



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3111927 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 2020.04.20

(80) Date of The European
Patent Office Publication of
the Granted Patent 2019.12.11

(86) European Application Nr. 16164849.8

(86) European Filing Date 2010.05.28

(87) The European Application's
Publication Date 2017.01.04

(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

(62) Divided application EP2435024, 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 Drive, Redwood City, CA 94065, USA

(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **COMPOSITIONS FOR RESPIRATORY DELIVERY OF ACTIVE AGENTS 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.** Ko-suspensjon som kan avgis fra en tilmålt doseinhalator, den stabile ko-suspensjonen omfattende:
- 5 suspensjonsmedium omfattende et farmasøytisk akseptabelt drivmiddel;
mangfold av partikler med aktivt middel hvori partiklene med det aktive midlet omfatter glykopyrrolat og minst 90 % av partiklene med det aktive midlet etter volum oppviser en optisk diameter på 7 μm eller mindre; og
- 10 mangfold av innåndbare suspenderende partikler omfattende perforerte fosfolipidmikrostrukturer,
hvori den totale massen av de innåndbare suspenderende partiklene overstiger den totale massen av partiklene med det aktive midlet, mangfoldet av partikler med aktivt middel assosieres med mangfoldet av innåndbare suspenderende partikler for å danne en
- 15 ko-suspensjon til tross for oppdriftsforskjeller mellom partiklene med aktivt middel og de innåndbare suspenderende partiklene i suspensjonsmediet.
- 2.** Ko-suspensjon ifølge krav 1, hvori minst 50 % av partiklene med det aktive midlet etter volum oppviser en optisk diameter på 5 μm eller mindre.
- 20 **3.** Ko-suspensjon ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori det aktive midlet oppviser målbar løselighet som resulterer i oppløsning valgt fra så mye som 1 % av den totale massen av aktivt middel i suspensjonsmediet, så mye som 0,5 % av den totale massen av det aktive midlet i suspensjonsmediet, så mye som 0,05 % av den totale massen av det aktive midlet i suspensjonsmediet, og så mye som 0,025 % av den totale
- 25 massen av det aktive midlet i suspensjonsmediet.
- 4.** Ko-suspensjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori den totale massen av det aktive midlet som løses opp i suspensjonsmediet er mindre enn 5 % av den totale massen av aktivt middel i suspensjonsmediet.
- 30 **5.** Ko-suspensjon ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori mangfoldet av partikler av aktivt middel inkluderer to eller flere forskjellige aktive midler.
- 6.** Ko-suspensjon ifølge krav 5, hvori partiklene med det aktive midlet omfatter et andre
- 35 aktivt middel valgt fra korttidsvirkende beta-agonister, så som bitolterol, karbuterol, fenoterol, heksoprenalin, isoprenalin (isoproterenol), levosalbutamol, orciprenalin (metaproterenol), pirbuterol, prokaterol, rimiterol, salbutamol (albuterol), terbutalin, tulobuterol, reproterol og epinefrin, langtidsvirkende beta-agonister, så som bambuterol,

clenbuterol, formoterol, og salmeterol, ultralangtidsvirkende beta-agonister, så som karmoterol, milveterol, indakaterol og saligenin- eller indolholdige og adamantylavlede β_2 -agonister, kortikosteroider, så som beklometason, budesonid, siklesonid, flunisolid, flutikason, metyl-prednisolon, mometason, prednison og triamcinolon,

5 antiinflammatoriske stoffer, så som flutikasonpropionat, beklometasondipropionat, flunisolid, budesonid, tripedan, kortison, prednison, prednisolon, deksametason, betametason eller triamcinolonacetonid, antitussiva, så som noskapin, bronkodilatorer, så som efedrin, adrenalin, fenoterol, formoterol, isoprenalin, metaproterenol, salbutamol, albuterol, salmeterol, terbutalin, antikolinergika, så som dexipirronium, skopolamin,

10 tropikamid, pirenzepin, pirenzepin, dimenhydant, tiotropium, darotropium, aklidinium, tropium, ipatropium, atropin, benzatropin eller oksitropium, inkludert hvilke som helst farmasøytisk akseptable salter, estere eller solvater derav.

7. Ko-suspensjon ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori to eller flere aktive midler er inkludert i partiklene med aktivt middel og de to eller flere aktive midlene velges fra en kombinasjon av glykopyrrolat og formoterol, en kombinasjon av glykopyrrolat, formoterol og budesonid, og en kombinasjon av glykopyrrolat, formoterol og mometason, inkludert hvilke som helst farmasøytisk akseptable salter, estere eller solvater derav.

20

8. Ko-suspensjon ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori minst ett aktivt middel er til stede i krystallinsk eller i det vesentlige krystallinsk form.

9. Ko-suspensjon ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori alle de aktive midlene er til stede i krystallinsk eller i det vesentlige krystallinsk form.

25

10. Ko-suspensjon ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori den mållevete dosen av aktivt middel velges fra mellom 100 μg og 100 mg per dose, mellom 100 μg og 10 mg per dose, og mellom 100 μg og 1 mg per dose.

30

11. Ko-suspensjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori den mållevete dosen av aktivt middel velges fra opptil 80 μg per dose, opptil 40 μg per dose, opptil 20 μg per dose eller mellom 10 μg og 100 μg per dose.

12. Ko-suspensjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori den mållevete dosen av aktivt middel velges fra mellom 0,1 og 2 μg per dose, 0,1 og 1 μg per dose, og 0,1 og 0,5 μg per dose.

35

- 13.** Ko-suspensjon ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori de suspenderende partikler oppviser en MMAD valgt fra mellom 10 μm og 500 nm, mellom 5 μm og 750 nm, og 1 μm og 3 μm .
- 5 **14.** Ko-suspensjon ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori de suspenderende partiklene har en volummedian optisk diameter valgt fra mellom 0,2 μm og 50 μm , mellom 0,5 μm og 15 μm , mellom 1,5 μm og 10 μm og mellom 2 μm og 5 μm .
- 10 **15.** Ko-suspensjon ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori de suspenderende partiklene er inkludert i suspensjonsmediet i en konsentrasjon valgt fra opptil 30 mg/ml og opptil 25 mg/ml.
- 15 **16.** Ko-suspensjon ifølge krav 15, hvori de suspenderende partiklene er inkludert i suspensjonsmediet i en konsentrasjon valgt fra mellom 1 mg/ml til 15 mg/ml, 3 mg/ml til 10 mg/ml, 1,5 mg/ml til 10 mg/ml.
- 20 **17.** Ko-suspensjon ifølge kravene 6 eller 7, hvori partiklene med det aktive midlet omfatter formoterol og de suspenderende partiklene er inkludert i suspensjonsmediet i en konsentrasjon valgt fra ca. 3 mg/ml, mellom 1,5 mg/ml og 5 mg/ml og mellom 0,5 mg/ml og 7,5 mg/ml.
- 25 **18.** Ko-suspensjon ifølge kravene 6 eller 7, hvori partiklene med det aktive midlet omfatter formoterol og de suspenderende partiklene er inkludert i suspensjonsmediet i en konsentrasjon valgt fra ca. 6 mg/ml, mellom 3 mg/ml og 10 mg/ml og mellom 1 mg/ml og 15 mg/ml.
- 30 **19.** Ko-suspensjon ifølge kravene 6 eller 7, hvori partiklene med det aktive midlet omfatter budenosid og de suspenderende partiklene er inkludert i suspensjonsmediet i en konsentrasjon valgt fra ca. 8 mg/ml, mellom 5 mg/ml og 20 mg/ml og mellom 0,5 mg/ml og 30 mg/ml.
- 35 **20.** Ko-suspensjon ifølge krav 6, hvori partiklene med det aktive midlet omfatter flutikason og de suspenderende partiklene er inkludert i suspensjonsmediet i en konsentrasjon valgt fra ca. 6 mg/ml, mellom 3 mg/ml og 10 mg/ml og mellom 1 mg/ml og 15 mg/ml.
- 21.** Ko-suspensjon ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori forholdet mellom den totale massen av de suspenderende partiklene og den totale massen av partiklene

med aktivt middel velges fra over 1,5, opptil 5, opptil 10, opptil 15, opptil 20, opptil 30, opptil 50, opptil 75, opptil 100, opptil 150 og opptil 200.

- 5 **22.** Ko-suspensjon ifølge krav 21, hvori minst ett av de aktive midlene inkludert i partiklene med aktivt middel, er et meget kraftig aktivt middel og forholdet mellom den totale massen av de suspenderende partiklene og den totale massen av partiklene med aktivt middel velges fra mellom 5 og 175, mellom 10 og 150, mellom 15 og 125 og mellom 25 og 75.
- 10 **23.** Ko-suspensjon ifølge krav 22, hvori partiklene med aktivt middel inkluderer én eller flere av flutikason, mometason og budesonid, og forholdet mellom den totale massen av de suspenderende partiklene og den totale massen av partiklene med aktivt middel velges fra mellom 1 og 20, mellom 5 og 15 og ca. 10.
- 15 **24.** Ko-suspensjon ifølge krav 21, hvori partiklene med aktivt middel inkluderer én eller flere av flutikason, mometason og budesonid, og forholdet mellom den totale massen av de suspenderende partiklene og den totale massen av partiklene med aktivt middel velges fra mellom 1 og 15, mellom 1,5 og 10 og mellom 2,5 og 5.
- 20 **25.** Ko-suspensjon ifølge krav 21, hvori partiklene med aktivt middel inkluderer formoterol, og forholdet mellom den totale massen av de suspenderende partiklene og den totale massen av partiklene med aktivt middel velges fra mellom 10 og 200, mellom 50 og 125, og ca. 75.
- 25 **26.** Ko-suspensjon ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori suspensjonsmediet omfatter drivmiddel i det vesentlige fritt for ytterligere bestanddeler.
- 27.** Ko-suspensjonen ifølge krav 26, hvori drivmidlet omfatter et drivmiddel valgt fra et HFA-drivmiddel, et PFC-drivmiddel og kombinasjoner derav.
- 30 **28.** Ko-suspensjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25, hvori suspensjonsmediet omfatter drivmiddel i kombinasjon med én eller flere bestanddeler valgt fra anti-løsningsmidler, løseliggjørende midler, ko-løsningsmidler, hjelpestoffer, PVP og PEG.
- 35 **29.** Ko-suspensjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 28 for anvendelse i en fremgangsmåte for åndedrettsavgivelse av et aktivt middel til en pasient, hvor fremgangsmåten er omfattende: å tilveiebringe en tilmålt doseinhalator omfattende en

beholder som inneholder en ko-suspensjon som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 28; og levere ko-suspensjonen til pasienten ved hjelp av den tilmålte doseinhalatoren.

5 **30.** Ko-suspensjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 28 for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en pasient som lider av en inflammatorisk eller hindrende lungesykdom eller tilstand.

10 **31.** Ko-suspensjonen for anvendelse ifølge krav 30, hvori sykdommen eller tilstanden velges fra astma, KOLS, forverring av luftveihyperreaktivitet som følge av annen legemiddelbehandling, allergisk rhinitt, bihulebetennelse, pulmonær vasokonstriksjon, betennelse, allergier, hindret respirasjon, respiratorisk nødsyndrom, pulmonal hypertensjon og lungebetennelse og hindring assosiert med cystisk fibrose.