



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2852389 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
C07D 243/16 (2006.01)
C07D 243/24 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

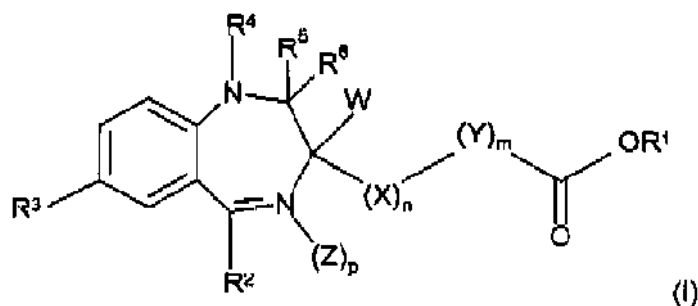
(21)	Translation Published	2018.02.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.10.18
(86)	European Application Nr.	13730128.9
(86)	European Filing Date	2013.05.22
(87)	The European Application's Publication Date	2015.04.01
(30)	Priority	2012.05.22, EP, 12168968
(84)	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
(73)	Proprietor	Paion UK Limited, Chivers Way, Histon, Cambridge CB24 9ZR, GB-Storbritannia
(72)	Inventor	GRAHAM, John Aitken, 43 Fen EndOver, Cambridge Cambridgeshire CB24 5NE, GB-Storbritannia BAILLIE, Alan James, 107 Sinclair StreetHelensburgh, Glasgow Lancashire G84 9HY, GB-Storbritannia WARD, Kevin Richard, 1 Barn LaneOakley, Basingstoke Hampshire RG23 7HT, GB-Storbritannia PEACOCK, Thomas, 11 Clarendon Road, Southampton Hampshire S016 4GB, GB- Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, DK-1260 KØBENHAVN K, Danmark

- (54) Title **SAMMENSETNINGER SOM OMFATTER KORTVIRKENDE BENZODIAZEPINER**
- (56) References
Cited: EP-A1- 1 161 949, WO-A1-2008/007071, WO-A1-2008/007081, WO-A1-2011/054845, WO-A1-2013/029431, US-A- 3 520 877, LEE YUNG-CHI ET AL: "The protective effect of lactose on lyophilization of CNK-20402.", AAPS PHARMSCITECH 2005 LNKD- PUBMED:16353962, vol. 6, no. 1, 2005, pages E42-E48, XP002684615, ISSN: 1530-9932, GREGORY J. PACOFSKY ET AL: "Relating the Structure, Activity, and Physical Properties of Ultrashort-Acting Benzodiazepine Receptor Agonists", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 12, no. 21, 1 November 2002 (2002-11-01), pages 3219-3222, XP055039974, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/S0960-894X(02)00513-9, JEFFREY A. STAFFORD ET AL: "Identification and Structure-Activity Studies of Novel Ultrashort-Acting Benzodiazepine Receptor Agonists", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 12, no. 21, 1 November 2002 (2002-11-01), pages 3215-3218, XP055039851, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/S0960-894X(02)00512-7, KARYOPHYLLIS C. TSIAKITZIS ET AL: "Novel Compounds Designed as Antistress Agents", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 52, no. 22, 26 November 2009 (2009-11-26), pages 7315-7318, XP055039992, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm901169b, BAHETI A ET AL: "Excipients used in lyophilization of small molecules", JOURNAL OF EXCIPIENTS AND FOOD CHEMICALS, INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS COUNCIL, AMERICAS, UNITED STATES, vol. 1, no. 1, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 41-54, XP002676186, ISSN: 2150-2668, PATRICK J. CROWLEY, LUIGI G. MARTINI: "Effects of excipients on the stability of medicinal products", chimica Oggi / CHEMISTRY today, vol. 28, no. 5 1 October 2010 (2010-10-01), pages VII-XIII, XP002684613, Retrieved from the Internet: URL: http://chemistry-today.teknoscienze.com/pdf/crowley_excipients2010.pdf [retrieved on 2012-10-04], CROWLEY P J: "Excipients as stabilizers", PHARMACEUTICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY TODAY 19990601 GB LNKD- DOI:10.1016/S1461-5347(99)00158-3, vol. 2, no. 6, 1 June 1999 (1999-06-01), pages 237-243, XP002684614, ISSN: 1461-5347, US-A1- 2006 198 896

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. Lyofilisert eller sprøytetørket sammensetning som omfatter minst ett benzodiazepin
 5 ifølge formel (I)



med

W er H;

X er CH₂; n er 1;

Y er CH₂; m er 1;

Z er O;

R¹ er CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ eller CH₂CH(CH₃)₂;

R² er 2-fluorfenyl, 2-klorfenyl eller 2-pyridyl;

R³ er Cl eller Br;

R⁴, R⁵ og R⁸ danner gruppen -CR⁸=U-V= hvori R⁸ er hydrogen, C₁₋₄-alkyl eller
 C₁₋₃-hydroksyalkyl, U er N eller CR⁹ hvori R⁹ er H, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₃-hydroksyalkyl eller
 C₁₋₄-alkoksy, V er N eller CH og p er null

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori sammensetningen omfatter minst én
 farmasøytisk akseptabel hygroskopisk eksipiens, hvori den hygroskopiske
 eksipiensen er et karbohydrat valgt fra gruppen som består av disakkarider og
 dekstran og eventuelt er sammensetningen minst delvis amorf.

2. Sammensetning ifølge krav 1, hvori benzodiazepinet ifølge formel (I) er
 metyl-3-[(4S)-8-brom-1-metyl-6-(pyridin-2-yl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-yl]pro-
 25 panoat (remimazolam).

3. Sammensetning ifølge krav 2, hvori det farmasøytisk akseptable saltet av
 benzodiazepinet er formulert i kationisk form og motionet er benzensulfonat (besylat).

4. Sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 3, hvori dekstranet har en molekylvekt på mindre enn 150 kD.
5. Sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 3, hvori disakkaridet velges fra gruppen som består av laktose, maltose, sukrose og trehalose.
6. Sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 3, hvori sammensetningen omfatter en blanding av en første hygroskopisk eksipiens og en andre hygroskopisk eksipiens.
- 10 7. Sammensetning ifølge krav 6, hvori sammensetningen omfatter en blanding av et disakkarid og dekstran, fortrinnsvis en blanding av laktose og dekstran.
8. Sammensetning ifølge krav 7, hvori vektforholdet mellom laktose og dekstran er fra 1:1,0 til 1:10, fortrinnsvis fra 1:1,2 til 1:5, og mer foretrukket er 1:1,5 eller 1:4.
- 15 9. Sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 3, hvori vektprosentforholdet mellom den totale mengden av hygroskopiske eksipienser og den totale mengden av benzodiazepiner eller salter derav, beregnet for basen, i sammensetningen er fra 20:1 til 1:1, fortrinnsvis fra 12:1 til 3:1, mest foretrukket fra 9:1 til 3:1.
- 20 10. Sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 3, som er en farmasøytisk formulering.
11. Anvendelse av en blanding av minst ett disakkarid og minst ett dekstran for fremstilling av en lyofilisert eller sprøytetørket farmasøytisk sammensetning som omfatter et benzodiazepin med en karboksylsyresterdel som angitt i krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, særlig remimazolam.
- 25 12. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning som omfatter trinnene:
- 30 a) å tilveiebringe en løsning som omfatter et benzodiazepin som angitt i krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, særlig remimazolam;
- b) å tilsette minst én hygroskopisk eksipiens, som er et karbohydrat valgt fra gruppen som består av disakkarider og dekstran eller en blanding derav med minst én annen hygroskopisk eksipiens;

- c) å tørke løsningen fra trinn b) ved lyofilisering eller sprøytetørring.