



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3193835 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**A61K 9/12 (2006.01)**  
**A61K 31/495 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                | 2018.06.25                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2018.03.07                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (86) | European Application Nr.                                             | 15770593.0                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2015.09.15                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2017.07.26                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (30) | Priority                                                             | 2014.09.15, GB, 201416274<br>2015.03.19, GB, 201504662                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (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                                                                                                                     |
| (73) | Proprietor                                                           | Verona Pharma PLC, Bradley Court, Park Place Cardiff CF10 3DR, GB-Storbritannia                                                                                                                                                                                                                                 |
| (72) | Inventor                                                             | SPARGO, Peter Lionel, Nash House Beech Drive Harbledown Park Harbledown, Canterbury Kent CT2 8NR, GB-Storbritannia<br>FRENCH, Edward James, 28 Norman Road Canterbury, Kent CT1 3LX, GB-Storbritannia<br>HAYWOOD, Phillip A, Goldings Silver Street Anstey, Buntingford Hertfordshire SG9 0DH, GB-Storbritannia |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                           |

---

|      |       |                                                        |
|------|-------|--------------------------------------------------------|
| (54) | Title | <b>LIQUID INHALATION FORMULATION COMPRISING RPL554</b> |
|------|-------|--------------------------------------------------------|

|      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (56) | References Cited: | WO-A1-2014/037727, WO-A1-2014/140647, FRANCIOSI LUI G ET AL: "Efficacy and safety of RPL554, a dual PDE3 and PDE4 inhibitor, in healthy volunteers and in patients with asthma or chronic obstructive pulmonarydisease: findings from four clinical trials.", THE LANCET. RESPIRATORY MEDICINE NOV 2013, vol. 1, no. 9, November 2013 (2013-11), pages 714-727, XP9177640, ISSN: 2213-2600, C. COMPTON ET AL: "The Novartis view on emerging drugs and novel targets for the treatment of chronic obstructive pulmonarydisease", PULMONARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, vol. 26, no. 5, 1 October 2013 (2013-10-01), pages 562-573, XP55121337, ISSN: 1094-5539, DOI: 10.1016/j.pupt.2013.05.009, L. CALZETTA ET AL: "Effect of the Mixed Phosphodiesterase 3/4 Inhibitor RPL554 on Human Isolated Bronchial Smooth Muscle Tone", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 346, no. 3, 13 June 2013 (2013-06-13), pages 414-423, XP055202034, DOI: 10.1124/jpet.113.204644 |
|------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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. Flytende farmasøytisk sammensetning egnet for administrering ved inhalasjon som omfatter et fortynningsmiddel og en suspensjon av partikler av 9,10-dimetoksy-2-(2,4,6-trimetylfenylimino)-3-(N-karbamoyl-2-aminoetyl)-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido[6,1-a]isokinolin-4-on (RPL554) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,  
5  
hvori partiklene av RPL554 har en partikkelstørrelsesfordeling med en Dv50 (median partikkelstørrelse etter volum) verdi på fra 0,2 µm til 5 µm og hvori den flytende farmasøytiske sammensetningen ikke omfatter en mengde større enn  
10 0,1 vekt-% totalt av en  $\beta_2$ -adrenerg reseptoragonist og en muskarin reseptorantagonist.
2. Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvori sammensetningen ikke omfatter en  $\beta_2$ -adrenerg reseptoragonist eller en muskarin reseptorantagonist.
3. Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 eller 2, hvori partiklene av  
15 RPL554 har en partikkelstørrelsesfordeling med en Dv50-verdi på fra 0,7 µm til 2,5 µm.
4. Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge ett av de foregående kravene, hvori konsentrasjonen av partikler av RPL554 i den flytende farmasøytiske sammensetningen er fra 0,01 mg/mL til 40 mg/mL.
- 20 5. Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge ett av de foregående kravene, hvori sammensetningen har en pH på fra 6 til 8.
6. Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge ett av de foregående kravene, som videre omfatter én eller flere surfaktanter, fortrinnsvis hvori den ene eller flere surfaktantene er valgt fra én eller flere ikke-ioniske surfaktanter, mer foretrukket  
25 hvori den ene eller flere surfaktantene er valgt fra polyoksyetylenglykolsorbitanalkylestere og sorbitanalkylestere.
7. Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge ett av de foregående kravene, som videre omfatter én eller flere buffere, fortrinnsvis hvori den ene eller flere bufferne er valgt fra citrat- eller fosfatbuffere.

**8.** Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge ett av de foregående kravene, idet sammensetningen omfatter:

- (a) partiklene av RLP554 i en konsentrasjon på fra 0,01 mg/mL til 40 mg/mL;
- (b) én eller flere surfaktanter i en konsentrasjon på fra 0,01 mg/mL til 5 mg/mL; og
- 5 (c) en buffer i en konsentrasjon på fra 5 mg/mL til 20 mg/mL.

**9.** Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge ett av de foregående kravene, hvori sammensetningen videre omfatter en tonisitetsjusterer, eventuelt hvori tonisitetsjustereren er natriumklorid.

10 **10.** Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge ett av de foregående kravene, hvori fortynningsmidlet er vann.

**11.** Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge ett av de foregående kravene, idet sammensetningen omfatter:

- (a) partiklene av RLP554 i en konsentrasjon på 0,01 mg/mL til 30 mg/mL;
- (b) en polyoksyetylenglykolsorbitanalkylester i en konsentrasjon på fra 0,1  
15 mg/mL til 2 mg/mL;
- (c) en sorbitanalkylester i en konsentrasjon på fra 0,01 mg/mL til 0,1 mg/mL;
- (d) en første fosfatbufferkomponent i en konsentrasjon på fra 5 mg/mL til 10 mg/mL;
- (e) en andre fosfatbufferkomponent i en konsentrasjon på fra 5 mg/mL til 10  
20 mg/mL; og
- (f) en tonisitetsjusterer i en konsentrasjon på fra 2 mg/mL til 8 mg/mL, fortrinnsvis hvori sammensetningen omfatter:
  - (a) partiklene av RLP554 i en konsentrasjon på 0,05 mg/mL til 25 mg/mL;
  - (b) polyoksyetylen (20) sorbitanmonolaurat (Polysorbat 20, Tween 20) i en  
25 konsentrasjon på fra 0,1 mg/mL til 2 mg/mL;
  - (c) sorbitanmonolaurat (Span 20) i en konsentrasjon på fra 0,01 mg/mL til 0,1 mg/mL;

- (d) mononatriumfosfatmonohydrat i en konsentrasjon på fra 5 mg/mL til 10 mg/mL;
- (e) vannfri dibasisk natriumfosfat i en konsentrasjon på fra 5 mg/mL til 10 mg/mL; og
- 5 (f) natriumklorid i en konsentrasjon på fra 2 mg/mL til 8 mg/mL.

**12.** Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge ett av de foregående kravene, som er egnet for administrering av forstøvningsmiddel.

- 13.** Forstøver som omfatter en flytende farmasøytisk sammensetning egnet for administrering ved inhalasjon som omfatter et fortynningsmiddel og en suspensjon
- 10 av partikler av 9,10-dimetoksy-2-(2,4,6-trimetylphenylimino)-3-(N-karbamoyl-2-aminoetyl)-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido[6,1-a]isokinolin-4-on (RPL554) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

hvor partiklene av RPL554 har en partikkelstørrelsesfordeling med en  $Dv_{50}$  (median partikkelstørrelse etter volum) verdi på fra 0,2  $\mu\text{m}$  til 5  $\mu\text{m}$ .

- 15 **14.** Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 12 for anvendelse ved behandling av menneske- eller dyrekroppen.

- 15.** Flytende farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 12 for anvendelse i behandling eller forebygging av en sykdom eller tilstand valgt fra astma, allergisk astma, høyfeber, allergisk rhinitt, bronkitt, emfysem, bronkiektase,
- 20 kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), respiratorisk nødsyndrom for voksne (ARDS), steroidresistent astma, alvorlig astma, pediatrik astma, cystisk fibrose, lungefibrose, pulmonær fibrose, interstitial lungesykdom, hudlidelser, atopisk dermatitt, psoriasis, okulær betennelse, cerebral iskemi, inflammatoriske sykdommer og autoimmune sykdommer, fortrinnsvis hvor sykdommen eller
- 25 tilstanden er kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS).