



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3106149 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 9/12 (2006.01) A61K 31/46 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01) A61K 31/58 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) A61M 15/00 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2020.03.30

(80) Date of The European
Patent Office Publication of
the Granted Patent 2019.11.20

(86) European Application Nr. 16164845.6

(86) European Filing Date 2010.05.28

(87) The European Application's
Publication Date 2016.12.21

(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

(62) Divided application EP2435023, 2010.05.28

(73) Proprietor Pearl Therapeutics, Inc., 200 Saginaw Drive, Redwood City, CA 94063, USA

(72) Inventor VEHRING, Reinhard, 200 Saginaw Drive, Redwood City, CA 94063, USA
HARTMAN, Michael, Steven, 3820 Park Blvd. Apt.23, Palo Alto, CA 94306, USA
SMITH, Adrian, Edward, 2 Wilmington Acres Court, Emerald Hills, CA 94062, USA
JOSHI, Vidya, B, 812 Seal Pointe Drive, Redwood City, CA 94065, USA
DWIVEDI, Sarvajna, Kumar, 409 Whisper Lane, Redwood City, CA 94065, USA

(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 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: WO-A1-96/19198
US-A1- 2008 226 564
US-A1- 2003 114 428

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. Farmasøytisk sammensetning som kan leveres fra en tilmålt doseringsinhalator, omfattende:

- 5 suspensjonsmedium omfattende et farmasøytisk akseptabelt drivmiddel;
mangfold av mikroniserte partikler med aktivt middel omfattende et aktivt middel valgt fra glykopyrrolat og formoterol, som inkluderer eventuelle farmasøytisk akseptable salter, estere eller solvater derav, hvori minst 90 % av partikkelstoffet med det aktive midlet har en optisk diameter på 7 µm eller mindre; og
- 10 mangfold av suspenderende partikler som kan pustes inn omfattende perforerte fosfolipidmikrostrukturer og som har en median volum optisk diameter valgt fra mellom 0,2 og 50 µm, mellom 0,5 og 15 µm, mellom 1,5 og 10 µm og mellom 2 og 5 µm; hvori en total masse av de suspenderende partiklene overstiger en total masse av partiklene med aktivt middel, og mangfoldet av partikler med aktivt middel assosieres
- 15 med mangfoldet av suspenderende partikler for å danne en ko-suspensjon.

2. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, hvori det aktive midlet er glykopyrrolat.

- 20 **3.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 2, hvori glykopyrrolatpartiklene med aktivt middel inkluderes i suspensjonsmediet i en konsentrasjon som er tilstrekkelig for å tilveiebringe en levert dose av glykopyrrolat per aktivering av den tilmålte doseringsinhalatoren valgt fra mellom 2 og 200 µg per aktivering, mellom 10 og 150 µg per aktivering, og mellom 15 og 80 µg per aktivering.

- 25 **4.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 2, hvori konsentrasjonen av glykopyrrolat inkludert i ko-suspensjonen er mellom 0,04 mg/ml og 2,25 mg/ml.

- 5.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 2, hvori minst 50 % av
- 30 glykopyrrolatpartiklene med aktivt middel i volum har en optisk diameter på 5 µm eller mindre.

6. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, hvori partiklene med aktivt middel omfatter formoterol.

- 35 **7.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6, hvori formoterolpartiklene med aktivt middel inkluderes i sammensetningen i en konsentrasjon som er tilstrekkelig til å tilveiebringe en levert dose av formoterol valgt fra mellom 1 og 30 µg, mellom 0,5 og

10 µg, mellom 2 og 5 µg, mellom 2 og 10 µg, mellom 5 og 10 µg og mellom 3 og 30 µg per aktivering av den tilmålte doseringsinhalatoren.

- 5 **8.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6, hvori formoterolpartiklene med aktivt middel inkluderes i sammensetningen i en konsentrasjon som er tilstrekkelig til å tilveiebringe en levert dose av formoterol valgt fra opptil 30 µg, opptil 10 µg, opptil 5 µg, opptil 2,5 µg, opptil 2 µg eller opptil 1,5 µg per aktivering av den tilmålte doseringsinhalatoren.
- 10 **9.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6, hvori konsentrasjonen av formoterol inkludert i ko-suspensjonen velges fra mellom 0,01 mg/ml og 1 mg/ml, mellom 0,01 mg/ml og 0,5 mg/ml og mellom 0,03 mg/ml og 0,4 mg/ml.
- 15 **10.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6, hvori minst 90 % av formoterolpartiklene med aktivt middel i volum har en optisk diameter på 5 µm eller mindre.
- 20 **11.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6, hvori minst 50 % av formoterolpartiklene med aktivt middel i volum har en optisk diameter på 2 µm eller mindre.
- 25 **12.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, hvori de suspenderende partiklene som kan pustes inn inkluderer kalsiumklorid.
- 30 **13.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1 eller 12, hvori fosfolipidet er disteoylfosfatidylkolin (DSPC).
- 35 **14.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, hvori de perforerte mikrostrukturene fremstilles ved hjelp av en spraytørkeprosess.
- 15.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 14, hvori de perforerte mikrostrukturene omfatter en spraytørket emulsjon av perfluoroktylbromid, DSPC og kalsiumklorid i vann.
- 16.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, hvori de suspenderende partiklene viser en MMAD valgt fra mellom 10 µm og 500 nm, mellom 5 µm og 750 nm, og mellom 1 µm og 3 µm.

17. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, hvori drivmidlet omfatter et drivmiddel valgt fra et HFA-drivmiddel, et PFC-drivmiddel og kombinasjoner derav, og hvori drivmidlet i det vesentlige er fritt for ytterligere bestanddeler.

5 **18.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, hvori et forhold mellom den totale massen av de suspenderende partiklene og den totale massen av partiklene av aktivt middel velges fra over 1,5, opptil 5, opptil 10, opptil 15, opptil 17, opptil 20, opptil 30, opptil 40, opptil 50, opptil 60, opptil 75, opptil 100, opptil 150 og opptil 200.

10 **19.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 18, hvori et forhold mellom den totale massen av de suspenderende partiklene og den totale massen av partiklene av aktivt middel velges fra mellom 3:1 og ca. 15:1, og mellom 2:1 og 8:1.

20. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, omfattende:

15 suspensjonsmedium omfattende et farmasøytisk akseptabelt HFA-drivmiddel; mangfold av partikler med aktivt middel omfattende krystallinsk glykopyrrolat, som inkluderer eventuelle farmasøytisk akseptable salter, estere eller solvater derav, hvori minst 90 % av partikkelstoffet med det aktive midlet i volum har en optisk diameter på 7 µm eller mindre, partiklene med det aktive midlet inkluderes i suspensjonsmediet i en
20 konsentrasjon tilstrekkelig til å tilveiebringe en levert dose av glykopyrrolat på mellom 15 µg og 80 µg per aktivering av den tilmålte doseringsinhalatoren; og mangfold av suspenderende partikler som kan pustes inn omfattende perforerte fosfolipidmikrostrukturer som har en median volum optisk diameter på mellom 1,5 og 10 µm.

25

21. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, omfattende:

suspensjonsmedium omfattende et farmasøytisk akseptabelt HFA-drivmiddel; mangfold av partikler med aktivt middel omfattende krystallinsk formoterol, som inkluderer eventuelle farmasøytisk akseptable salter, estere eller solvater derav, hvori
30 minst 90 % av partikkelstoffet med det aktive midlet i volum har en optisk diameter på 7 µm eller mindre, partiklene med det aktive midlet inkluderes i suspensjonsmediet i en konsentrasjon tilstrekkelig til å tilveiebringe en levert dose av formoterol på mellom 2 µg og 10 µg per aktivering av den tilmålte doseringsinhalatoren; og mangfold av suspenderende partikler som kan pustes inn omfattende perforerte
35 fosfolipidmikrostrukturer som har en median volum optisk diameter på mellom ca. 1,5 og ca. 10 µm.

22. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori det aktive midlet er til stede i krystallinsk eller i det vesentlige krystallinsk form.

5 **23.** Tilmålt doseringsinhalator som inneholder en sammensetning som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 22.

24. Farmasøytisk sammensetning som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 22 for anvendelse i medisin.

10 **25.** Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 22 for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en lungesykdom eller lidelse hos en pasient.

15 **26.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 25, hvori lungesykdommen eller lidelsen velges fra minst én av astma, KOLS, allergisk rhinitt, bihulebetennelse, lungevasokonstriksjon, betennelse, allergier, hemmet respirasjon, åndenødssyndrom, lungehypertensjon, lungebetennelse assosiert med cystisk fibrose, og lungehindring assosiert med cystisk fibrose.

20 **27.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 25 eller 26, hvori administrering av den farmasøytisk akseptable ko-suspensjonen omfatter administrering til pasienten av en dose av glykopyrrolat eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller solvat derav, valgt fra 150 µg, eller mindre, 80 µg, eller mindre, 40 µg, 20 µg, eller mindre, og 10 µg, eller mindre, per aktivering av den tilmålte doseringsinhalatoren.

25 **28.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 25 eller 26, hvori administrering av den farmasøytisk akseptable ko-suspensjonen omfatter administrering til pasienten av en dose av formoterol eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester, isomer eller solvat derav, valgt fra opptil 30 µg, opptil 10 µg, opptil 5 µg, opptil 2,5 µg, 30 opptil 2 µg og opptil 1,5 µg per aktivering.