



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2558435 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 67/52 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)
C07C 69/533 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.09.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.06.07
(86)	European Application Nr.	11731076.3
(86)	European Filing Date	2011.04.18
(87)	The European Application's Publication Date	2013.02.20
(30)	Priority	2010.04.16, US, 325032 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
(73)	Proprietor	Leo Pharma A/S, Industriparken 55, 2750 Ballerup, DK-Danmark
(72)	Inventor	OGBOURNE, Steven, Martin, 24 Retreat Court, Bunya Queensland 4055, AU-Australia
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, DK-1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **ORTHORHOMBIC CRYSTALLINE INGENOL MEBUTATE**

(56) References
Cited:

WO-A1-2007/053912
WO-A1-2007/059584
WO-A1-2008/131491
MARCO J A ET AL: "Ingenane and lathyrane diterpenes from the latex of Euphorbia canariensis", PHYTOCHEMISTRY, PERGAMON PRESS, GB, vol. 45, no. 3, 1 June 1997 (1997-06-01), pages 563-570, XP004293164, ISSN: 0031-9422, DOI: 10.1016/S0031-9422(97)00018-6
OGBOURNE S M ET AL: "Proceedings of the First International Conference on PEP005", ANTI-CANCER DRUGS, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, US; NL, vol. 18, no. 3, 1 March 2007 (2007-03-01), pages 357-362, XP008124412, ISSN: 0959-4973, DOI: 10.1097/CAD.0B013E3280149EC5

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/>

1. Krystallinsk form av ingenolmebutat som er ortorombisk.

2. Det ortorombiske krystallinske ingenolmebutatet ifølge krav 1, som tilhører avstandsgruppen $P2_12_12_1$.

5

3. Det ortorombiske krystallinske ingenolmebutatet ifølge krav 1, videre karakterisert av et FTIR-ATR-spektrum som viser forsinkede totale reflektanstopper ved 3535, 2951, 1712, 1456, 1378, 1246, 1133, 1028 og/eller 956 cm^{-1} med $\pm 3\text{ cm}^{-1}$.

10

4. Det ortorombiske krystallinske ingenolmebutatet ifølge krav 1 som har en differensial skanningskalorimetrikurve som omfatter en hendelse med en start på $153 \pm 5\text{ }^\circ\text{C}$.

15

5. Det ortorombiske krystallinske ingenolmebutatet ifølge krav 1 som kan oppnås ved krystallisering av forbindelsen med formel 1 fra aceton, acetonitril, etanol, 2-propanol, heptan, metyltert-butyleter, monoglym, toluen, en blanding av aceton og heptan, en blanding av aceton og c-heksan, en blanding av aceton og i-oktan, en blanding av aceton og xylen, en blanding av acetonitril og vann, en blanding av etanol og vann, en blanding av 2-propanol og vann, en blanding av 2-propanol og heptan, en blanding av 1,4-dioksan og heptan, en blanding av 1,4-dioksan, dimetylsulfoksid og heptanorablanding av toluen og heptan.

20

6. Det ortorombiske krystallinske ingenolmebutatet ifølge krav 1, som har XRC-enkeltkrystallparametere som er tilveiebrakt i tabell 1:

Tabell 1. Krystallparametere	
Krystallsystem	Ortorombisk
Avstandsgruppe:	$P2_12_12_1$
Enhetscelledimensjoner;	$a = 7,1295(4)\text{ Å}$ $b = 7,7558(4)\text{ Å}$ $c = 41,375(2)\text{ Å}$
Volum;	$2287,9(2)\text{ Å}^3$
Molekyler per enhetscelle (Z)	4
Tetthet (beregnet)	$1,250\text{ mg/m}^3$

25

7. Det ortorombiske krystallinske ingenolmebutatet ifølge krav 1 som omfatter (a) atomer ved atomstillinger i forhold til opprinnelsen til enhetscellen som fremsatt i tabell 2:

Tabell 2:

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U_{eq}</i>	<i>S.o.f.</i>
C1	3825(5)	3707(5)	428(1)	38(1)	1
C2	5900(5)	3903(5)	425(1)	37(1)	1
C3	7212(5)	2727(5)	453(1)	33(1)	1
C4	9278(5)	3151(6)	417(1)	50(1)	1
C5	6793(5)	850(5)	497(1)	35(1)	1
C6	4864(6)	-1236(4)	772(1)	33(1)	1
C7	2887(6)	-1430(5)	656(1)	46(1)	1
C8	2444(8)	-1555(5)	302(1)	62(1)	1
C9	1694(6)	-1429(5)	902(1)	49(1)	1
C10	2614(5)	-1194(4)	1225(1)	32(1)	1
C11	4774(5)	-1556(4)	1144(1)	27(1)	1
C12A	213(9)	1111(9)	1274(1)	35(1)	0.539(2)
C13A	2274(10)	698(9)	1325(1)	35(1)	0.539(2)
C14A	2828(9)	1265(8)	1668(1)	35(1)	0.539(2)
C15A	1838(10)	382(9)	1957(1)	35(1)	0.539(2)
C16A	2919(10)	-191(9)	2256(2)	35(1)	0.539(2)
C17A	2113(10)	-1546(9)	2025(2)	35(1)	0.539(2)
C20A	1909(10)	-75(9)	2578(1)	35(1)	0.539(2)
C21A	4992(9)	65(9)	2283(1)	35(1)	0.539(2)
C18A	3229(5)	-2388(5)	1771(1)	35(1)	0.539(2)
C12B	1705(11)	2107(10)	1216(2)	35(1)	0.461(2)
C13B	2166(12)	586(9)	1441(2)	35(1)	0.461(2)
C14B	549(11)	552(11)	1702(2)	35(1)	0.461(2)
C15B	606(12)	-493(10)	2018(2)	35(1)	0.461(2)
C16B	2124(12)	-533(11)	2279(2)	35(1)	0.461(2)
C17B	1868(12)	-2096(11)	2067(2)	35(1)	0.461(2)
C20B	1363(12)	-759(11)	2623(2)	35(1)	0.461(2)
C21B	3804(11)	657(10)	2260(2)	35(1)	0.461(2)
C18B	3229(5)	-2388(5)	1771(1)	35(1)	0.461(2)
C19	1975(5)	-2445(4)	1474(1)	30(1)	1
C22	4360(5)	-3988(4)	1775(1)	30(1)	1
C23	5375(5)	-4415(4)	1518(1)	26(1)	1
C24	5371(5)	-3501(4)	1188(1)	28(1)	1
C25	6607(5)	-5983(4)	1526(1)	33(1)	1
O1	7605(3)	-262(4)	356(1)	66(1)	1
O2	5432(4)	550(3)	717(1)	30(1)	1
O3	6091(3)	-592(3)	1322(1)	28(1)	1
O4	587(3)	-3356(4)	1454(1)	41(1)	1
O5	7194(3)	-3705(3)	1045(1)	31(1)	1
O6	6344(4)	-7081(3)	1249(1)	38(1)	1

, eller (b) bindelengder

eller bindingsvinkler som fremsatt i tabell 3:

Tabell 3

C1–C2	1.488(5)	C15A–C17A	1.534(9)
C2–C3	1.311(5)	C16A–C21A	1.496(10)
C3–C5	1.497(5)	C16A–C20A	1.519(9)
C3–C4	1.516(5)	C16A–C17A	1.532(9)
C5–O1	1.191(5)	C17A–C18A	1.472(7)
C5–O2	1.350(4)	C18A–C22	1.480(5)
C6–O2	1.461(4)	C18A–C19	1.519(4)
C6–C7	1.496(6)	C12B–C13B	1.538(10)
C6–C11	1.560(4)	C13B–C14B	1.580(10)
C7–C9	1.327(6)	C14B–C15B	1.539(10)
C7–C8	1.502(5)	C15B–C16B	1.530(11)
C9–C10	1.502(5)	C15B–C17B	1.548(11)
C10–C19	1.487(5)	C16B–C17B	1.509(11)
C10–C13A	1.543(7)	C16B–C21B	1.514(11)
C10–C11	1.602(5)	C16B–C20B	1.533(10)
C10–C13B	1.675(8)	C19–O4	1.219(4)
C11–O3	1.409(4)	C22–C23	1.329(4)
C11–C24	1.578(5)	C23–C25	1.500(5)
C12A–C13A	1.519(10)	C23–C24	1.538(4)
C13A–C14A	1.539(8)	C24–O5	1.436(4)
C14A–C15A	1.547(9)	C25–O6	1.440(4)
C15A–C16A	1.524(9)		

C3-C2-C1	129.6(4)	C9-C10-C13B	119.5(4)
C2-C3-C5	123.0(3)	C11-C10-C13B	116.1(4)
C2-C3-C4	122.2(4)	O3-C11-C6	113.8(3)
C5-C3-C4	114.6(3)	O3-C11-C24	105.5(2)
O1-C5-O2	123.7(3)	C6-C11-C24	104.8(2)
O1-C5-C3	123.3(3)	O3-C11-C10	115.9(3)
O2-C5-C3	113.1(3)	C6-C11-C10	102.7(3)
O2-C6-C7	107.8(3)	C24-C11-C10	113.8(3)
O2-C6-C11	108.5(2)	C12A-C13A-C14A	108.4(5)
C7-C6-C11	105.2(3)	C12A-C13A-C10	108.4(5)
C9-C7-C6	110.9(3)	C14A-C13A-C10	118.6(5)
C9-C7-C8	127.9(4)	C13A-C14A-C15A	118.0(5)
C6-C7-C8	121.2(4)	C16A-C15A-C17A	60.1(4)
C7-C9-C10	113.9(3)	C16A-C15A-C14A	121.7(6)
C19-C10-C9	113.9(3)	C17A-C15A-C14A	121.0(6)
C19-C10-C13A	112.8(3)	C21A-C16A-C20A	113.2(5)
C9-C10-C13A	106.6(3)	C21A-C16A-C15A	121.5(6)
C19-C10-C11	109.0(3)	C20A-C16A-C15A	117.1(6)
C9-C10-C11	102.1(3)	C21A-C16A-C17A	120.6(6)
C13A-C10-C11	112.0(4)	C20A-C16A-C17A	114.2(6)
C19-C10-C13B	96.3(3)	C15A-C16A-C17A	60.3(4)
C18A-C17A-C16A	123.2(6)	C17B-C16B-C20B	114.0(7)
C18A-C17A-C15A	111.8(5)	C21B-C16B-C20B	113.6(6)
C16A-C17A-C15A	59.6(4)	C15B-C16B-C20B	114.1(7)
C17A-C18A-C22	131.2(4)	C16B-C17B-C15B	60.0(5)
C17A-C18A-C19	105.7(4)	O4-C19-C10	125.3(3)
C22-C18A-C19	107.8(3)	O4-C19-C18A	123.5(3)
C12B-C13B-C14B	105.7(6)	C10-C19-C18A	111.2(3)
C12B-C13B-C10	110.5(5)	C23-C22-C18A	119.8(3)
C14B-C13B-C10	119.3(6)	C22-C23-C25	120.2(3)
C15B-C14B-C13B	124.7(7)	C22-C23-C24	126.5(3)
C16B-C15B-C14B	129.0(7)	C25-C23-C24	113.2(3)
C16B-C15B-C17B	58.7(5)	O5-C24-C23	108.2(3)
C14B-C15B-C17B	123.3(6)	O5-C24-C11	107.6(3)
C17B-C16B-C21B	123.6(7)	C23-C24-C11	123.0(3)
C17B-C16B-C15B	61.2(5)	O6-C25-C23	112.7(3)
C21B-C16B-C15B	120.6(6)	C5-O2-C6	117.9(3)

8. Ortorombisk krystallinsk ingenolmebutat ifølge krav 1 som har en renhet på minst 99,5 %.
- 5 9. Det ortorombiske krystallinske ingenolmebutatet ifølge krav 8, hvori renheten er minst 99,7 %.
10. Det ortorombiske krystallinske ingenolmebutatet ifølge krav 8, hvori renheten er minst 99,9 %.
- 10 11. Ortorombisk krystallinsk ingenolmebutat ifølge ett av kravene 1-10, for anvendelse som et medikament.
12. Ortorombisk krystallinsk ingenolmebutat ifølge ett av kravene 1-10, for anvendelse ved behandling av kreft eller annen tilstand som involverer neoplastiske celler.
- 15 13. Ortorombisk krystallinsk ingenolmebutat ifølge ett av kravene 1-10, for anvendelse ved behandling av solkeratose eller aktinisk keratose.
- 20 14. Ortorombisk krystallinsk ingenolmebutat ifølge ett av kravene 1-10, for anvendelse ved behandling av kreft hvori kreften er hudkreft, melanom, ondartet melanom, merkelcellekarsinom, skvamøst cellekarsinom, basalcellekarsinom eller overfladisk basalkarsinom.
- 25 15. Ortorombisk krystallinsk ingenolmebutat ifølge ett av kravene 1-10, for anvendelse ved behandling av kreft.
16. Farmasøytisk sammensetning som omfatter krystallinsk ingenolmebutat ifølge ett av kravene 1-10, og én eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller vehikler.
- 30 17. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 16, som er egnet for topisk administrering.
18. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning som omfatter ortorombisk krystallinsk ingenolmebutat ifølge krav 1, idet fremgangsmåten omfatter å kombinere ortorombisk krystallinsk ingenolmebutat med en farmasøytisk akseptabel bærer eller vehikkel.
- 35 19. Prosess for fremstilling av ortorombisk krystallinsk ingenolmebutat ifølge krav 1, som

omfatter (a) å løse opp en mengde av ingenolmebutat i et løsningsmiddel eller løsningsmiddelblanding, (b) eventuelt å tilsette vann, (c) å avkjøle løsningen til en temperatur ved hvilken omtrent hele mengden av ingenolmebutat ikke lenger er løselig i løsningen, og (d) å isolere ved filtrering eventuelle ingenolmebutatkrystaller som dannes.

5

20. Prosessen ifølge krav 19, hvori løsningsmidlet er valgt fra C₁-C₆ lineære eller forgrenede alkylalkoholer så som etanol og C₂-C₆ lineære eller forgrenede alkylnitriler så som acetonitril.

21. Det ortorombiske krystallinske ingenolmebutatet ifølge krav 1, som er stangform.

10

22. Det ortorombiske krystallinske ingenolmebutatet ifølge krav 21, hvori stangformen har en størrelse på 0,3 mm x 0,05 mm x 0,05 mm.

15

23. Farmasøytisk sammensetning for topisk påføring på et behandlingsområde av et individ for å levere topisk en effektiv mengde av et ortorombisk krystallinsk ingenolmebutat for å behandle en hudforstyrrelse i behandlingsområdet, idet den farmasøytiske sammensetningen omfatter en effektiv mengde av et ortorombisk krystallinsk ingenolmebutat Ifølge krav 1 og en farmasøytisk akseptabel vehikkel.

20

24. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 23, hvori den farmasøytiske sammensetningen er en gel.

25. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 23, hvori den farmasøytiske sammensetningen er en krem.

25

26. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 23, hvori den farmasøytiske sammensetningen er en salve.

27. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 23, hvori den farmasøytiske sammensetningen er en suspensjon.

30

28. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 23, hvori den farmasøytiske sammensetningen er en lotion.

35

29. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 23, hvori den farmasøytiske

sammensetningen er en salve.

30. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 23, hvori den farmasøytiske sammensetningen er en balm.

5

31. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge ett av kravene 23-30, hvori hudforstyrrelsen er aktinisk keratose.

10

32. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge ett av kravene 23-30, hvori hudforstyrrelsen er en vorte valgt fra en gruppe av vorter som består av vanlige vorter, genitalvorter og peri-anal vorter.

33. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge ett av kravene 23-30, hvori hudforstyrrelsen er overfladisk basalcellekarsinom.

15