



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3474850 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.07.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.04.22
(86)	European Application Nr.	18703749.4
(86)	European Filing Date	2018.02.02
(87)	The European Application's Publication Date	2019.05.01
(30)	Priority	2017.02.02, US, 201762453931 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
(73)	Proprietor	Otolanum AG, Bahnhofstrasse 21, 6300 Zug, Sveits
(72)	Inventor	WRAIGHT, Christopher John, 25 Eustace Street, Blackburn Victoria 3130, Australia MEYER, Thomas, Birkenweg 6, 4528 Zuchwil, Sveits
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **INTRANASAL COMPOSITION COMPRISING BETAHISTINE**

(56) References
Cited:

EP-A1- 0 397 025
WO-A1-2009/143572
BISSERA PILICHEVA ET AL: "Investigation of betahistine dihydrochloride biocompatibility and nasal permeability in vitro", JOURNAL OF APPLIED BIOMEDICINE, vol. 14, no. 4, 1 November 2016 (2016-11-01), pages 299-305, XP055459715, ISSN: 1214-021X, DOI: 10.1016/j.jab.2016.06.001

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 for intranasal avgivelse til en menneskepasient, omfattende en oppløsning eller suspensjon av en terapeutisk effektiv mengde av betahistindihydroklorid, et viskositetsforbedrende middel og et buffermiddel, hvori pH-en i den farmasøytiske sammensetningen er 4,4 til 6,4.

2. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, hvori pH-en i den farmasøytiske sammensetningen er 4,4, 4,8, 5, 5,2, 5,4, 5,6, 5,8, 6, 6,2 eller 6,4 eller hvori pH-en er mellom en hvilken som helst av verdiene.

3. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, hvori etter en enkelt intranasal administrering til et menneske:

- (i) varierer $C_{\max}$ for betahistin fra 80-125 % av:
640 pg/ml for en 5 mg betahistindose;
2000 pg/ml for en 10 mg betahistindose;
4000 pg/ml for en 20 mg betahistindose; eller
10 500 pg/ml for en 40 mg betahistindose; eller
- (ii) $AUC_{0-siste}$ av betahistin varierer fra 80 %-125 %:
210 pg*time/ml for en 5 mg betahistindose;
500 pg*time/ml for en 10 mg betahistindose;
1600 pg*time/ml for en 20 mg betahistindose; eller
3500 pg*time/ml for en 40 mg betahistindose; eller
- (iii) AUC_{0-inf} av betahistin varierer fra 80 %-125 %:
275 pg*time/ml for en 5 mg betahistindose;
700 pg*time/ml for en 10 mg betahistindose;
1630 pg*time/ml for en 20 mg betahistindose; eller
3940 pg*time/ml for en 40 mg betahistindose; eller
- (iv) $t_{\max}$ til betahistin varierer fra 0,08–0,5 time.

4. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori det viskositetsforbedrende midlet er valgt fra gruppen som består av polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, metylcellulose, karboksymetylcellulose-Na, hydroksyetylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, polyetylen-oksid, Karbopol, polyetylenglykol, propylenglykol, glyserin, alginater, karrageenan, pektiner, maltodekstrin,

natriumstivelsesglykolat, tragentgummi, gummi arabicum, mikrokrySTALLinsk cellulose og kombinasjoner derav.

5 5. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 4, hvori det viskositetsforbedrende midlet er polyvinylpyrrolidon.

10 6. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5, videre omfattende ett eller flere fuktighetsgivende midler; eventuelt hvori det ene eller flere fuktighetsgivende midlene er valgt fra gruppen som består av glyserin, etylenglykol, propylenglykol, propylenglykol 400, heksalenglykol, butylenglykol, dekstrose, glyseryltriacetat, polydekstrose, glyserol, glyseryltriacetat, sorbitol, mannitol og kombinasjoner derav.

15 7. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, hvori:

- (i) sammensetningen omfatter betahistindihydroklorid i en konsentrasjon på 1 mg/ml til 1000 mg/ml eller 10 mg/ml til 400 mg/ml; eller
- (ii) sammensetningen er i form av en enhetsdose omfattende betahistindihydrokloridet i en mengde på 5 mg til 100 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg eller 80 mg; eller
- (iii) sammensetningen er i form av en enhetsdose, omfattende 1 µl til 1000 µl av sammensetningen per enhetsdose.

25 8. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, hvori sammensetningen:

- (i) kan administreres som en spray eller aerosol; eller
- (ii) er en vandig løsning; eller
- (iii) omfatter et lipid; eller
- (iv) videre omfatter minst ett ytterligere farmasøytisk aktivt middel; eventuelt hvori det minst ene ytterligere farmasøytisk aktive midlet er en glutamatreseptorantagonist; eller
- (v) videre omfatter minst én enzyminhibitor eller absorpsjonspromotor.

9. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–8, hvori:

(i) $C_{\max}$ av betahistin i humant plasma etter en enkelt intranasal dose av sammensetningen er minst 0,5 ng/ml eller minst 4 ng/ml; eller

(ii) enkeltdosen av sammensetningen omfatter 20 mg eller 40 mg betahistindihydroklorid; eller

5 (iii) $t_{\max}$ av betahistin i humant plasma etter enkel intranasal dose av sammensetningen er 0,08 time eller mer eller er 0,12 timer eller mer; eller

(iv) $AUC_{0-siste}$ av betahistin i humant plasma etter en enkelt intranasal dose av sammensetningen er minst 0,2 time*ng/ml, minst 1,5 timer*ng/ml eller minst 3,0 timer*ng/ml.

10 10. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, for anvendelse som et medikament.

11. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle, lindre symptomer på eller for profylakse av en
15 indre øreforstyrrelse, vestibulær lidelse, nevrotologisk lidelse, otologisk lidelse eller nevrologisk lidelse; hvori sammensetningen administreres intranasalt, og eventuelt hvori:

(i) den vestibulære lidelsen er vestibulær vertigo eller Menieres sykdom; eller

(ii) den indre ørelidelsen er valgt fra tinnitus eller hørselstap; eller

(iii) den indre ørelidelsen assosieres med symptomene: hørselstap, akutt hørselstap,
20 tinnitus, kvalme eller svimmelhet.

12. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, for anvendelse i en fremgangsmåte for å lette vestibulær rehabilitering.

25 13. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle overvekt, redusere vektøkning, behandle vektøkning og/eller behandle spiseforstyrrelser, hvori sammensetningen administreres intranasalt; eventuelt der vektøkning induseres ved administrering av antipsykotiske legemidler som virker på histaminreseptorer; eventuelt hvori det antipsykotiske legemidlet er olanzapin.

30 14. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 10–13, hvori:

(i) sammensetningen administreres én gang om dagen, to ganger om dagen, tre ganger om dagen, fire ganger om dagen, fem ganger om dagen, seks ganger om dagen, syv

ganger om dagen, åtte ganger om dagen, ni ganger om dagen, eller ti ganger om dagen; og/eller

(ii) en total daglig dose av betahistindihydrokloridet er 0,01 mg/kg til 20 mg/kg kroppsvekt av den menneskelige pasienten.

- 5 15. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 10–14, hvori:
- (i) en total daglig dose av betahistindihydrokloridet er 1 til 200 mg eller er 5 til 100 mg; eller
- (ii) sammensetningen administreres i en enhetsdose omfattende
- 10 betahistindihydrokloridet, i en mengde på 1 mg til 100 mg betahistin per enhetsdose; eller
- (iii) etter en enkelt intranasal administrering til et menneske, er relativ biotilgjengelighet av betahistin som er avgitt intranasalt opptil 10–50 ganger høyere i forhold til betahistin som er avgitt oralt.