



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2503005 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.	12173228.3
(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 hydrate crystalline form IV**

(56) References
Cited:

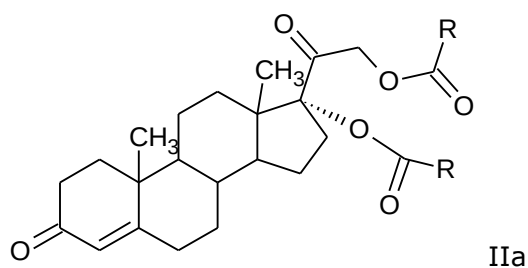
WO-A-03/014141
DE-A1- 19 653 730
US-A- 3 530 038
FERRABOSCHI P ET AL: "Lipase-catalyzed preparation of corticosteroid 17alpha-esters endowed with antiandrogenic activity", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, vol. 49, no. 31, 28 July 2008 (2008-07-28) , pages 4610-4612, XP022757401, ISSN: 0040-4039 [retrieved on 2008-05-23]
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
DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;

1982, MISAKI ET AL.: "Enzymic hydrolysis of hydrocortisone diesters in skin", XP002512995,
Database accession no. 1982:575431 & MISAKI T ET AL: YAKUZAIGAKU, vol. 42, no. 2, 1982,
pages 92-98,

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 corteksolon-17 α -propionat i hydrert krystallinsk form IV **karakterisert ved** et DRX spekter som representert i Figur 28, omfattende krystallisering av corteksolon-17 α -propionat fra en
5 propylenglykol/vannblanding eller fra en polyetylenglykol/vannblanding, til å gi corteksolon-17 α -propionat i hydrert krystallinsk form IV.
2. Framgangsmåte i følge krav 1, hvor hydratet er monohydrat.
3. Framgangsmåte i følge krav 1, hvor propylenglykol/vannblanding eller polyetylenglykol/vannblanding er i blandet i forholdet omtrent 1/2 til 2/1.
- 10 4. Framgangsmåte i følge krav 3, hvor propylenglykol/vannblanding eller polyetylenglykol/vannblanding er blandet i forholdet omtrent 1/1.
5. Framgangsmåte i følge ethvert av kravene 1 til 4, hvor krystalliseringen oppstår under dannelse av en farmasøytisk sammensetning.
6. Framgangsmåte i følge ethvert av kravene 1 til 5, hvor corteksolon-17 α -
15 propionat er framstilt ved reaksjonen av forbindelsen med formel IIA



hvor R er CH_3CH_2 , med en forbindelse med formel III



hvor R' er en lineær alifatisk kjede inneholdende 1-10 karbonatomer for å framstille corteksolon-17 α -propionat, ved tilstedeværelse av en lipase fra *Candida*.

- 20 7. Framgangsmåte ifølge krav 6, hvor R' er en alifatisk kjede inneholdende 1-8 karbonatomer.

8. Framgangsmåte i følge ethvert av kravene 6 og 7, hvor forbindelsen fra formel IIa reageres med forbindelsen fra formel II i et organisk løsningsmiddel.
9. Framgangsmåte ifølge krav 8, hvor det organiske løsningsmiddelet er aprotisk.
10. Framgangsmåte ifølge krav 8, hvor det organiske løsningsmiddelet er valgt mellom toulén, acetonitril, tetrahydrofuran, diklormetan og/eller kloroform.
11. Framgangsmåte i følge ethvert av kravene 6 til 10, hvor forbindelsen i formel IIa er til stede i en mengde i området 0,01 til 0,15 molar.
12. Framgangsmåte i følge krav 11, hvor forbindelsen i formel IIa er til stede i en mengde på 0,025 molar.
13. Framgangsmåte i følge ethvert av kravene 6 til 12, hvor forbindelsen i formel III er valgt mellom metanol, etanol, butanol og/eller oktanol.
14. Framgangsmåte i følge ethvert av kravene 6 til 13, hvor forbindelsen i formel III er til stede i en mengde varierende fra omtrent 0,5 til omtrent 50 mol or mol av forbindelsen i formel IIa.
15. Framgangsmåte i følge krav 14, hvor forbindelsen i formel III er til stede i en mengde på 5 mol or mol av forbindelsen i formel IIa.
16. Framgangsmåte i følge ethvert av kravene 6 til 15, hvor lipasen fra *Candida* er fra *Candida cylindracea* (CCL) eller *Candida antartica* av type B (CALB).
17. Framgangsmåte i følge krav 16, hvor nevnte lipase fra *Candida* er til stede i en mengde fra omtrent 1000 til 1000000 U/mmol.
18. Framgangsmåte i følge krav 17, hvor nevnte lipase fra *Candida* er til stede i en mengde fra omtrent 1000 til 1000000 U/mmol for *Candida cylindracea* (CCL) og i en mengde fra omtrent 100 til 100000 U/mmol for *Candida antartica* av type B (CALB).
19. Framgangsmåte i følge ethvert av kravene 6 til 18, hvor reaksjonen mellom forbindelsen i formel III og forbindelsen i formel IIa er utført ved en temperatur i området 10° til 49°C.

20. Framgangsmåte i følge krav 19 hvor reaksjonstemperaturen er i området 20° til 32°C.
21. Corteksolon-17α-propionat i hydrert krystallinsk form IV **karakterisert ved** et DRX spekter representert i figur 28.
- 5 22. Corteksolon-17α-propionat i hydrert krystallinsk form IV i følge krav 21, hvor hydratet er monohydrat.
23. Farmasøytisk sammensetning omfattende corteksolon-17α-propionat i hydrert krystallinsk form IV i følge ethvert av kravene 21 til 22 og minst en fysiologisk akseptabel bærer.
- 10 24. Farmasøytisk sammensetning i følge krav 23 i fast, halvfast eller deigaktig form.
25. Farmasøytisk sammensetning i følge krav 23 i form av tablett, kapsel, pulver, pellet, suspensjon, emulsjon, krem, gel, salve, eller paste.
- 15 26. Corteksolon-17α-propionat i hydrert krystallinsk form i følge ethvert av kravene 21 til 22 for bruk i behandling av syklige tilstander påvirkende det urogenitale system, det endokrine system, huden eller/og hudens vedheng.
27. Corteksolon-17α-propionat i hydrert krystallinsk form i følge ethvert av kravene 21 til 22 for bruk i behandling kviser, seboreisk eksem, håravfall, abnorm hårvekst, godartet prostata hyperplasi, former for prostatakreft, polycystisk
- 20 eggstokksyndrom, for tidlig pubertetsyndrom, og kontroll av aggressiv eller avvikende sexuell oppførsel.
28. Framgangsmåte for framstilling av farmasøytisk sammensetning i i følge ethvert av kravene 23 til 25, omfattende oppløsning av corteksolon-17α-propionat i et organisk løsningsmiddel, fulgt av tilsetning av vann i forholdet 1/3 til 3/1 med
- 25 hensyn til det organiske løsningsmiddelet, hvor det organiske løsningsmiddelet er valgt fra propylenglykol eller polyetylenglykol.