



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2503004 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12P 33/00 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61P 5/28 (2006.01)
C07J 5/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

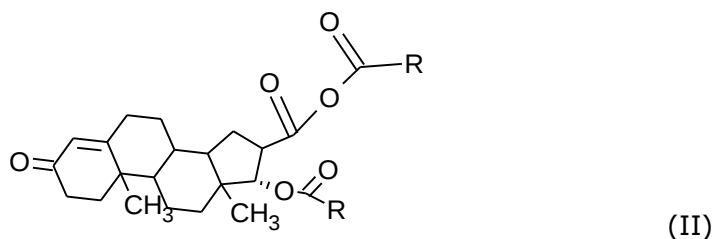
(21)	Translation Published	2016.01.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.09.02
(86)	European Application Nr.	12173152.5
(86)	European Filing Date	2008.07.24
(87)	The European Application's Publication Date	2012.09.26
(30)	Priority	2007.08.03, IT, MI20071616
(84)	Designated Contracting States:	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Designated Extension States:	AL BA MK RS
(62)	Divided application	EP2173891, med inndato 2008.07.24
(73)	Proprietor	Cassiopea S.p.A., Via C. Colombo, 1, 20020 Lainate (MI), IT-Italia
(72)	Inventor	Ajani, Mauro, Via C. Colombo, 1, 20020 Lainate (MI), IT-Italia Moro, Luigi, Via C. Colombo, 1, 20020 Lainate (MI), IT-Italia
(74)	Agent or Attorney	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	Cortexolone-17alpha-propionate in crystalline form I
(56)	References Cited:	WO-A-03/014141 US-A- 3 530 038 DATABASE WPI Week 197710 Thomson Scientific, London, GB; AN 1977-17268Y XP002512996, & JP 52 010489 A (TAISHO PHARM CO LTD) 26 January 1977 (1977-01-26) -& DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; JP52010489 1977, KAMANO ET AL.: "Pregnane 17-esters", XP002512994, Database accession no. 1977:187695 CELASCO GIUSEPPE ET AL: "Biological profile of cortexolone 17alpha-propionate (CB-03-01), a new topical and peripherally selective androgen antagonist.", ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG, vol. 54, no. 12, 2004, pages 881-886, XP008108154, ISSN: 0004-4172 FERRABOSCHI P ET AL: "Lipase-catalyzed preparation of corticosteroid 17alpha-esters endowed with antiandrogenic activity", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, vol. 49, no. 31, 28 July 2008 (2008-07-28) , pages 4610-4612, XP022757401, ISSN: 0040-4039 [retrieved on 2008-05-23]

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. Framgangsmåte for framstilling av korteksolon-17 α -propionat i krystallinsk form 1, hvor nevnte krystallinske form 1 er karakterisert ved et DRX spekter som vist i Figur 1 og et DSC spekter som vist i Figur 2 og ved et IR spekter som vist i Figur 3,
 5 nevnte framgangsmåte omfatter en reaksjon med en forbindelse av Formel II:



med en forbindelse av Formel II



- hvor lipase fra *Candida* er til stede, hvor R er CH_3-CH_2 , og R' er en lineær alifatisk kjede med 1-10 karbonatomer som gir korteksolon-17 α -propionat, krystallisere
 10 nevnte korteksolon-17 α -propionat fra tert-butylmetyleter, til å gi korteksolon-17 α -propionat i krystallinsk form I.

2. Framgangsmåte i følge krav 1, hvor R' er en alifatisk kjede med 1 til 8 karbonatomer.
3. Framgangsmåte i følge krav 1, hvor forbindelse med Formel II reagerer i nærvær
 15 av et organisk løsningsmiddel.
4. Framgangsmåte i følge krav 3, hvor nevnte organiske løsningsmiddel er aprotisk.
5. Framgangsmåte i følge krav 4 hvor nevnte organiske aprotiske løsningsmiddel er valgt mellom toulene, acetonitril, tetrahydrofuran, diklormetan, og/eller kloroform.
6. Framgangsmåte i følge ethvert foregående krav 1 til 5. hvor nevnte forbindelse
 20 med Formel II er til stede i en mengde i området fra omtrent 0,01 til 0,15 molar.
7. Framgangsmåte i følge krav 6, hvor nevnte forbindelse med Formel II er til stede i en mengde lik 0,025 molar.

8. Framgangsmåte i følge ethvert krav 1 til 7, hvor nevnte forbindelse III er valgt mellom metanol, etanol, butanol og/eller oktanol.
9. Framgangsmåte i følge ethvert krav 1 til 8, hvor nevnte forbindelse av Formel III er til stede i en mengde mellom omtrent 0,5 til omtrent 50 mol.
- 5 10. Framgangsmåte i følge krav 9, hvor nevnte forbindelse av Formel III er til stede i en mengde av 5 mol for hvert mol av forbindelse med Formel II.
11. Framgangsmåte i følge ethvert av kravene 1 til 10, hvor nevnte lipase fra *Candida* er *Candida cylindracea* (CCL) eller *Candida antartica* av type B(CALB)
- 10 12. Framgangsmåte i følge ethvert av kravene 1 til 11. hvor nevnte lipase fra *Candida* er til stede i en mengde varierende fra 100 til 1000000U/mmol.
13. Framgangsmåte i følge krav 12, hvor nevnte lipase fra *Candida* er til stede i en mengde fra omtrent 1000 til 1000000 U/mmol for *Candida cylindracea* (CCL) i en mengde fra omtrent 100 til 100000 U/mmol for *Candida antartica* av type B (CALB).
- 15 14. Framgangsmåte i følge ethvert av foregående krav, hvor reaksjonen mellom en forbindelse med Formel II og en forbindelse med Formel III er utført i et temperaturintervall fra 10 til 48°C.
15. Framgangsmåte i følge krav 14, hvor nevnte temperaturintervall er 20 til 32°C.
16. Framgangsmåte i følge ethvert foregående krav, hvor krystallinsk form I er videre karakterisert ved et smeltepunkt i området 133-135°C.
- 20 17. Korteksolon-17 α -propionat i krystallinsk form 1, hvor nevnte krystallinske form 1 er karakterisert ved et DRX spekter som vist i Figur 1 og et DSC spekter som vist i Figur 2 og ved et IR spekter som vist i Figur 3.
18. Korteksolon-17 α -propionat i krystallinsk form 1 i følge krav 17, er videre karakterisert ved et smeltepunkt i området 133-135°C.
- 25

19. Farmasøytisk sammensetning inneholdende korteksolon-17 α -propionat i krystallinsk form 1 i følge ethvert av kravene 17 og 18 i assosiasjon med minst en fysiologisk akseptabel bærer.
20. Farmasøytisk sammensetning i følge krav 19, hvor nevnte sammensetning er
5 på en form som en tablett, kapsel, pulver eller pellet.
21. Farmasøytisk sammensetning i følge krav 19, hvor nevnte sammensetning er på en form som krem, gel, suspensjon, paste, dispersjon, emulsjon eller salve.
22. Korteksolon-17 α -propionat i krystallinsk form 1 i følge ethvert av kravene 17 eller 18 for bruk i behandling patologier berørende det urogenitale system, det
10 endokrine system, huden og /eller ulike hudanheng.
23. Korteksolon-17 α -propionat i krystallinsk form 1 i følge ethvert av kravene 17 og 18 for bruk til behandling av kviser, seboreisk eksem, håravfall, abnorm hårvekst, godartet prostatahyperplasi, typer av prostatakraft; polycystisk eggstokksyndrom, for tidlig pubertet syndrom og kontroll av aggressiv eller avvikende seksuell
15 oppførsel.