



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3283067 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/277 (2006.01) A61P 25/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) C07C 255/42 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) A61K 47/18 (2017.01)
A61P 9/06 (2006.01) A61K 47/20 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

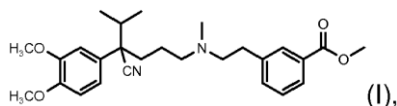
(45)	Translation Published	2020.05.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.01.01
(86)	European Application Nr.	16779363.7
(86)	European Filing Date	2016.04.13
(87)	The European Application's Publication Date	2018.02.21
(30)	Priority	2015.04.14, US, 201562147427 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 ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ; ME
	Designated Validation States:	MA ; MD
(73)	Proprietor	Milestone Pharmaceuticals Inc., 1111 Dr. Frederik-Philips Boulevard Suite 420, Saint-Laurent, Québec H4M 2X6, Canada
(72)	Inventor	MAGUIRE, Martin P., 70 US Oval, Apt 413, Plattsburgh, NY 12903/USA, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	HIGHLY WATER-SOLUBLE SALTS OF A SHORT ACTING PHENYLALKYLAMINE CALCIUM CHANNEL BLOCKER AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2008/019106, WO-A1-2010/107964, CA-A1- 2 693 627, US-A1- 2005 191 245, US-A1- 2009 318 413 ABDEL MOUEZ, M. ET AL.: 'Bioavailability Enhancement of Verapamil HCl via Intranasal Chitosan' EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES vol. 51, 2014, pages 59 - 66, XP028772604 YENIL, O. ET AL.: 'Preparation and Evaluation of Bioadhesive Inserts Containing Verapamil Hydrochloride for Nasal Delivery' LATIN AMERICAN JOURNAL OF PHARMACY vol. 32, no. 8, 2013, pages 1170 - 1177, XP055321163 ARNOLD, T.H. ET AL.: 'Pharmacodynamics of acute intranasal administration of Verapamil: Comparison with IV and Oral Administration' BIOPHARMACEUTICS AND DRUG DISPOSITION vol. 6, no. 4, 1985, pages 447 - 454, XP055321160

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. Vandig sammensetning formulert for nasal administrering omfattende et farmasøytisk akseptabelt acetat eller metansulfonatsalt av forbindelse I



eller et racemat eller enantiomer derav, hvori forbindelse I, eller racematet eller enantiomeren derav, løses opp i den vandige sammensetningen i en konsentrasjon på mellom 150 mg/ml og 600 mg/ml.

2. Den vandige sammensetningen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er S-enantiomeren av forbindelse I.

3. Den vandige sammensetningen ifølge krav 1 eller 2, hvori konsentrasjonen er omtrent 350 mg/ml eller omtrent 450 mg/ml.

4. Den vandige sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori den vandige sammensetningen omfatter fra 40 til 85 % (vekt/volum) vann eller hvori den vandige sammensetningen har en pH på $4,5 \pm 1,5$.

5. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori den vandige sammensetningen omfatter forbindelse I og mellom 0,5 og 1,5 mol ekvivalenter eddiksyre i forhold til forbindelsen, eller hvori den vandige sammensetningen omfatter forbindelse I og mellom 0,5 og 1,5 mol ekvivalenter metansulfonsyre i forhold til forbindelsen.

6. Den vandige sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori sammensetningen videre omfatter

i) chelateringsmiddel, særlig hvori chelateringsmidlet er en aminopolykarboksylsyre; ii) EDTA; og/eller

iii) pH-justeringsmiddel valgt fra gruppen som består av svovelsyre og metansulfonsyre, særlig hvori pH-justeringsmidlet er svovelsyre.

7. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvori sammensetningen utviser en viskositet på mellom 10 mPa*s og 70 mPa*s.

8. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvori sammensetningen videre omfatter et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff, spesielt hvori hjelpestoffet er

polysorbat eller propylenglykol.

- 5 **9.** Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvori den vandige løsningen omfattende saltet av forbindelse I forblir homogen ved romtemperatur, forblir homogen ved 10 °C i 4 dager eller forblir homogen ved 2-5 °C i 7 dager.

- 10 **10.** Nasalt avgivelsessystem omfattende en sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9 i en enhetsdoseringsform omfattende ikke mer enn fire enkeltpumpespraydoser eller en enhetsdoseringsform omfattende ikke mer enn to enkeltpumpespraydoser, spesielt hvori enhetsdoseringsformen konfigureres for administrering av ikke mer enn 200 mikroliter av sammensetningen til hvert nesebor til en pasient eller for administrering av ikke mer enn 150 mikroliter av sammensetningen til hvert nesebor til en pasient.

- 15 **11.** Sammensetning omfattende acetatsaltet av forbindelse I eller metansulfonatsaltet av forbindelse I.

- 20 **12.** Forbindelse I for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en sykdom valgt fra gruppen som består av hjertearytmi, stabil angina og migrene, fremgangsmåten omfattende nasal administrering til en pasient med behov derav av en vandig sammensetning omfattende et farmasøytisk akseptabelt acetatsalt av forbindelse I eller metansulfonatsalt av forbindelse I, hvori forbindelse I løses opp i den vandige sammensetningen i en konsentrasjon på mellom 150 mg/ml og 600 mg/ml.

- 25 **13.** Forbindelse I for anvendelsen ifølge krav 12,
i) hvori hjertearytmien er PSVT, atrieflimmer eller ventrikulær takykardi;
ii) hvor forbindelsen når en terapeutisk effektiv konsentrasjon i plasma til pasienten innen 3 til 5 minutter etter administrering til pasienten;
iii) hvori fremgangsmåten omfatter administrering mellom 150 mikroliter og 200
30 mikroliter av den vandige sammensetningen til pasienten; og/eller
iv) hvori pasienten er et menneske.

- 14.** Fremgangsmåte for å fremstille en løsning formulert for nasal administrering til en pasient, fremgangsmåten omfattende trinnene
35 a. tilsette en løsning omfattende en første oppløst syre til den frie basen av en forbindelse ifølge krav 1 for å danne en blanding, hvori den første oppløste syren velges fra gruppen som består av eddiksyre og metansulfonsyre;
b. tilsette til blandingen en løsning omfattende etylendiamintetraeddiksyre;

- c. varme opp og mekanisk røre om den resulterende blandingen inntil forbindelsen er fullstendig dispergert i blandingen;
- d. justere pH-en i blandingen ved å tilsette en løsning omfattende en andre oppløst syre til blandingen; og
- 5 e. fortynne blandingen slik at sluttkonsentrasjonen av forbindelsen i oppløsning er minst 300 mg per 1 ml.

15. Fremgangsmåten ifølge krav 14,

- i) hvori den andre oppløste syren velges fra gruppen som består av eddiksyre, svovelsyre
10 og metansulfonsyre; eller
- ii) hvori den endelige pH-en av løsningen er mellom ca. 4,0 og ca. 5,0, spesielt hvori den endelige pH-en av løsningen er ca. 4,5; eller
- iii) hvori løsningen omfattende saltet av forbindelsen forblir homogen ved 10 °C i 4 dager; eller
- 15 iv) hvori løsningen omfattende saltet av forbindelsen forblir homogen ved 2-5 °C i 7 dager.