



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3735226 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.11.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.08.10
(86)	European Application Nr.	18834263.8
(86)	European Filing Date	2018.12.21
(87)	The European Application's Publication Date	2020.11.11
(30)	Priority	2018.01.02, US, 201862612893 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
	Designated Extension States:	BA; ME
	Designated Validation States:	MA; MD; TN
(73)	Proprietor	Scynexis, Inc., 1 Evertrust Plaza, 13th Floor, Jersey City, NJ 07302, USA
(72)	Inventor	MOTHERAM, Rajeshwar, 17 Summerfield Blvd., Dayton, New Jersey 08810, USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	INJECTABLE COMPOSITIONS OF TRITERPENOID ANTIFUNGALS ENCAPSULATED IN LIPOSOMES
(56)	References Cited:	STEPHEN A. WRING ET AL: "Preclinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Target of SCY-078, a First-in-Class Orally Active Antifungal Glucan Synthesis Inhibitor, in Murine Models of Disseminated Candidiasis", ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 61, no. 4, 30 January 2017 (2017-01-30), XP55518287, US ISSN: 0066-4804, DOI: 10.1128/AAC.02068-16

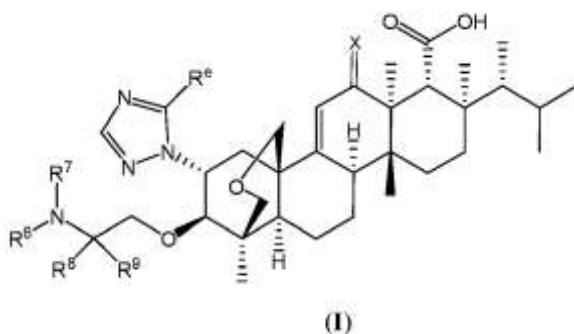
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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. Injiserbar sammensetning omfattende:

en vandig fase; og

én eller flere unilamellære vesikler som hver omfatter fosfolipid og kolesterol, og som hver innkapsler en forbindelse av formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav:



hvor:

X er O eller H, H;

R^e er C(O)NR^fR^g eller en 6-leddet ringheteroarylgruppe som inneholder 1 eller 2 nitrogenatomer hvor heteroarylgruppen eventuelt er monosubstituert på et ringkarbon med fluor eller klor eller på et ringnitrogen med oksygen;

R^f, R^g, R⁶ og R⁷ er hver uavhengig hydrogen eller C₁-C₃alkyl;

R⁸ er C₁-C₄alkyl, C₃-C₄sykloalkyl eller C₄-C₅sykloalkyl-alkyl;

R⁹ er metyl eller etyl; og

R⁸ og R⁹ tas eventuelt sammen for å danne en 6-leddet mettet ring som inneholder 1 oksygenatom,

hvor den ene eller flere unilamellære vesiklene er hydrert i den vandige fasen.

2. Den injiserbare sammensetningen ifølge krav 1, hvor konsentrasjonen av den innkapslede forbindelsen av formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav i den injiserbare sammensetningen er fra ca. 0,01 til ca. 50 mg/ml.

3. Den injiserbare sammensetningen ifølge krav 1, hvor:

(a) den vandige fasen omfatter sukker, eventuelt hvor sukkeret er valgt fra monosakkarider, disakkarider og kombinasjoner derav, eventuelt hvor sukkeret er valgt fra sukrose, trehalose, laktose, glukose, fruktose og galaktose, og kombinasjoner derav; og/eller

(b) pH-en i den vandige fasen er i området på fra ca. 5,0 til ca. 7,0.

4. Den injiserbare sammensetningen ifølge krav 1, hvori den ene eller flere unilamellære vesiklene omfatter:

- (a) fosfatidylkolin, fosfatidinsyre, fosfatidylserin, fosfatidyletanolamin, fosfatidylglyserol eller kombinasjoner derav; eller
- (b) fosfatidylkolin og fosfatidylglyserol, eventuelt hvori:
 - (i) fosfatidylkolinet er valgt fra dipalmitoylfosfatidylkolin, distearoylfosfatidylkolin, eggfosfatidylkolin, soyafosfatidylkolin, dilauroylfosfatidylkolin og dimyristoylfosfatidylkolin; og/eller
 - (ii) fosfatidylglyserolet er valgt fra dipalmitoylfosfatidylglyserol, distearoylfosfatidylglyserol, dilauroylfosfatidylglyserol og dimyristoylfosfatidylglyserol.

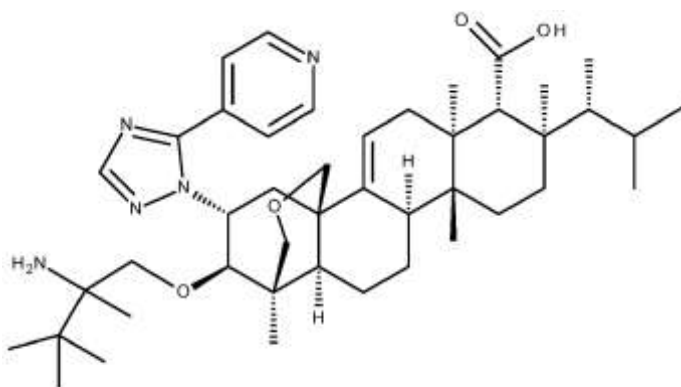
5. Den injiserbare sammensetningen ifølge krav 1, hvori forbindelsen av formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav er til stede i vesiklene i en mengde på ca. 5 til ca. 12 molprosent, fosfolipidet er til stede i vesiklene i en mengde på ca. 50 til ca. 80 molprosent, og kolesterolet er til stede i vesiklene i en mengde på ca. 10 til ca. 30 molprosent.

6. Den injiserbare sammensetningen ifølge krav 1, hvori fosfolipidet omfatter fosfatidylglyserol og fosfatidylkolin, og molforholdet mellom: forbindelsen av formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav, til fosfatidylglyserolet, til fosfatidylkolinet, til kolesterolet, er 1 : 2 : 5 : 2,5.

7. Den injiserbare sammensetningen ifølge krav 1, hvori den gjennomsnittlige partikkelstørrelsen til den ene eller flere unilamellære vesiklene er mindre enn ca. 150 nm, eventuelt mindre enn ca. 100 nm, eventuelt fra ca. 70 til ca. 80 nm.

8. Den injiserbare sammensetningen ifølge krav 1, omfattende:

- en vandig fase; og
- én eller flere unilamellære vesikler som hver omfatter fosfolipid og kolesterol, og som hver innkapsler en forbindelse av formel (II) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav:



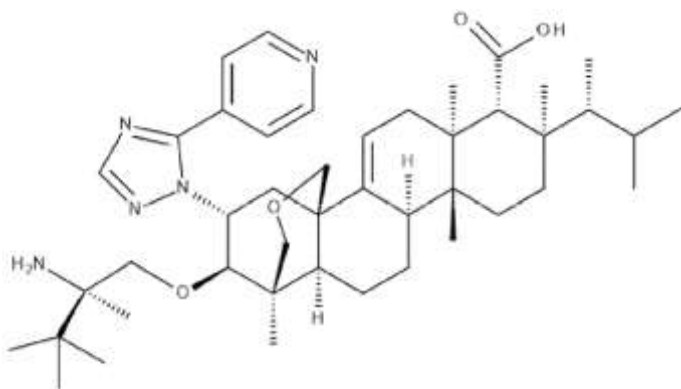
(II)

som er (1*S*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*,14*R*,15*R*)-15-[[2-amino-2,3,3-trimetylbutyl]oksy]-8-[(1*R*)-1,2-dimetylpropyl]-14-[5-(4-pyridinyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-1,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*, 10*b*,11,12,12*a*-dodekahydro-1,6*a*,8,10*a*-tetrametyl-4*H*-1,4*a*-propano-2*H*-fenantro[1,2-*c*]pyran-7-karboksylsyre, hvori konsentrasjonen av den innkapslede forbindelsen av formel (II) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav i den injiserbare sammensetningen er fra ca. 0,01 til ca. 50 mg/ml, hvori fosfolipidet omfatter fosfatidylglyserol og fosfatidylkolin, hvori molforholdet mellom: forbindelsen av formel (II) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav, til fosfatidylglyserolet, til fosfatidylkolinet, til kolesterolet, er 1 : 2 : 5 : 2,5, hvori den vandige fasen omfatter sukker og har en pH på fra ca. 5,0 til ca. 7,0, og hvori den ene eller flere unilamellære vesiklene er hydrert i den vandige fasen.

9. Den injiserbare sammensetningen ifølge krav 1, omfattende:

en vandig fase; og

én eller flere unilamellære vesikler som hver omfatter fosfolipid og kolesterol, og som hver innkapsler en forbindelse av formel (IIa) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav:



(IIa)

som er (1*S*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*,14*R*,15*R*)-15-[[[(2*R*)-2-amino-2,3,3-trimetylbutyl]oksy]-8-[(1*R*)-1,2-dimetylpropyl]-14-[5-(4-pyridinyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-1,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-dodekahydro-1,6*a*,8,10*a*-tetrametyl-4*H*-1,4*a*-propano-2*H*-fenantro[1,2-*c*]pyran-7-karboksytsyre, hvori den ene eller flere unilamellære vesiklene er hydrert i den vandige fasen.

10. Den injiserbare sammensetningen ifølge krav 9, hvori den ene eller flere unilamellære vesiklene innkapsler forbindelsen av formel (IIa).

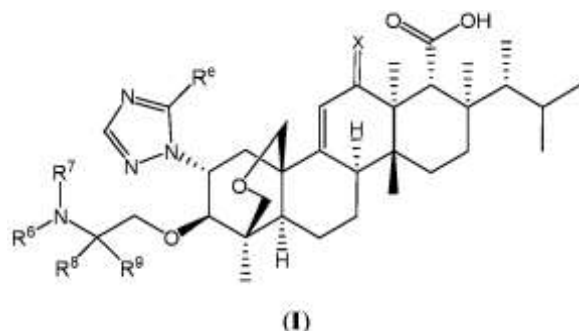
11. Den injiserbare sammensetningen ifølge kravene 1, 8 eller 9, hvori den ene eller flere unilamellære vesiklene innkapsler et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen av formel (I), formel (II) eller formel (IIa), eventuelt hvori den ene eller flere unilamellære vesiklene innkapsler sitratsaltet av forbindelsen av formel (I), formel (II) eller formel (IIa).

12. Den injiserbare sammensetningen ifølge kravene 1, 8 eller 9, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en soppinfeksjon i et individ med behov derav, fremgangsmåten omfattende intravenøs administrering av den injiserbare sammensetningen, eventuelt hvori individet er et menneske.

13. Den injiserbare sammensetningen for anvendelse ifølge krav 12, hvori soppinfeksjonen er:

- (a) forårsaket av *Candida* spp; eller
- (b) forårsaket av *Aspergillus* spp; eller
- (c) er candidemia; eller
- (d) er invasiv aspergillose.

14. Fremgangsmåte for fremstilling av en injiserbar sammensetning omfattende én eller flere unilamellære vesikler som hver innkapsler en forbindelse av formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav



hvori:

X er O eller H, H;

R^e er $C(O)NR^fR^g$ eller en 6-leddet ringheteroarylgruppe som inneholder 1 eller 2 nitrogenatomer hvori heteroarylgruppen eventuelt er monosubstituert på et ringkarbon med fluor eller klor eller på et ringnitrogen med oksygen;

R^f , R^g , R^6 og R^7 er hver uavhengig hydrogen eller C_1 - C_3 alkyl;

R^8 er C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_4 sykloalkyl eller C_4 - C_5 sykloalkyl-alkyl;

R^9 er metyl eller etyl; og

R^8 og R^9 tas eventuelt sammen for å danne en 6-leddet mettet ring som inneholder 1 oksygenatom,

fremgangsmåten omfattende:

- a) å løse opp fosfolipid og kolesterol i en alifatisk alkohol som har ett til fem karbonatomer for å danne en første løsning;
- b) å løse opp forbindelsen av formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav i den første løsningen for å danne en andre løsning;
- c) å blande den andre løsningen;
- d) å fordampe løsningsmidlet fra den andre løsningen for å fremstille en fosfolipid-kolesteroldispersjon som inneholder forbindelsen av formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav;
- e) å hydratisere fosfolipid-kolesteroldispersjonen som inneholder forbindelsen av formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav med en sukkerløsning for å fremstille en hydratisert suspensjon; og
- f) å danne, fra den hydratiserte suspensjonen, én eller flere unilamellære vesikler som hver omfatter fosfolipid og kolesterol og som innkapsler forbindelsen av formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav.

15. Fremgangsmåten ifølge krav 14, hvori:

- (a) den alifatiske alkoholen er valgt fra metanol eller etanol; og/eller
- (b) sukkerløsningen omfatter sukker valgt fra monosakkarider, disakkarider og kombinasjoner derav, eventuelt hvori sukkeret er valgt fra sukrose, trehalose, laktose, glukose, fruktose og galaktose, og kombinasjoner derav.

16. Fremgangsmåten ifølge krav 14, hvori ca. 90 % eller mer av mengden av forbindelsen av formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav til stede under trinn (b) innkapsles under trinn (f) i den ene eller flere unilamellære vesiklene, eventuelt hvori ca. 95 % eller mer av mengden av forbindelsen av formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav til stede under trinn (b) innkapsles under trinn (f) i den ene eller flere unilamellære vesiklene.

17. Fremgangsmåten ifølge krav 14, hvori forbindelsen av formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav er til stede i vesiklene i en mengde på fra ca. 5 til ca. 12 molprosent.

18. Fremgangsmåten ifølge krav 14, hvori fosfolipidet omfatter fosfatidylglyserol og fosfatidylkolin, og hvori molforholdet mellom: forbindelsen av formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav, til fosfatidylglyserolet, til fosfatidylkolinet, til kolesterolet, er 1 : 2 : 5 : 2,5.

19. Fremgangsmåten ifølge krav 14, hvori:

- (a) under trinn (f) anvendes sonikering, mikrofluidisk blanding, homogenisering eller en kombinasjon derav for å danne de ene eller flere unilamellære vesiklene; og/eller
- (b) fremgangsmåten også omfatter sterilisering av den ene eller flere unilamellære vesiklene fremstilt i trinn (f); og/eller
- (c) fremgangsmåten også omfatter lyofilisering av den ene eller flere unilamellære vesiklene fremstilt i trinn (f).

20. Fremgangsmåten ifølge krav 14, hvori den gjennomsnittlige partikkelstørrelsen til den ene eller flere unilamellære vesiklene er mindre enn ca. 150 nm, eventuelt mindre enn ca. 100 nm, eventuelt fra ca. 70 til ca. 80 nm.