



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3486233 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 211/60 (2006.01)
A61K 31/245 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
C07C 65/11 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

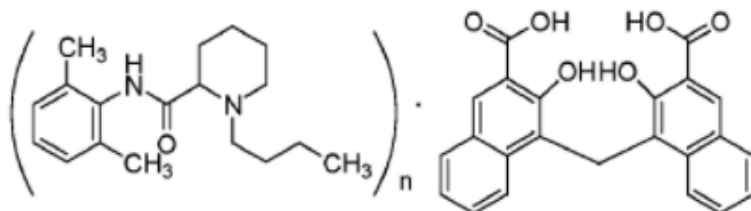
(45)	Translation Published	2021.05.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.01.27
(86)	European Application Nr.	18777940.0
(86)	European Filing Date	2018.03.26
(87)	The European Application's Publication Date	2019.05.22
(30)	Priority	2017.03.27, CN, 201710188001
(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	FRUITHY HOLDINGS LIMITED, Unit B, 17/F, Success Commercial Building 245-251 Hennessy Road, Wanchai Hongkong 999077, Kina
(72)	Inventor	ZHANG, Shanchun, No.358 Ganquan Road Shushan, Hefei Anhui 230031, Kina WANG, Yihua, No.358 Ganquan Road Shushan, Hefei Anhui 230031, Kina PENG, Jiashi, No.358 Ganquan Road Shushan, Hefei Anhui 230031, Kina CHENG, Kaisheng, No.358 Ganquan Road Shushan, Hefei Anhui 230031, Kina WANG, Xiao, No.358 Ganquan Road Shushan, Hefei Anhui 230031, Kina GAO, Shu, No.358 Ganquan Road Shushan, Hefei Anhui 230031, Kina SUN, Hongzhang, No.358 Ganquan Road Shushan, Hefei Anhui 230031, Kina LU, Xiaorong, No.358 Ganquan Road Shushan, Hefei Anhui 230031, Kina
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	POORLY SOLUBLE COMPLEX OR SOLVATE THEREOF, PHARMACEUTICAL COMPOSITION, AND APPLICATION THEREOF
(56)	References Cited:	CN-A- 104 370 934 NAOMI, I. et al.: "Dissolution of Bupicacaine 3-Hydroxy-2-Naphthoate into Phosphate Buffers", J. Pharm. Pharmacol., vol. 31, 24 January 1979 (1979-01-24), pages 622-626, XP055577331, Ostergaard et al.: "Bupivacaine Salts of Diflunisal and Other Aromatic Hydro-Xycarboxylic Acids: Aqueous Solubility and Release Characteristics from Solutions and Suspensions Using a Rotating Dialysis Cell Model", European Journal of Pharmaceutical Science, vol. 26, 31 December 2005 (2005-12-31), pages 280-287, XP027803692,

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. Kompleks med formel (I) eller et solvat derav:



Formel (I)

hvor n er 1 til 4.

2. Komplekset eller solvatet derav ifølge krav 1, hvor n er 2.

3. Kompleks eller solvatet derav ifølge krav 2, hvor solvatet er et metanolsolvat, et etanolsolvat eller et hydrat.

4. Komplekset eller solvatet derav ifølge krav 2, hvor komplekset eller solvatet er et etanolsolvat med en polymorf A, hvor et røntgenpulverdiffraksjonsmønster derav, målt med Cu-Ka-stråling, har diffraksjonstopper ved ca. $4,9 \pm 0,2$, $9,8 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $12,9 \pm 0,2$, $13,7 \pm 0,2$, $14,7 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $24,7 \pm 0,2$ og $26,1 \pm 0,2$ representert med 2θ .

5. Komplekset eller solvatet derav ifølge krav 2, hvor komplekset eller solvatet derav er et metanolsolvat med en polymorf B, hvor et røntgenpulverdiffraksjonsmønster derav, målt med Cu-Ka-stråling, har diffraksjonstopper ved ca. $10,9 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $13,7 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $17,3 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $25,1 \pm 0,2$, $26,4 \pm 0,2$, $29,0 \pm 0,2$ og $34,6 \pm 0,2$ representert med 2θ .

6. Komplekset eller solvatet derav ifølge krav 2, hvori komplekset eller solvatet derav er et hydrat med en polymorf C, hvor et røntgenpulverdiffraksjonsmønster derav, målt med Cu-Ka-stråling, har diffraksjonstopper ved ca. $10,8 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $13,7 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$ og $27,0 \pm 0,2$ representert med 2θ .

7. Komplekset eller solvatet derav ifølge krav 1 eller 2, hvor komplekset eller solvatet derav er i en amorf form.

8. Komplekset eller solvatet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor komplekset eller solvatet derav har en median partikkelstørrelse D_{50} i området 0,1 til 50 μm .

5 9. Fremgangsmåte for å fremstille komplekset eller solvatet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, omfattende å blande bupivakain og pamoinsyre i et molforhold større enn 1:1 og mindre enn eller lik 4:1 i et løsningsmiddel og varme opp den resulterende blandingen, hvor løsningsmidlet er valgt fra en gruppe bestående av metanol, aceton, etanol, dimetylsulfoksyd, N,N-dimetylformamid, vann og et blandet
10 løsningsmiddel derav, og fortrinnsvis hvor det molære forholdet mellom bupivakain og pamoinsyre er større enn eller lik 2:1.

10. Fremgangsmåte for fremstilling av komplekset eller solvatet derav ifølge krav 4, omfattende å blande bupivakain og pamoinsyre i et molforhold større enn eller lik 2:1
15 i et løsningsmiddel og varme opp den resulterende blandingen, hvor løsningsmidlet omfatter etanol og eventuelt omfatter en eller flere valgt fra en gruppe bestående av metanol, aceton, dimetylsulfoksyd, N,N-dimetylformamid og vann.

11. Fremgangsmåte for fremstilling av komplekset eller solvatet derav ifølge krav 5, omfattende å blande bupivakain og pamoinsyre i et molforhold større enn eller lik 2:1
20 i et løsningsmiddel og varme opp den resulterende blandingen, hvor løsningsmidlet omfatter metanol og eventuelt omfatter en eller flere valgt fra en gruppe bestående av aceton, dimetylsulfoksyd, N,N-dimetylformamid og vann.

25 12. Fremgangsmåte for å fremstille komplekset eller solvatet derav ifølge krav 6, omfattende å omdanne komplekset eller solvatet derav ifølge krav 4, 5 eller 7 til et bis(bupivakain)pamoathydrat i vann.

13. Fremgangsmåte for fremstilling av komplekset ifølge krav 7, omfattende
30 omdannelse av komplekset eller solvatet derav ifølge krav 4, 5 eller 6 til et amorft pulver ved oppvarming av det for å fjerne løsningsmidlet; eller å fremstille amorft pulver fra bupivakain og pamoinsyre ved en smeltemetode.

14. Farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk effektiv mengde av
35 komplekset eller solvatet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.

15. Kompleks eller et solvat derav ifølge krav 1 til 8 for anvendelse ved fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for forebygging eller behandling av kirurgisk smerte, intraoperativ smerte og postkirurgisk smerte, fortrinnsvis administreres den farmasøytiske sammensetningen via subkutan injeksjon, intrakutan injeksjon, eller
- 5 intramuskulær injeksjon.