



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2435024 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/46 (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 31/56 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/24 (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.	10727551.3
(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 Designated Extension States: BA ME
(73)	Proprietor	Pearl Therapeutics, Inc., 200 Saginaw Drive, Redwood City, CA 94063, US-USA
(72)	Inventor	VEHRING, Reinhard, 200 Saginaw Drive, Redwood City, CA 94063, US-USA HARTMAN, Michael, Steven, 3820 Park Blvd. Apt. 23, Palo Alto, CA 94306, US-USA SMITH, Adrian, Edward, 2 Wilmington Acres Court, Emerald Hills, CA 94062, US-USA JOSHI, Vidya, B., 812 Seal Pointe Drive, Redwood City, CA 94065, US-USA DWIVEDI, Sarvajna, Kumar, 409 Whisper Lane, Redwood City, CA 94065, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS FOR RESPIRATORY DELIVERY OF ACTIVE AGENTS 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. Felles suspensjon for avlevering fra en oppmålt dose inhalator, idet den stabile felles suspensjonen omfatter:

et suspensjonsmedium som omfatter et farmasøytisk akseptabelt HFA-drivmiddel;

en flerhet av partikler av aktivt middel som omfatter en kombinasjon av aktive midler valgt fra (a) en kombinasjon av formoterol og budesonid, eller salter, estere, solvater, enantiomerer og blandinger av enantiomerer derav, og (b) en kombinasjon av glykopyrrolat, formoterol og budesonid eller salter, estere, solvater, enantiomerer og blandinger av enantiomerer derav; og

en flerhet av respirerbare suspensjonspartikler, hvori flerheten av de respirerbare suspensjonspartikler samlokaliserer med partiklene av aktivt middel til tross for oppdriftsforskjeller mellom partiklene av aktivt middel og suspensjonspartiklene i suspensjonsmediet,

hvori de respirerbare suspensjonspartiklene er perforerte mikrostrukturer som omfatter DSPC (1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin) og kalsiumklorid.

2. Felles suspensjon ifølge krav 1, hvori suspensjonspartiklene oppviser en volum-midlere optisk diameter fra mellom 0,5 μm og 15 μm .

3. Felles suspensjon ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori suspensjonspartiklene inngår i suspensjonsmediet i en konsentrasjon valgt fra opp til 30 mg/ml og opp til 25 mg/ml.

4. Felles suspensjon ifølge krav 3, hvori suspensjonspartiklene inngår i suspensjonsmediet i en konsentrasjon valgt fra mellom 1 mg/ml til 15 mg/ml, 3 mg/ml til 10 mg/ml og 1,5 mg/ml til 10 mg/ml.

5. Felles suspensjon ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori den totale massen av suspensjonspartiklene overskrider den totale massen av partiklene av aktivt middel, idet forholdet mellom den totale massen av suspensjonspartiklene og den totale massen av partikler av aktivt middel er valgt fra ovennevnte 1, fortrinnsvis en verdi valgt fra opp til 1,5, opp til 5, opp til 10, 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.

6. Felles suspensjon ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori den totale massen av suspensjonspartiklene overskrider den totale massen av partiklene av aktivt middel, hvori i det minste ett av de aktive midler som er inkludert i partiklene av aktivt middel er et svært potent aktivt middel og hvori forholdet mellom den totale massen av suspensjonspartiklene og den totale massen av partiklene av aktivt middel er valgt fra mellom 10 og 150, mellom 15 og 125 og mellom 25 og 75.
7. Felles suspensjon ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori suspensjonspartiklene forblir samlokalisert med partiklene av aktivt middel selv når de utsettes for oppdriftskrefter som forsterkes ved sentrifugering ved en akselerasjon valgt fra akselerasjoner på minst 1 g, minst 10 g, minst 50 g og minst 100 g.
8. Felles suspensjon ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori det farmasøytisk akseptable saltet av glykopyrrolat er valgt fra fluorid, klorid, bromid, jodid, nitrat, sulfat, fosfat, formiat, acetat, trifluoracetat, propionat, butyrat, laktat, citrat, tartrat, malat, maleat, succinat, benzoat, p-klorbenzoat, difenylacetat eller trifenylacetate, o-hydroksybenzoat, p-hydroksybenzoat, 1-hydroksynaftalen-2-karboksylat, 3-hydroksynaftalen-2-karboksylat, metansulfonat og benzensulfonat.
9. Felles suspensjon ifølge krav 8, hvori det farmasøytisk akseptable saltet av glykopyrrolat er 3-[(cyklopentyl-hydroksyfenylacetyl)oksy]-1,1-dimetylpyrrolidinium-bromid.
10. Felles suspensjon ifølge hvilket som helst av de foregående krav, 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, benzoesyre, p-metoksybenzoesyre, salicylsyre, o- og p-hydroksybenzoesyre, p-klorbenzoesyre, metansulfonsyre, p-toluensulfonsyre og 3-hydroksy-2-naftalen-karboksylsyre.
11. Felles suspensjon ifølge krav 10, hvori det farmasøytisk akseptable saltet av formoterol er formoterolfumarat.
12. Felles suspensjon ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori minst ett aktivt middel er tilstede i krystallinsk eller vesentlig krystallinsk form.

13. Felles suspensjon ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori alle de aktive midlene er tilstede i krystallinsk eller vesentlig krystallinsk form.

14. Oppmålt dose inhalator som omfatter en kanister med en utløpsventil som inkluderer en aktuator for avgivelse av en oppmålt volum, idet kanisteren inneholder en felles suspensjon som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvori oppmålt dose inhalatoren oppviser en avlevert dose-ensartethet ("DDU") for den felles suspensjonsformuleringen som er valgt fra en DDU på $\pm 30\%$ eller bedre, en DDU på $\pm 25\%$ eller bedre og en DDU på $\pm 20\%$ eller bedre, gjennom tømning av kanisteren.

15. Oppmålt dose inhalator ifølge krav 14, hvori oppmålt dose inhalatoren avleverer den felles suspensjonen ved en initial fin partikkelfraksjon og den initiale fine partikkelfraksjonen som avleveres fra oppmålt dose inhalatoren opprettholdes i det vesentlige slik at, gjennom hele tømningen av kanisteren, er den fine partikkelfraksjonen avlevert fra oppmålt dose inhalatoren opprettholdt innenfor 80% av den initiale fine partikkelfraksjonen, innenfor 90% av den initiale fine partikkelfraksjonen eller innenfor 95% av den initiale, fine partikkelfraksjonen.

16. Oppmålt dose inhalator ifølge hvilket som helst av kravene 14 eller 15, hvori den felles suspensjonsformuleringen som er inneholdt i kanisteren for oppmålt dose inhalatoren er lagringsstabil i minst seks måneder.

17. Oppmålt dose inhalator ifølge krav 14, hvori oppmålt dose inhalatoren oppviser en avlevert dose-ensartethet ("DDU") for den felles suspensjons-formuleringen som er valgt fra en DDU på $\pm 30\%$ eller bedre, en DDU på $\pm 25\%$ eller bedre, og en DDU på $\pm 20\%$ eller bedre, gjennom tømning av kanisteren etter at kanisteren er underkastet temperaturer som veksler mellom $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ og $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ hver 6 time i en periode på seks uker.

18. Oppmålt dose inhalator ifølge krav 15, hvori den fine partikkelfraksjonen i det vesentlige opprettholdes under hele tømningen av kanisteren etter at kanisteren er underkastet temperaturer som veksler mellom $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ og $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ hver 6 time i en periode på seks uker.

19. Felles suspensjon ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13 for anvendelse

innen medisin.

20. Felles suspensjon ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13 for anvendelse ved behandling av en pasient som lider av en inflammatorisk eller obstruktiv pulmonal sykdom eller lidelse.

21. Felles suspensjonen for anvendelse ifølge krav 20, hvori den pulmonale sykdommen eller lidelsen er valgt fra minst en av astma, KOLS, eksaserbasjon av luftveis-hyperreaktivitet som følge av annen medikamentterapi, allergisk rhinitt, sinusitt, pulmonal vasokonstriksjon, betennelse, allergier, hindret åndedrett, åndenødssyndrom, pulmonal hypertensjon og pulmonal inflammasjon og obstruksjon assosiert med cystisk fibrose.

22. Felles suspensjonen for anvendelse ifølge krav 21, hvori sykdommen eller lidelsen er COPD.

23. Felles suspensjon ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13 og for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 19 til 22, hvori de flere partiklene av aktivt middel omfatter en kombinasjon av aktive midler valgt fra en kombinasjon av formoterol og budesonid, eller salter, estere, solvater, enantiomerer og blandinger av enantiomerer derav.

24. Felles suspensjon ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13 og for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 19 til 22, hvori de flere partiklene av aktivt middel omfatter en kombinasjon av aktive midler valgt fra en kombinasjon av glykopyrrolat, formoterol og budesonid, eller salter, estere, solvater, enantiomerer og blandinger av enantiomerer derav.

25. Felles suspensjon ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13 og for anvendelse ifølge kravene 23 og 24, hvori det aktive middelet formoterol er inkludert i preparatet i en konsentrasjon som er tilstrekkelig for å tilveiebringe en avlevert dose av formoterol som er 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.