



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2435023 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.11.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.07.06
(86)	European Application Nr.	10721258.1
(86)	European Filing Date	2010.05.28
(87)	The European Application's Publication Date	2012.04.04
(30)	Priority	2009.05.29, US, 182565 P 2009.11.04, US, 258172 P 2010.03.01, US, 309365 P 2010.05.17, US, 345536 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 SE SI SK SM TR
(73)	Proprietor	Pearl Therapeutics, Inc., 200 Saginaw Drive, Redwood City, CA 94063, US-USA
(72)	Inventor	VEHRING, Reinhard, 200 Saginaw Drive, Redwood City, California 94063, US-USA HARTMAN, Michael Steven, 3820 Park Blvd. Apt. 23, Palo Alto, California 94306, US-USA SMITH, Adrian Edward, 2 Wilmington Acres Court, Emerald Hills, California 94062, US-USA JOSHI, Vidya B., 812 Seal Pointe Drive, Redwood City, California 94065, US-USA DWIVEDI, Sarvajna Kumar, 409 Whisper Lane, Redwood City, California 94065, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS FOR PULMONARY DELIVERY OF LONG-ACTING MUSCARINIC ANTAGONISTS AND LONG-ACTING BETA 2 ADRENERGIC RECEPTOR AGONISTS AND ASSOCIATED METHODS AND SYSTEMS
(56)	References Cited:	EP-A1- 1 894 568 WO-A1-96/19198 WO-A1-02/078671

WO-A1-2008/014161

WO-A1-2010/097188

WO-A2-2004/014293

WO-A2-2007/095041

DE-A1- 10 214 264

US-A1- 2003 114 428

JAMES J ET AL: "The surface characterisation and comparison of two potential sub-micron, sugar bulking excipients for use in low-dose, suspension formulations in metered dose inhalers", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 361, no. 1-2, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 209-221, XP023316079, ISSN: 0378-5173, DOI: DOI:10.1016/J.IJPHARM.2008.05.032 [retrieved on 2008-06-04]

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/>

P A T E N T K R A V

1. Farmasøytisk preparat som kan avleveres fra en oppmålt dose inhalator, som
5 omfatter;
et suspensjonsmedium som omfatter et farmasøytisk akseptabelt drivmiddel;
en flerhet av partikler av aktivt middel som omfatter et aktivt middel valgt fra
glykopyrrolat og formoterol og hvilke som helst farmasøytisk akseptable salter, estere,
enantiomerer, blandinger av enantiomerer eller solvater derav; og
10 en flerhet av respirerbare suspensjonspartikler som er perforerte mikrostrukturer som
omfatter DSPC (1,2-disteroyl-sn-glycero-3-fosfokolin) og kalsiumklorid, og hvor
flerheten av aktivt middel partikler samlokaliserer med flerheten av
suspensjonspartikler i suspensjonsmediet for å danne en felles suspensjon.
- 15 2. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, hvori partiklene av aktivt middel omfatter
glykopyrrolat, som inkluderer eventuelle farmasøytisk akseptable salter, estere,
enantiomerer, blandinger av enantiomerer eller solvater derav.
3. Farmasøytisk preparat ifølge krav 2, hvori det farmasøytisk akseptable saltet av
20 glykopyrrolat er valgt blant fluorid, klorid, bromid, jodid, nitrat, sulfat, fosfat, formiat,
acetat, trifluoracetat, propionat, butyrat, laktat, citrat, tartrat, malat,
maleat, succinat, benzoat, p-klorbenzoat, difenylacetat eller trifenylacetat, o-
hydroksybenzoat, p-hydroksybenzoat, 1-hydroksynaftalen-2-karboksylat, 3-
hydroksynaftalen-2-karboksylat, metansulfonat og benzensulfonat.
- 25 4. Farmasøytisk preparat ifølge krav 3, hvori det farmasøytisk akseptable saltet
av glykopyrrolat er 3-[(cyklopentyl-hydroksyfenylacetyl)oksy]-1,1-
dimetylpyrrolidiniumbromid.
- 30 5. Farmasøytisk preparat ifølge krav 2, hvori partiklene av glykopyrrolat aktivt
middel er inkludert i suspensjonsmediet ved en konsentrasjon som er tilstrekkelig til å
gi en avlevert dose av glykopyrrolat per aktivering av oppmålt dose inhalatoren som
er valgt fra mellom 2 µg og 200 µg per aktivering, mellom 10 µg og 150 µg per
aktivering og mellom 15 µg og 80 µg per aktivering.

6. Farmasøytisk preparat ifølge krav 2, hvori konsentrasjonen av glykopyrrolat som inngår i den felles suspensjonen er mellom 0,04 mg/ml og 2,25 mg/ml.
7. Farmasøytisk preparat ifølge krav 2, hvori minst 90% av partiklene av glykopyrrolat aktivt middel i volum utviser en optisk diameter på 7 µm eller mindre.
8. Farmasøytisk preparat ifølge krav 2, hvori minst 50% av partiklene av glykopyrrolat aktivt middel i volum utviser en optisk diameter på 5 µm eller mindre.
9. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, hvori de perforerte mikrostrukturene omfatter en forstøvningstørket emulsjon av perfluoroktylbromid, DSPC og kalsiumklorid i vann.
10. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, hvori suspensjonspartiklene utviser en volum-midlere optisk diameter på mellom 0,5 µm og 15 µm.
11. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, hvori drivmidlet omfatter et drivmiddel valgt fra et HFA drivmiddel, en PFC drivmiddel og kombinasjoner derav, og hvori drivmidlet er i det vesentlige fritt for andre bestanddeler.
12. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, hvori en total masse av suspensjonspartiklene overskrider en total masse av partiklene av aktivt middel og hvori et forhold mellom den totale massen av suspensjonspartiklene og den totale massen av partiklene av aktivt middel er valgt fra mellom 10 og 200, mellom 60 og 200, mellom 15 og 60 og mellom 15 og 170.
13. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, hvori suspensjonspartiklene forblir samlokalisert med partiklene av det aktive middel selv når de utsettes for oppdriftskreftene som forsterkes ved sentrifugering ved en akselerasjon valgt fra akselerasjoner på minst 1 g, minst 10 g, minst 50 g og minst 100 g.
14. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, hvori partiklene av det aktive middel omfatter formoterol som inkluderer hvilke som helst farmasøytisk akseptable salter, estere, enantiomerer, blandinger av enantiomerer eller solvater derav.
15. Farmasøytisk preparat ifølge krav 16, hvori det farmasøytisk akseptable saltet av formoterol er valgt fra salter av saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre,

fosforsyre, fumarsyre, maleinsyre, eddiksyre, melkesyre, sitronsyre, vinsyre, askorbinsyre, ravsyre, glutarsyre, glukonsyre, trikarballylsyre, oljesyre, benzosyre, p-metoksybenzosyre, salicylsyre, o- og p-hydroksybenzosyre, p-klorbenzosyre, metansulfonsyre, p-toluensulfonsyre og 3-hydroksy-2-naftalen-karboksylysyre.

5

16. Farmasøytisk preparat ifølge krav 15, hvori det farmasøytisk akseptable saltet av formoterol er formoterolfumarat

10

17. Farmasøytisk preparat ifølge krav 14, hvori mikropartiklene av formoterol aktivt middel er inkludert i preparatet i en konsentrasjon som er tilstrekkelig for å tilveiebringe en avlevert dose av formoterol valgt fra mellom 1 µg og 30 µg, mellom 0,5 µg og 10 µg, mellom 2 µg og 5 µg, mellom 2 µg og 10 µg, mellom 5 µg og 10 µg, og mellom 3 µg og 30 µg per aktivering av oppmålt dose inhalatoren.

15

18. Farmasøytisk preparat ifølge krav 14, hvori partiklene av formoterol aktivt middel er inkludert i preparatet i en konsentrasjon som er tilstrekkelig for å tilveiebringe en avlevert dose av formoterol valgt fra opp til 30 µg, opp til 10 µg, opp til 5 µg, opp til 2,5 µg, opp til 2 µg, eller opp til 1,5 µg per aktivering av oppmålt dose inhalatoren.

20

19. Farmasøytisk preparat ifølge krav 14, hvori konsentrasjonen av formoterol som inngår i den felles suspensjonen er valgt fra mellom 0,01 mg/ml og 1 mg/ml, 0,01 mg/ml og 0,5 mg/ml og mellom 0,03 mg/ml og 0,4 mg/ml.

25

20. Farmasøytisk preparat ifølge krav 14, hvori minst 90% av partiklene av formoterol aktivt middel i volum utviser en optisk diameter på 5 µm eller mindre.

21. Farmasøytisk preparat ifølge krav 14, hvori minst 50% av partiklene av formoterol aktivt middel i volum utviser en optisk diameter på 2 µm eller mindre.

30

22. Farmasøytisk preparat ifølge krav 14, hvori en total masse av suspensjonspartiklene overskrider en total masse av partiklene av aktivt middel og et forhold mellom den totale massen av suspensjonspartiklene og den totale massen av partiklene av aktivt middel er valgt fra opp til 15, opp til 17, opp til 20, opp til 30, opp til 40, opp til 50, opp til 60, opp til 75, opp til 100, opp til 150 og opp til 200.

35

23. Farmasøytisk preparat ifølge krav 14, hvori suspensjonspartiklene forblir samlokalisert med partiklene av aktivt middel, selv når de utsettes for oppdriftskreftene som forsterkes ved sentrifugering ved en akselerasjon valgt fra akselerasjoner på minst 1 g, minst 10 g, minst 50 g og minst 100 g.

5

24. Farmasøytisk preparat som kan avleveres fra en oppmålt dose inhalator ifølge krav 1 eller 17, hvori det aktive middel som inngår i den farmasøytisk akseptable felles suspensjonen er kjemisk stabilt i løpet av en periode på minst 18 måneder ved lagring ved 5 °C.

10

25. Farmasøytisk preparat ifølge krav 24, hvori det aktive middel er kjemisk stabilt i løpet av en periode på minst 18 måneder når det lagres ved 25 °C.

15

26. Farmasøytisk preparat ifølge krav 14, hvori en hastighet for dannelsen av N-(2-hydroksy-5-(1-(2-hydroksy-5-(1-hydroksy-2-(1-(4-metoksyfenyl)propan-2-ylamino)etyl)fenylamino)-2-(1-(4-metoksyfenyl)propan-2-ylamino)etyl)fenyl)-acetamid i den farmasøytisk akseptable felles suspensjonen ikke er større enn 0,15% etter at kanisteren blir underkastet en temperatur på 40 °C og en relativ fuktighet på 75% i en periode på en måned.

20

27. Farmasøytisk preparat ifølge krav 14, hvori en hastighet for dannelsen av N-(2-hydroksy-5-(1-(2-hydroksy-5-(1-hydroksy-2-(1-(4-metoksyfenyl)propan-2-ylamino)etyl)fenylamino)-2-(1-(4-metoksyfenyl)propan-2-ylamino)etyl)fenyl)-acetamid i den farmasøytisk akseptable felles suspensjonen ikke er større enn 0,5% etter at kanisteren blir underkastet en temperatur på 40 °C og en relativ fuktighet på 75% i en periode på en måned.

25

28. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori det aktive middel er til stede i krystallinsk eller vesentlig krystallinsk form.

30

29. Oppmålt dose inhalator som inneholder et farmasøytisk preparat som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 28, hvori oppmålt dose inhalatoren oppviser en avlevert dose-ensartethet («DDU») for suspensjonsformuleringen som er valgt fra en DDU på $\pm 30\%$ eller enda bedre, en DDU på $\pm 25\%$ eller enda bedre, og en DDU på $\pm 20\%$ eller enda bedre for det aktive midlet gjennom hele tømningen av en MDI kanister.

35

30. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 28 for anvendelse innen medisin.

5 31. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 28 for anvendelse ved behandling av en pulmonal sykdom eller lidelse.

32. Farmasøytisk preparat for anvendelse ifølge krav 31, hvori den pulmonale sykdommen eller lidelsen er valgt fra minst en av astma, COPD, kronisk bronkitt, emfysem, bronkiektasi, allergisk rhinitt, sinusitt, pulmonal vasokonstriksjon, 10 betennelse, allergi, hindret åndedrett, åndenødssyndrom, pulmonal hypertensjon, pulmonal inflammasjon i forbindelse med cystisk fibrose og pulmonal obstruksjon i forbindelse med cystisk fibrose.

15 33. Farmasøytisk preparat for anvendelse ifølge krav 32, hvori sykdommen eller lidelsen er COPD.

34. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 28 for anvendelse ifølge krav 30-33, hvori flerheten av partikler av aktivt middel omfatter mikronisert, krystallinsk aktivt middel.

20

35. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 28 for anvendelse ifølge krav 30-34, hvori en total masse av suspensjonspartiklene overskrider en total masse av partiklene av aktivt middel og hvori et forhold mellom den totale massen av suspensjonspartiklene og den totale massen av partiklene av 25 aktivt middel er valgt fra mellom 10 og 200, mellom 60 og 200, mellom 15 og 60 og mellom 15 og 170.