



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3998069 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	2025.03.17
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.12.11
(86)	European Application Nr.	21200495.6
(86)	European Filing Date	2016.06.29
(87)	The European Application's Publication Date	2022.05.18
(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
(62)	Divided application	EP3313401, 2016.06.29
(73)	Proprietor	Abraxis BioScience, LLC, 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, USA
(72)	Inventor	DESAI, NEIL P., Pacific Palisades, 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-A1-2008/109163

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
ANONYMOUS: "mTOR inhibitors", WIKIPEDIA, 24 January 2024 (2024-01-24), XP093123212, Retrieved from the Internet <URL:https://en.wikipedia.org/wiki/MTOR_inhibitors> [retrieved on 20240124]

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 20190102]

WAGNER A. 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, SUPPLEMENT 15 (37), 1 May 2019 (2019-05-01), pages 1 - 1, XP055904744, Retrieved from the Internet <URL:https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.11005> [retrieved on 20220323]

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), US, pages 1711 - 1717, XP055537941, ISSN: 0020-7136, DOI: 10.1002/ijc.27800

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), Lo, pages 45, XP055537958, 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/>

Patentkrav

1. Sammensetning omfattende nanopartikler omfattende sirolimus og et albumin for
anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en ondartet perivaskulær
5 epiteloidcelletumor (PEComa) hos et individ, hvori fremgangsmåten omfatter
administrering av nanopartikkelsammensetningen intravenøst og hvori sirolimus
administreres til individet ved en dose på 10 mg/m² til 150 mg/m².
2. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori PEComa velges fra gruppen som
10 består av en pulmonal klarcellet «sukker»-tumor, en PEComa som ikke er spesifisert på
annen måte (PEComa-NOS) og PEComa lokalisert i eller nært assosiert med livmor.
3. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori PEComa er uopererbar,
lokalisert uopererbar, fremskreden, lokalt avansert, metastatisk eller tilbakevendende.
15
4. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori
dosen av sirolimus administrert til individet er 100 mg/m², 75 mg/m², 56 mg/m² eller 45
mg/m².
- 20 5. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori
fremgangsmåten omfatter administrering av nanopartikkelsammensetningen ukentlig;
fortrinnsvis hvori fremgangsmåten omfatter administrering av
nanopartikkelsammensetningen 2 av hver 3. uke.
- 25 6. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori
fremgangsmåten omfatter administrering av nanopartikkelsammensetningen på dag 1 og
8 av en 21-dagers syklus.
7. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori
30 nanopartiklene har en gjennomsnittlig diameter på ikke større enn 150 nm; fortrinnsvis
hvori nanopartiklene har en gjennomsnittlig diameter på ikke større enn 120 nm.
8. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori
sirolimus er assosiert med albuminet, fortrinnsvis hvori albuminet er humant albumin,
35 videre foretrukket humant serumalbumin.
9. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 8, hvori vektforholdet mellom albumin og
sirolimus i nanopartikkelsammensetningen er 1:1 til 9:1, fortrinnsvis 9:1.

10. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 3 til 9, hvori individet er menneske, eller hvori individet er minst 50 år gammelt.
- 5 11. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori fremgangsmåten videre omfatter å velge individet for behandling basert på nivået av en melanocytisk markør og en glattmuskelmarkør;
- 10 fortrinnsvis hvori individet har et høyt nivå av den melanocytiske markøren og glattmuskelmarkøren; og/eller
- fortrinnsvis hvori den melanocytiske markøren velges fra gruppen som består av HMB45, MelanA og mikroftalmitranskripsjonsfaktor; og/eller
- fortrinnsvis hvori glattmuskelmarkøren velges fra gruppen som består av glattmuskelaktin, pan-muskelaktin, h-caldesmon og kalponin; og/eller fortrinnsvis hvori nivået av den melanocytiske markøren og glattmuskelmarkøren bestemmes
- 15 med immunhistokjemi.
12. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori fremgangsmåten videre omfatter å velge individet for behandling basert på mutasjonsstatusen til et gen valgt fra gruppen som består av TSC1, TSC2, TFE3, RHEB,
- 20 MTOR, AKT, PIK3CA og PTEN;
- fortrinnsvis hvori individet velges for behandling dersom individet har en mutasjon i genet; og/eller
- fortrinnsvis hvori mutasjonsstatusen til genet bestemmes med gensekvensering.
- 25 13. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori fremgangsmåten videre omfatter å velge individet for behandling basert på fosforyleringsstatusen til et protein valgt fra gruppen som består av AKT, S6, S6K og 4EBP1.
- 30 14. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvori fremgangsmåten videre omfatter å velge individet for behandling basert på et nivå av en proliferasjonsmarkør og/eller en apoptosemarkør;
- fortrinnsvis hvori proliferasjonsmarkøren er Ki-67; og/eller
- fortrinnsvis hvori apoptosemarkøren er PARP eller et fragment derav; og/eller
- 35 fortrinnsvis hvori nivået av proliferasjonsmarkøren og apoptosemarkøren bestemmes med immunhistokjemi.

15. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori individet ikke tidligere er blitt behandlet med en mTOR-inhibitor; eller hvori individet er motstandsdyktig mot en behandling med en ikke-nanopartikkelformulering av en mTOR-inhibitor.