



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3313401 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 38/38 (2006.01)
A61K 47/42 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.01.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.10.06
(86)	European Application Nr.	16818717.7
(86)	European Filing Date	2016.06.29
(87)	The European Application's Publication Date	2018.05.02
(30)	Priority	2015.06.29, US, 201562186252 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	Abraxis BioScience, LLC, 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, USA
(72)	Inventor	DESAI, Neil P., 17383 Sunset Blvd.Suite A250, Pacific Palisades, CA 90272, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **NANOPARTICLES COMPRISING SIROLIMUS AND AN ALBUMIN FOR USE IN TREATING
EPITHELIOID CELL TUMORS**

(56) References
Cited: WO-A1-2014/144405
 WO-A1-2008/109163
 EL-HASHEMITE NISREEN ET AL: "Mutation inTSC2and activation of mammalian target of
rapamycin signalling pathway in renal angiomyolipoma", LANCET, vol. 361, no. 9366, 2003,
pages 1348-1349, XP085425590, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13044-9
 ALGULNIK, M: 'New Developments in Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors for the
Treatment of Sarcoma.' CANCER. vol. 118, no. 6, 15 March 2012, pages 1486 - 1497,

XP055061618

Charlotte Benson ET AL: "A Retrospective Study of Patients with Malignant PEComa Receiving Treatment with Sirolimus or Temsirolimus: The Royal Marsden Hospital Experience", ANTICANCER RESEARCH, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 3663-3668, XP055537945, Retrieved from the Internet: URL:<http://ar.iiarjournals.org/content/34/7/3663.full.pdf> [retrieved on 2019-01-02]

MARK A. DICKSON ET AL: "Extrarenal perivascular epithelioid cell tumors (PEComas) respond to mTOR inhibition: Clinical and molecular correlates", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, vol. 132, no. 7, 21 September 2012 (2012-09-21), pages 1711-1717, XP055537941, US ISSN: 0020-7136, DOI: 10.1002/ijc.27800

LAO, IW ET AL.: 'Malignant Perivascular Epithelioid Cell Tumor (PEComa) of the Femur: a Case Report and Literature Review.' DIAGNOSTIC PATHOLOGY. vol. 10, no. 54, 29 May 2015, pages 1 - 6, XP055343511

WAGNER A J ET AL: "ABI-009 (nab-sirolimus) in advanced malignant perivascular epithelioid cell tumors (PEComa): Preliminary efficacy, safety, and mutational status from AMPECT, an open label phase II registration trial", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 20190501 AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY NLD, vol. 37, no. Supplement 15, 1 May 2019 (2019-05-01), ISSN: 1527-7755

HENRY B ARMAH ET AL: "Malignant perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterus with late renal and pulmonary metastases: a case report with review of the literature", DIAGNOSTIC PATHOLOGY, vol. 2, no. 1, 1 January 2007 (2007-01-01), page 45, XP055537958, Lo ISSN: 1746-1596, DOI: 10.1186/1746-1596-2-45

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/>

NANOPARTIKLER OMFATTENDE SIROLIMUS OG ET ALBUMIN FOR ANVENDELSE I BEHANDLING AV EPITELIOIDCELLETUMORER

Patentkrav

1. Sammensetning omfattende en effektiv mengde nanopartikler omfattende sirolimus og et albumin for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av ondartet perivaskulær epitelioidcelletumor (PEComa) hos et individ, hvori fremgangsmåten omfatter administrering av nanopartikkelsammensetningen intravenøst.
2. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori individet er menneske.
3. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori den ondartede PEComa velges fra gruppen bestående av pulmonal klarcellet 'sukker'-tumor og en PEComa ellers ikke spesifisert (PEComa-NOS).
4. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori den ondartede PEComa er lokalt fremskredet eller metastatisk.
5. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori den ondartede PEComa er tilbakevendende.
6. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori den effektive mengden sirolimus i nanopartikkelsammensetningen er 10 mg/m^2 til 100 mg/m^2 ; fortrinnsvis hvori den effektive mengden av sirolimus i nanopartikkelsammensetningen er 75 mg/m^2 eller 100 mg/m^2 .
7. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori fremgangsmåten omfatter administrering av nanopartikkelsammensetningen ukentlig; fortrinnsvis hvori fremgangsmåten omfatter administrering av nanopartikkelsammensetningen 2 av hver 3. uke.
8. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7,

hvor nanopartiklene har en gjennomsnittlig diameter på ikke mer enn 150 nm; fortrinnsvis hvor nanopartiklene har en gjennomsnittlig diameter på ikke mer enn 120 nm.

9. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor sirolimus forbindes med albuminet.
10. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor vektforholdet mellom albumin og sirolimus i nanopartikkelsammensetningen er 1:1 til 9:1, fortrinnsvis 9:1.
11. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor albuminet er humant albumin; fortrinnsvis hvor albuminet er humant serumalbumin.
12. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor fremgangsmåten videre omfatter valg av individet for behandling basert på et nivå av en melanocytmarkør og en glattmuskelmarkør; fortrinnsvis hvor nivået av melanocytmarkøren og glattmuskelmarkøren fastsettes ved immunhistokjemi.
13. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 12, hvor melanocytmarkøren velges fra gruppen bestående av HMB45, MelanA og mikroftalamitranskripsjonsfaktor; og/eller hvor glattmuskelmarkøren velges fra gruppen bestående av glattmuskelaktin, panmuskelaktin, h-kaldesmon og kalponin.
14. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 12 eller 13, hvor individet har et høyt nivå av melanocytmarkøren og glattmuskelmarkøren.
15. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvor fremgangsmåten videre omfatter valg av individet for behandling basert på mutasjonsstatusen til et gen valgt fra gruppen bestående av TSC1, TSC2, TFE3, RHEB, MTOR, AKT, PIK3CA og PTEN; fortrinnsvis hvor

mutasjonsstatusen for genet fastsettes ved gensekvensering.

16. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 15, hvori individet velges for behandling hvis individet har en mutasjon i genet.
17. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, hvori fremgangsmåten videre omfatter valg av individet for behandling basert på fosforyleringsstatusen til et protein valgt fra gruppen bestående av AKT, S6, S6K og 4EBP1.
18. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, hvori fremgangsmåten videre omfatter valg av individet for behandling basert på et nivå av en prolifereringsmarkør og/eller en apoptosemarkør; fortrinnsvis hvori nivået av prolifereringsmarkøren fastsettes ved immunhistokjemi.
19. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 18, hvori prolifereringsmarkøren er Ki-67; og/eller hvori apoptosemarkøren er PARP eller et fragment derav.
20. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19, hvori individet ikke tidligere har blitt behandlet med en mTOR-inhibitor og/eller hvori individet har tidligere blitt behandlet med kjemoterapi, stråling eller kirurgi.