



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3551189 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/5517 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.02.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.11.01
(86)	European Application Nr.	17878604.2
(86)	European Filing Date	2017.12.08
(87)	The European Application's Publication Date	2019.10.16
(30)	Priority	2016.12.09, US, 201662432353 P 2017.04.13, US, 201762485281 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	Alexza Pharmaceuticals, Inc., 6550 Dumbarton Circle, Suite A, Fremont, CA 94555, USA
(72)	Inventor	CASELLA, James, 7 Little Point Street, Essex, Connecticut 06426, USA GONG, Lily, 1411 Montego Drive, San Jose, California 95120, USA KAMEMOTO, Edwin S., 585 Dory Lane, Redwood City, California 94065, USA
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **ALPRAZOLAM FOR USE IN TREATING EPILEPSY**

(56) References

Cited:

US-A1- 2006 120 962, WO-A2-2012/075286, US-B2- 6 979 437, US-A1- 2013 156 823,
SPENCER: "Auras Are Frequent in Patients With Generalized Epilepsy", EPILEPSY
CURRENTS, vol. 15, 1 April 2015 (2015-04-01), pages 75-77, XP055509530,
RABINOWITZ ET AL.: 'Ultra-Fast Absorption of Amorphous Pure Drug Aerosols Via Deep Lung
Inhalation' JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES vol. 95, November 2006, pages 2438
- 2451, XP055509521
SPENCER: 'Auras Are Frequent in Patients With Generalized Epilepsy' EPILEPSY CURRENTS
vol. 15, April 2015, pages 75 - 77, XP055509530
KASTELEIJN-NOLST TRENITE DOROTHEE ET AL: "The 'Photosensitivity Model' is (also)a
model for focal (partial) seizures", EPILEPSY RESEARCH, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS
, AMSTERDAM, NL, vol. 133, 2 December 2016 (2016-12-02), pages 113-120, XP085033448,
ISSN: 0920-1211, DOI: 10.1016/J.EPILEPSYRES.2016.11.012
PORTER ROGER J: "The photosensitivity model is not a model for partial (focal) seizures",
EPILEPSY RESEARCH, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS , AMSTERDAM, NL, vol. 133, 22
November 2016 (2016-11-22), pages 110-112, XP085033451, ISSN: 0920-1211, DOI:
10.1016/J.EPILEPSYRES.2016.11.016
French J. ET AL: "A Two-Part, Phase IIb Efficacy Study of Staccato Alprazolam Inhaler in
Patients with Epilepsy with a Predictable Seizure Pattern: Topline Results from Part 2", , 4
December 2020 (2020-12-04), pages 1-2, XP055932435, Retrieved from the Internet:
URL:https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/676 [retrieved on 2022-06-16]

ASNIS-ALIBOZEK AVIVA ET AL: "The unmet need for rapid epileptic seizure termination (REST)", *EPILEPSY & BEHAVIOR REPORTS*, vol. 15, 1 January 2021 (2021-01-01), page 100409, XP055932434, ISSN: 2589-9864, DOI: 10.1016/j.ebr.2020.100409

Dan Stanton: "Ferrer to add drug aerosol delivery tech through Alexza acquisition", *Outsourcing Pharma*, 10 May 2016 (2016-05-10), pages 1-2, XP055703355, Retrieved from the Internet: URL:<https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2016/05/11/Ferrer-to-add-drug-aerosol-delivery-tech-through-Alexza-acquisition> [retrieved on 2020-06-10]

Alexza Pharmaceuticals ET AL: "AZ-002 (Staccato alprazolam) in Epilepsy Patients", , 21 December 2015 (2015-12-21), pages 1-6, XP55702836, Retrieved from the Internet: URL:<https://www.prnewswire.com/news-releases/alexza-pharmaceuticals-announces-interim-results-from-its-phase-2a-study-of-az-002-staccato-alprazolam-in-epilepsy-patients-300195911.html> [retrieved on 2020-06-09]

FRENCH JACQUELINE A ET AL: "The Epilepsy Foundation's 4th Biennial Epilepsy Pipeline Update Conference", *EPILEPSY AND BEHAVIOR*, vol. 46, 25 April 2015 (2015-04-25), pages 34-50, XP029239178, ISSN: 1525-5050, DOI: 10.1016/J.YEBEH.2015.02.033

RABINOWITZ ET AL: "Ultra-Fast Absorption of Amorphous Pure Drug Aerosols Via Deep Lung Inhalation", *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES*, vol. 95, 1 November 2006 (2006-11-01), pages 2438-2451, XP055509521,

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. Alprazolam for anvendelse i en fremgangsmåte for seponeringen av et pågående epileptisk anfall hos et individ med behov derav, hvori anfallet ikke har utviklet seg til status epilepticus, hvori individet velges fra pasienter med partielle (fokale) eller generaliserte anfall, fremgangsmåten omfattende oral administrering av alprazolam, hvori alprazolamet administreres i form av en kondensasjonsaerosol.
2. Alprazolam for anvendelse ifølge krav 1, hvori individet velges fra pasienter med aura, fokale anfall som sekundært generaliserer, eller pasienter med juvenil myoklonisk epilepsi hvorved anfallet typisk manifesterer seg over en periode på minutter.
3. Alprazolam for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori kondensasjonsaerosolen fremstilles ved fremstilling av en film som inneholder en alprazolamsammensetning på et varmeledende og ugjennomtrengelig substrat og oppvarming av substratet til minst 300 °C, til minst 350 °C eller til 390 °C $\pm$ 50 °C, for derved i det vesentlige fullføring av fordunstning (fordamping) av alprazolamsammensetningen fra substratet innen 2 sekunder, fortrinnsvis innen 1 sekund, og mer foretrukket innen 0,5 sekund, og avkjøling av dampen fremstilt og dermed fremstilling av aerosolpartikler som inneholder alprazolamsammensetningen.
4. Alprazolam for anvendelse ifølge krav 3, hvori alprazolamfilmen har en tykkelse på mellom 0,1 og 10 μ m, fortrinnsvis mellom 0,5 og 5 μ m.
5. Alprazolam for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori alprazolamet leveres via inhalasjon til lungene til individet for å oppnå en alprazolamplasma T_{maks} på mindre enn 2 minutter etter administrering.
6. Alprazolam for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori alprazolammengden tilveiebrakt per inhalering er mellom 1 mg og 2 mg, hvori alprazolam leveres som et inhalasjonspulver administrert fra en éngangsinhalator for oral inhalering.

- 7.** Alprazolam for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori minst 80 vekt-% av alprazolamaerosolpartiklene har en størrelse mindre enn 5 µm, fortrinnsvis minst 90 vekt-% av alprazolamaerosolpartiklene har en størrelse mindre enn 5 µm.
- 8.** Alprazolam for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori minst 50 vekt-% av alprazolamaerosolpartiklene har en størrelse mindre enn 2 µm.
- 9.** Alprazolam for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori alprazolamkondensasjonsaerosolen er i det vesentlige fri for eksipienser, fortrinnsvis er alprazolamkondensasjonsaerosolen fri for eksipienser.
- 10.** Alprazolam for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori alprazolamet selvadministreres ved utbruddet av ett eller flere symptomer på anfallet, eller etter utbruddet av ett eller flere symptomer på anfallet.
- 11.** Alprazolam for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori alprazolamaerosolen administreres når individet opplever en sensorisk eller erfaringsmessig aura.
- 12.** Alprazolam for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori individet er en pasient med et fokalt anfall uten svekkelse av bevissthet/årvåkenhet.
- 13.** Alprazolam for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori individet er en pasient med forlengede fokale partielle anfall, eller juvenil myoklonisk epilepsi.
- 14.** Alprazolam for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvori alprazolamet leveres via inhalasjon til lungene til individet for å oppnå en maksimal terapeutisk effekt innen 2 minutter etter inhalering av alprazolam.
- 15.** Alprazolam for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori alprazolamaerosol administreres ikke-invasivt til den dype lungen, derved fremstilling

av pålitelig IV-lignende farmakokinetikk, ved anvendelse av en pusteaktivert anordning som leverer alprazolamet mens pasienten ganske enkelt tar en enkelt inhalering gjennom munnstykket til anordningen uten behov for annen koordinering.