



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3600435 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 47/10 (2017.01)

A61K 31/727 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

A61K 31/375 (2006.01)

A61K 38/38 (2006.01)

A61K 31/711 (2006.01)

A61K 38/48 (2006.01)

A61K 31/721 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.04.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.03.20
(86)	European Application Nr.	18714474.6
(86)	European Filing Date	2018.03.23
(87)	The European Application's Publication Date	2020.02.05
(30)	Priority	2017.03.23, EP, 17162568
(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	Lipid Systems sp. z.o.o., Ul. Krzemieniecka 48C, 54-613 Wroclaw, Polen
(72)	Inventor	PRZYBYLO, Magdalena, ul. Gorlicka 88/11, 51-314 Wroclaw, Polen LANGNER, Marek, ul. Gorlicka 65/3, 51-314 Wroclaw, Polen BOROWIK, Tomasz, ul. Kasztelanska 20A/4, 30-116 Krakow, Polen
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **HIGH-EFFICIENCY ENCAPSULATION OF HYDROPHILIC COMPOUNDS IN UNILAMELLAR LIPOSOMES**

(56) References Cited:

WO-A1-89/00812

ZHAO YING-ZHENG ET AL: "Using PG-Liposome-Based System to Enhance Puerarin Liver-Targeted Therapy for Alcohol-Induced Liver Disease", AAPS PHARMSCITECH, SPRINGER US, NEW YORK, vol. 17, no. 6, 11 January 2016 (2016-01-11), pages 1376-1382, XP036101567, DOI: 10.1208/S12249-015-0427-5 [retrieved on 2016-01-11]

MANCA MARIA LETIZIA ET AL: "Glycosomes: A new tool for effective dermal and transdermal drug delivery", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol. 455, no. 1, 1 August 2013 (2013-08-01), pages 66-74, XP028699760, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2013.07.060

RIHAM M ELMOSLEMANY ET AL: "Propylene Glycol Liposomes as a Topical Delivery System for Miconazole Nitrate: Comparison with Conventional Liposomes", AAPS PHARMSCITECH, SPRINGER NEW YORK LLC, US, vol. 13, no. 2, 8 May 2012 (2012-05-08), pages 723-731, XP035064303, ISSN: 1530-9932, DOI: 10.1208/S12249-012-9783-6

MANCONI M ET AL: "Development and characterization of liposomes containing glycols as carriers for diclofenac", COLLOIDS AND SURFACES A: PHYSIOCHEMICAL AND ENGINEERING ASPECTS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 342, no. 1-3, 15 June 2009 (2009-06-15), pages 53-58, XP026127668, ISSN: 0927-7757, DOI: 10.1016/J.COLSURFA.2009.04.006 [retrieved on 2009-04-10]

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. Unilamellært liposom (UL) med ett lipiddobbeltlag som omslutter et hydrofilt rom, hvori UL-et omfatter:

(i) minst én hydrofob forbindelse som danner lipiddobbeltlaget, hvori den minst ene hydrofobe forbindelsen er valgt fra fosfolipider og sfingolipider, og

(ii) propylenglykol eller glyserin,

hvori det hydrofile rommet omfatter minst én hydrofil forbindelse oppløst i et hydrofilt løsningsmiddel,

hvori den hydrofile forbindelsen har en negativ log P-verdi, hvori P er oktanol-vannfordelingskoeffisienten,

hvori konsentrasjonen av den hydrofile forbindelsen i det hydrofile løsningsmidlet er minst 80 % av metningskonsentrasjonen til den hydrofile forbindelsen i det hydrofile løsningsmidlet ved 20 °C og 101 kPa,

hvori vektforholdet til den minst ene hydrofobe forbindelsen som danner lipiddobbeltlaget er i området på

(i) fra 2:1 til 1:1 i forhold til propylenglykol eller glyserin, og/eller

(ii) fra 100:1 til 1:3, fra 50:1 til 1:2, eller fra 25:1 til 1:1 i forhold til den minst ene hydrofile forbindelsen,

og hvori UL-et omfatter den minst ene hydrofobe forbindelsen i en mengde fra 15 til 40 vekt-%, fra 16 til 39 vekt-%, fra 17 til 38 vekt-%, fra 18 til 37 vekt-%, fra 19 til 35 vekt-%, fra 20 til 30 vekt-%, fra 21 til 25 vekt-%, eller fra 22 til 24 vekt-% av UL-et, og fortrinnsvis fra 20 til 40 vekt-% av UL-et.

2. UL-et ifølge krav 1, hvori den minst ene hydrofobe forbindelsen er et fosfolipid.

3. UL-et ifølge krav 1, hvori den minst ene hydrofobe forbindelsen er fosfatidylkolin.

4. UL-et ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori UL-et omfatter propylenglykol og hvori vektforholdet mellom den minst ene hydrofobe forbindelsen og propylenglykol er 2:1 til 1:1.

5. UL-et ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den minst ene hydrofile forbindelsen er valgt fra gruppen som består av:

(i) hydrofile substanser med lav molekylvekt som har en molekylvekt på fra 100 Da til 1500 Da, fra 200 Da til 1400 Da, fra 300 Da til 1200 Da, eller fra 500 Da til 1000 Da; og

(ii) hydrofile makromolekyler som har et molekylvektsområde på fra 1500 Da til 300 kDa, fra 2 kDa til 280 kDa, fra 5 kDa til 250 kDa, fra 10 kDa til 200 kDa eller fra 50 kDa til 200 kDa.

5

6. UL-et ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den minst ene hydrofile forbindelsen er valgt fra gruppen som består av ioner, proteiner, peptider, karbohydrater, naturlige og syntetiske polymerer, nukleinsyrer, nukleinsyrederivater og kombinasjoner derav.

10

7. UL-et ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori metningskonsentrasjonen av den hydrofile forbindelsen i det hydrofile løsningsmidlet er i området fra 1 g til 500 g per 1000 ml hydrofilt løsningsmiddel, fortrinnsvis i området på 10 g til 200 g.

15

8. UL-et ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det hydrofile løsningsmidlet er valgt fra gruppen som består av vann, vandig buffer, vandig saltløsning, vandig mono- eller disakkaridløsning og kombinasjoner derav.

20

9. Flytende sammensetning omfattende minst ett UL ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, eventuelt videre omfattende minst ett hjelpestoff, fortrinnsvis hvori hjelpestoffet er valgt fra gruppen som består av: buffermidler, osmotisk aktive midler, konserveringsmidler, antioksidanter, smaksstoffer, aromatiske midler og kombinasjoner derav; fortrinnsvis hvori de osmotiske midlene er valgt fra enverdige salter eller sukkerer, mer foretrukket fra natriumklorid og sukrose.

25

10. Den flytende sammensetningen ifølge krav 9, hvori sammensetningen har minst én av de følgende egenskapene:

(i) en pH innenfor området på fra 5,0 til 7,5, fra 6,0 til 7,4 eller fra 7,0 til 7,2;

30

(ii) en osmolaritet i området på fra 30 mOsm til 400 mOsm, fra 40 mOsm til 300 mOsm, eller fra 50 mOsm til 200 mOsm;

(iii) et totalt molforhold mellom de hydrofile forbindelsene og de hydrofobe forbindelsene på mellom 10^{-5} og 1;

fortrinnsvis hvori sammensetningen er en vandig sammensetning.

11. Fremgangsmåte for innkapsling av hydrofile forbindelser i UL-er, fremgangsmåten omfattende de følgende trinnene:

(a) å tilveiebringe en lipidløsning omfattende minst én hydrofob forbindelse valgt fra fosfolipider og sfingolipider, fortrinnsvis fosfatidylkolin, og mer foretrukket rensset soyabønnefosfatidylkolin og en flerverdig alkohol valgt fra propylenglykol og glyserin;

(b) å tilveiebringe en vandig fase omfattende minst én hydrofil forbindelse, og eventuelt justere pH-en til den vandige fasen, fortrinnsvis til en pH innenfor området på fra 5,0 til 7,5, fra 6,0 til 7,4 eller fra 7,0 til 7,2;

(c) å fremstille en hydratisert lipidløsning ved å blande lipidløsningen i (a) med den vandige fasen i (b); hvori konsentrasjonen av den hydrofobe forbindelsen er fra 15 til 40 vekt-% av den hydratiserte lipidløsningen og hvori konsentrasjonen av den flerverdige alkoholen er fra 5 til 30 vekt-% av den hydratiserte lipidløsningen; og

(d) å ekstrudere den hydratiserte lipidløsningen i (c) ved en temperatur på mindre enn 80 °C, hvori den minst ene hydrofobe forbindelsen danner en homogen populasjon av UL-er, hvori UL-ene omfatter mer enn 50 % av det totale volumet av den vandige fasen; og

(e) eventuelt fjerne den flerverdige alkoholen valgt fra propylenglykol og glyserin fra den ekstruderte hydratiserte lipidløsningen som er et resultat av trinn (d), fortrinnsvis hvori den flerverdige alkoholen fjernes fra den ekstruderte hydratiserte lipidløsningen ved ultrafiltrering.

12. Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvori den minst ene hydrofile forbindelsen er innkapslet i UL-ene med en innkapslingseffektivitet valgt fra minst 50 %, minst 55 %, minst 60 %, minst 65 %, minst 70 %, minst 75 %, minst 80 %, minst 85 %, minst 90 %, minst 95 %, minst 98 %; eller minst 99 %.

13. Unilamellært liposom (UL) fremstilt av fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 12.

14. UL-et ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 eller 13, eller sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 9 eller 10, for anvendelse i terapi eller for anvendelse som et medikament.

15. Ikke-terapeutisk anvendelse av UL-et ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 eller 13, eller sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 9 eller 10 som et kosmetisk produkt, et mattilsetningsmiddel eller et desinfeksjonsmiddel.