(12) **Translation of European patent specification**

(11) **NO/EP 4132587 B1**

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 47/61 (2017.01) ***C08B 37/08 (2006.01)***

A61P 35/00 (2006.01) ***C08L 5/08 (2006.01)***

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.08.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.05.01
(86)	European Application Nr.	21717556.1
(86)	European Filing Date	2021.04.07
(87)	The European Application's Publication Date	2023.02.15
(30)	Priority	2020.04.10, IT, 202000007747
(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
	Designated validation states	MA; MD; TN
(73)	Proprietor	Fidia Farmaceutici S.p.A., Via Ponte della Fabbrica 3/A, 35031 Abano Terme (PD), Italia
(72)	Inventor	PIZZOCARO, Carlo, c/o Fidia Farmaceutici S.p.A. Via Ponte della Fabbrica, 3/A, 35031 Abano Terme (PD), Italia ROSATO, Antonio, c/o Fidia Farmaceutici S.p.A. Via Ponte della Fabbrica, 3/A, 35031 Abano Terme (PD), Italia
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **HA-PACLITAXEL CONJUGATE FOR TREATMENT OF MESOTHELIOMA**

(56) References Cited:

WO-A2-2004/035629, WO-A1-2020/084525, US-A1- 2010 173 865,

S. J. LEE ET AL: "Metronomic Activity of CD44-Targeted Hyaluronic Acid-Paclitaxel in Ovarian Carcinoma", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 18, no. 15, August 2012 (2012-08), pages 4114-4121, XP055750858, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3250

RAJENDAR K. MITTAPALLI ET AL: "Paclitaxel-Hyaluronic NanoConjugates Prolong Overall Survival in a Preclinical Brain Metastases of Breast Cancer Model", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 12, no. 11, 6 November 2013 (2013-11-06), pages 2389-2399, XP055750970, ISSN: 1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0132

CHAD E GALER ET AL: "Hyaluronic acidpaclitaxel conjugate inhibits growth of human squamous cell carcinomas of the head and neck via a hyaluronic acid-mediated mechanism", ORAL ONCOLOGY, vol. 47, no. 11, 28 July 2011 (2011-07-28) , pages 1039-1047, XP028320587, ISSN: 1368-8375, DOI: 10.1016/J.ORALONCOLOGY.2011.07.029 [retrieved on 2011-08-04]

ASPLUND T ET AL: "HYALURONAN RECEPTORS ARE EXPRESSED ON HUMAN MALIGNANT MESOTHELIOMA CELLS BUT NOT ON NORMAL MESOTHELIAL CELLS", CANCER RESEARCH, vol. 54, no. 16, August 1994 (1994-08), pages 4516-4523, XP000872939, ISSN: 0008-5472

LOURDES CORTES-DERICKS ET AL: "CD44 and its ligand hyaluronan as potential biomarkers in malignant pleural mesothelioma: evidence and perspectives", RESPIRATORY RESEARCH, vol. 18, no. 1, ART. 58, 12 April 2017 (2017-04-12), pages 1-12, XP055750863, ISSN: 1465-993X, DOI: 10.1186/s12931-017-0546-5
SASAI MASAO ET AL: "Novel Hyaluronan Formulation Enhances the Efficacy of Boron Neutron Capture Therapy for Murine Mesothelioma", ANTICANCER RESEARCH, vol. 36, no. 3, 14 March 2016 (2016-03-14) , pages 907-912, XP055809687, Retrieved from the Internet: URL:https://ar.iiarjournals.org/content/an ticanres/36/3/907.full.pdf>
EDMOND AUZENNE ET AL: "Hyaluronic acid-paclitaxel : antitumor efficacy against CD44(+) human ovarian carcinoma xenografts", NEOPLASIA, vol. 9, no. 6, 2007, pages 479-486, XP008139171, ISSN: 1522-8002, DOI: 10.1593/NEO.07229
LUO YI ET AL: "A Hyaluronic Acid-Taxol Antitumor Bioconjugate Targeted to Cancer Cells", BIOMACROMOLECULES, vol. 1, no. 2, 13 June 2000 (2000-06-13), pages 208-218, XP002601147, ISSN: 1525-7797, DOI: 10.1021/BM000283N [retrieved on 2000-03-25] cited in the application
MIRANDA P. WEEN ET AL: "Role of Versican, Hyaluronan and CD44 in Ovarian Cancer Metastasis", INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES, vol. 12, no. 2, 31 January 2011 (2011-01-31), pages 1009-1029, XP055042928, DOI: 10.3390/ijms12021009

PATENTKRAV

1.

Et HA-paclitaxelkonjugat for bruk i lokoregional behandling av mesothelioma, hvor nevnte hyaluronsyre-paclitaxelkonjugat har en esterbinding mellom karboksylen til hyaluronsyre (HA) og en spacer, i sin tur bundet av en esterbinding gjennom sitt karboksyl til hydroksylgruppen til karbonet C2' til paclitaxel, hvor den introduserte spaceren er 4-bromsmørsyre, hvor derivatiseringsgraden av paclitaxel i HA-paclitaxel-konjugatet er innenfor området som varierer fra 15 masse-% til 21 masse-% og hvor HA brukt for syntesen av HA-paclitaxel-konjugatet er en fermentativ HA med en midlere vekt MW varierende fra 140.000 til 250.000 Da.

2.

HA-paclitaxel-konjugatet for bruk i henhold til krav 1, hvor mesothelioma er ondartet pleural mesothelioma, perikardial mesothelioma og peritoneal mesothelioma.

3.

HA-paclitaxel-konjugatet for bruk i henhold til krav 1, hvor mesothelioma er ondartet pleural mesothelioma.

4.

HA-paclitaxel-konjugatet for bruk i henhold til ett eller flere av de foregående krav, hvor administreringsveien er intrapleural, eller intraperitoneal og intrapericardial.

5.

HA-paclitaxel-konjugatet for bruk i henhold til ett eller flere av de foregående krav, hvor derivatiseringsgraden av paclitaxel i HA-paclitaxel-konjugatet varierer fra 16 masse-% til 20 masse-%.

6.

HA-paclitaxel-konjugatet for bruk i henhold til ett eller flere av de foregående krav, hvor derivatiseringsgraden av paclitaxel i HA-paclitaxel-konjugatet er lik 20 masse-%.

7.

Farmasøytisk sammensetning, hovedsakelig bestående av et HA-paclitaxel-konjugat for anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene fra 1 til 6, assosiert med farmakologisk akseptable fortynningsmidler/eksipienter.

8.

Farmasøytisk sammensetning for bruk i henhold til krav 7, hvor den farmasøytiske sammensetningen er formulert i sterilt, isotonisk vann, inneholdende 5 masse-% glukose.