin, 6-azacytidin, capecitabin, N4-oktadecyl-cytarabin, elaidinsyre-cytarabin, fludarabin, cladribin, clofarabin, nelarabin, forodesin og pentostatin, eller derivater derav.

20

16. Kombinasjon eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 5-14, hvori nukleosidanalogen er gemcitabin.
25

25

17. Kombinasjon eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 5-15, hvori nukleosidanalogen er et substrat for en nukleosid-deaminase, og nukleosiddeaminasen er adenosindeaminase eller cytidin-deaminase.

30

18. Kombinasjon eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 5-17, hvori nukleosidanalog-sammensetningen omfatter en konsentrasjon av nukleosidanalog som ligger mellom 1 mg nukleosidanalog/ml og 500 mg/ml, 5 mg/ml og 100 mg/ml, 10 mg/ml og 50 mg/ml, 25 mg/ml og 200 mg/ml eller 20 mg/ml og
35 100 mg/ml.

35

19. Kombinasjon eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-18, som videre omfatter en sammensetning omfattende et glukokortikoid.

5 20. Kombinasjon eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-19, hvori polymeren er en polyalkylenglykol, dekstran, pullulan eller cellulose.

10 21. Kombinasjon eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 20, hvori polyalkylenglykolen er valgt blant polyetylenglykoler (PEGer) og metoksyetylenglykoler (mPEGer).

15 22. Kombinasjon eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-21 som er emballert som et kit og inkluderer eventuelt instruksjoner for bruk.

20 23. Kombinasjon for anvendelse ifølge krav 1, hvori hyaluronidasen og den tumor-målrettede taxan er ko-formulert for administrering i en enkelt sammensetning.