



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3104844 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/20 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.05.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.02.12
(86)	European Application Nr.	15710913.3
(86)	European Filing Date	2015.02.13
(87)	The European Application's Publication Date	2016.12.21
(30)	Priority	2014.02.14, HU, P1400075
(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	Nangenex Inc., Madarász Viktor utca 47-49, 1138 Budapest, Ungarn
(72)	Inventor	ANGI, Erzsébet Réka, Zsíroshegyi út 11., 2094 Nagykovácsi, Ungarn SOLYMOSI, Tamás, Tahi u. 46/B, 1139 Budapest, Ungarn KÁRPÁTI, Richard Balázs, Sárberki Ltp. 225. 2/9., 2800 Tatabánya, Ungarn FENYVESI, Zsófia, Szent László út 101-103 A lph 3/74, 1131 Budapest, Ungarn ÖTVÖS, Zsolt, Gr. Apponyi Albert u. 14/B, 6640 Csongrád, Ungarn MOLNÁR, László, Gábor Áron u. 30., 2051 Biatorbágy, Ungarn GLAVINAS, Hristos, Római krt. 16., 6721 Szeged, Ungarn FILIPCSEI, Genovéva, Búbáj utca 10/B, 2151 Fót, Ungarn FERENCZI, Katalin, Hársfa u. 23. 1/13, 1074 Budapest, Ungarn HELTOVICS, Gábor, Bíró u. 12., 1122 Budapest, Ungarn

(54)	Title	COMPLEXES OF SIROLIMUS AND ITS DERIVATIVES, PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM
(56)	References Cited:	EP-A1- 1 759 724 WO-A1-2006/094507 US-A1- 2013 039 951 EP-A1- 1 952 807 US-A1- 2013 150 397

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. Stabilt kompleks omfattende a) som aktiv forbindelse valgt fra gruppen av Sirolimus eller salter derav; b) polyvinylpyrrolidon som et kompleksdannende middel;
5 c) natriumlaurylsulfat som en farmasøytisk akseptabel eksipiens, hvor nevnte kompleks blir tilveiebragt ved kontinuerlig strømningsblandingsprosess og har en partikkelstørrelse i intervallet mellom 50 nm og 600 nm, fortrinnsvis 50 nm og 200 nm.
2. Kompleks ifølge krav 1, hvor nevnte kompleks videre omfatter ett eller flere
10 ytterligere aktive midler, fortrinnsvis er det ytterligere aktive middelet valgt fra gruppen av midler som er nyttige for profylakse av organavstøtning hos pasienter som får nyretransplantasjoner, for behandling av psoriasis, ansiktsangiofibromer assosiert med tuberøs sklerose, fibrofollikulomaer funnet i Birt-Hogg-Dubé syndrom, kronisk erosiv oral lichen planus, kutant T-celle lymfom i tidlig stadium, autoimmun aktiv
15 anterior uveitt, tørt øye-syndrom, aldersrelatert makuladegenerasjon, diabetisk makulødem, ikke-infeksiøs uveitt, telangiectasi, inflammatoriske hudsykdommer (dermatitt, inkludert psoriasis og lichen ruber planus), Pachyonychia congenita og for undertrykkelse av angiogeneseveier.
- 20 3. Stabilt kompleks ifølge krav 1 til 2, hvor nevnte kompleks blir tilveiebragt ved kontinuerlig strømningsblandingsprosess i et mikrofluidisk strømningsinstrument.
4. Kompleks ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, omfattende et kompleksdannende middel som er en polyvinylpyrrolidon og en farmasøytisk akseptabel
25 eksipiens som er natriumlaurylsulfat, i en total mengde fra ca. 1,0 vekt% til ca. 95,0 vekt% basert på totalvekten av komplekset.
5. Fremgangsmåte for fremstilling av komplekset ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, omfattende trinnene til kontinuerlig strømningsblanding av en løsning
30 av Sirolimus eller salt derav og polyvinylpyrrolidon som et kompleksdannende middel i et farmasøytisk akseptabelt løsningsmiddel med en vandig løsning som et antisolvent inneholdende natriumlaurylsulfat.
6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor nevnte prosess blir utført i et kontinuerlig
35 strømningsinstrument, fortrinnsvis i mikrofluidisk instrument.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 5 til 6, hvor nevnte farmasøytisk akseptable løsningsmiddel er valgt fra gruppen metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, aceton, acetonitril, dimetylsulfoksid, tetrahydrofuran, og kombinasjoner derav, fortrinnsvis er løsningsmiddelet metanol.

5

8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 7, hvor løsningsmiddelet og det vandige løsningsmiddelet er blandbare med hverandre og det vandige løsningsmiddelet omfatter 0,1 til 99,9 vekt% av den endelige løsningen.

10

9. Farmasøytisk sammensetning omfattende komplekset ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer.

15

10. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9, hvor nevnte sammensetning er egnet for oral, pulmonal, rektal, tykktarms-, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, okulær, otisk, lokal, bukkal, nasal, eller topisk administrasjon, fortrinnsvis er sammensetningen egnet for oral og topisk administrasjon.

20

11. Kompleks ifølge et av kravene 1 til 4 for anvendelse i profylakse for organavstøtning hos pasienter som får nyretransplantasjoner, i behandling av psoriasis, ansiktsangiofibromer assosiert med tuberøs sklerose, fibrofollikulomaer funnet i Birt-Hogg-Dubé syndrom, kronisk erosiv oral lichen planus, kutant T-celle lymfom i tidlig stadium, autoimmun aktiv anterior uveitt, tørt øye-syndrom, aldersrelatert makuladegenerasjon, diabetisk makulaødem, ikke-infeksiøs uveitt, telangiektasi, inflammatoriske hudsykdommer (dermatitt, inkludert psoriasis og lichen ruber planus), Pachyonychia congenita og i undertrykkelsen av angiogeneseveier.

25

12. Stabilt kompleks omfattende

a) 10 - 40 vekt% Sirolimus eller salt derav;

b) 20 - 80 vekt% polyvinylpyrrolidon; og

30

c) 5 - 50 vekt% natriumlaurylsulfat

hvor nevnte kompleks har en kontrollert partikkelstørrelse i intervallet mellom 50 nm og 600 nm, fortrinnsvis er partikkelstørrelsen mellom 50 nm og 200 nm; og hvor nevnte kompleks blir tilveiebragt ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 8.