



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3716952 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*A61K 9/20 (2006.01)*  
*A61K 9/16 (2006.01)*  
*A61K 9/28 (2006.01)*  
*A61K 9/48 (2006.01)*  
*A61K 31/00 (2006.01)*  
*A61K 31/444 (2006.01)*

**Norwegian Industrial Property Office**

---

(45)	Translation Published	2022.04.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.01.05
(86)	European Application Nr.	18815293.8
(86)	European Filing Date	2018.11.28
(87)	The European Application's Publication Date	2020.10.07
(30)	Priority	2017.12.21, GB, 201721515 2017.11.29, US, 201762592242 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:	KH ; MA ; MD ; TN
(73)	Proprietor	Kalvista Pharmaceuticals Limited, Porton Science Park Bybrook Road, Porton Down, Salisbury SP4 0BFWiltshire, Storbritannia
(72)	Inventor	COLLETT, John Herman, Quay Pharmaceuticals Ltd.28 ParkwayDeeside Industrial Park, DeesideFlintshire CH5 2NS, Storbritannia COOK, Gary Paul, 66 Griffin Road, WestfordMassachusetts 01886, USA FARRAR, Jamie Joseph, Quay Pharmaceuticals Ltd.28 ParkwayDeeside Industrial Park, DeesideFlintshire CH5 2NS, Storbritannia FRODSHAM, Michael John, Quay Pharmaceuticals Ltd.28 ParkwayDeeside Industrial Park, DeesideFlintshire CH5 2NS, Storbritannia ROE, Michael Bryan, Kalvista Pharmaceutical LimitedPorton Science ParkBybrook Road, Porton DownWiltshire SP4 0BF, Storbritannia

TODD, Richard Simon, Kalvista Pharmaceuticals Limited  
Porton Science Park  
Bybrook Road, Porton Down  
Wiltshire SP4 0BF, Storbritannia  
WARD, Robert Neil, Quay Pharmaceuticals Ltd.  
28 Parkway  
Deeside Industrial Estate, Deeside  
Flinshire CH5 2NS, Storbritannia

(74) Agent or Attorney OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvveien 1A, 0275 OSLO, Norge

---

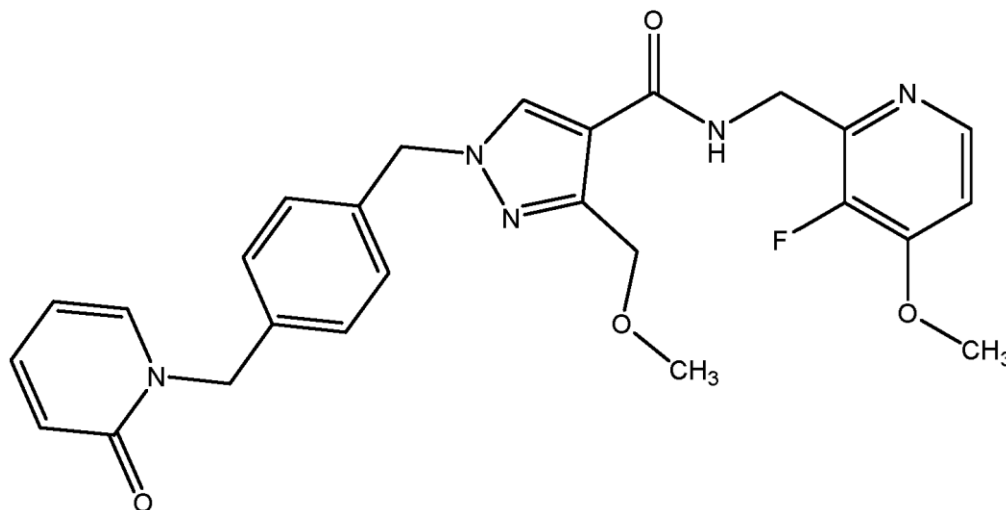
(54) Title **DOSAGE FORMS COMPRISING A PLASMA KALLIKREIN INHIBITOR**

(56) References  
Cited: WO-A1-2016/083820

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. Oral doseringsform omfattende en fast form for forbindelsen med formel A



Formel A

- 5 hvor den faste form for forbindelsen med formel A oppviser i det minste de følgende karakteristiske røntgenpulverdiffraksjonstopper (Cu-K $\alpha$ -stråling, uttrykt i grader 2 $\theta$ ) ved omtrent 11,2, 12,5, 13,2, 14,5 og 16,3,

hvor begrepet "omtrent" betyr at det er en usikkerhet i målingene av gradene 2 $\theta$  på  $\pm 0,3$  (uttrykt i grader 2 $\theta$ ).

- 10 2. Oral doseringsform ifølge krav 1, hvor mengden av den faste form for forbindelsen med formel A i doseringsformen er mellom 0,1 mg og 1,000 mg; og/eller

hvor den faste form for forbindelsen med formel A foreligger i en mengde mellom 1 vekt% og 70 vekt% beregnet på den samlede vekt av den orale doseringsform.

- 15 3. Oral doseringsform ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, ytterligere omfattende:

(i) et bindemiddel, valgfritt hvor bindemidlet omfatter ett eller flere av: metylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, povidon, kopovidon, gelatin, gummi arabicum, etylcellulose, polyvinylalkohol, stivelse, forgelatinisert stivelse, agar, tragakant og natriumalginat; og/eller

hvor bindemidlet foreligger i en mengde mellom 0,1 vekt% og 30 vekt% beregnet på den samlede vekt av den orale doseringsform; og/eller

hvor vektforholdet mellom forbindelsen med formel A og bindemidlet er mellom 1:0,01 og 1:1; og/eller

- 5 (ii) et fortynningsmiddel, valgfritt hvor fortynningsmidlet omfatter ett eller flere av: kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat-dibasisk, kalsiumfosfat-tribasisk, kalsiumsulfat, mikrokrystallinsk cellulose, pulverisert cellulose, dekstrater, dekstriner, dekstroseekspianser, fruktose, kaolin, laktitol, laktose, laktosemonohydrat, mannitol, sorbitol, maltitol, stivelse, forgelatinisert stivelse og sakkarose; og/eller

- 10 hvor fortynningsmidlet foreligger i en mengde mellom 1 vekt% og 99 vekt% beregnet på den samlede vekt av den orale doseringsform; og/eller

hvor vektforholdet mellom forbindelsen med formel A og fortynningsmidlet er mellom 1:0,1 og 1:500; og/eller

(iii) et desintegrasjonsmiddel; og/eller

- 15 (iv) et smøremiddel og/eller glidemiddel; og/eller

(v) en syre, valgfritt hvor syren omfatter én eller flere av: maleinsyre, vinsyre, ravsyre og sitronsyre; og/eller

hvor syren foreligger i en mengde mellom 1 vekt% og 40 vekt% beregnet på den samlede vekt av den orale doseringsform; og/eller

- 20 hvor vektforholdet mellom forbindelsen med formel A og syren er mellom 1:0,1 og 1:2; og/eller

(vi) et overflateaktivt middel, valgfritt hvor det overflateaktive middel omfatter natriumlaurylsulfat og/eller Tween 80; og/eller

- 25 hvor det overflateaktive middel foreligger i en mengde mellom 1 vekt% og 20 vekt% beregnet på den samlede vekt av den orale doseringsform; og/eller

hvor vektforholdet mellom forbindelsen med formel A og det overflateaktive middel er mellom 1:0,01 og 1:1; og/eller

(vii) et belegg, valgfritt hvor belegget er et enterisk belegg; og/eller

(viii) én eller flere ytterligere aktive ingredienser.

5 4. Oral doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1-2, ytterligere omfattende en lipideksiens, valgfritt hvor lipideksiensen omfatter ett eller flere av: sakkarosefettsyreestere, så som sakkarosestearat, sakkarose palmitat, sakkaroselaurat, sakkarosebehenat, sakkaroseoleat, sakkaroseerukat, og  
10 blandinger derav; fosfolipider, fosfatidylkeramider, fettysyrer, ikkeioniske overflateaktive midler, vitamin E-tokoferylsuksinatpolyetylenglykol (TPGS) (medregnet D- $\alpha$ -tokoferolpolyetylenglykolsuksinat (IPGS)), glycerylmonooleat, overflateaktive midler i Gelucire<sup>®</sup>-serien, glycerider og blandinger derav;

og/eller hvor lipideksiensen foreligger i en mengde mellom 10 vekt% og 99%  
15 beregnet på den samlede vekt av den orale doseringsform; og/eller hvor vektforholdet mellom forbindelsen med formel A to lipideksiensen er mellom 1:0,1 og 1:100; og/eller

et belegg, valgfritt hvor belegget er et enterisk belegg; og/eller

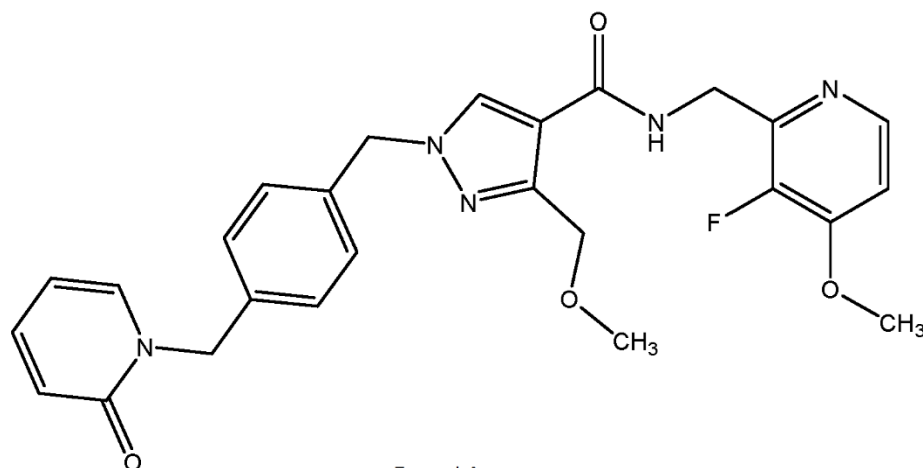
én eller flere ytterligere aktive ingredienser.

20 5. Oral doseringsform ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor:

(i) den orale doseringsform er i form av en kapsel, valgfritt hvor kapselskallet er fremstilt av gelatin, hydroksypropylmetylcellulose eller stivelse, eller

(ii) den orale doseringsform er i form av en tablett.

25 6. Fremgangsmåte for fremstilling av en oral doseringsform omfattende en forbindelse med formel A



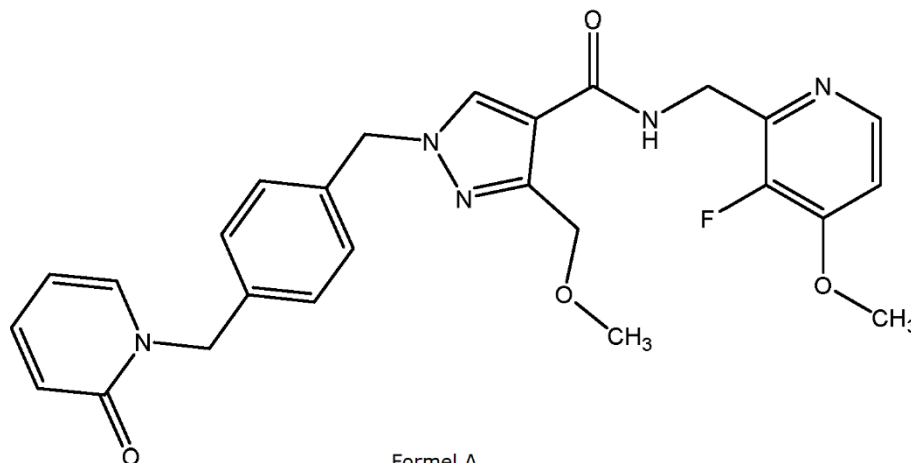
Formel A

omfattende trinnene å

- (a) blande en fast form for forbindelsen med formel A som oppviser i det minste de følgende karakteristiske røtgenpulverdiffraksjonstopper (Cu-K $\alpha$ -stråling, uttrykt i grader 2 $\theta$ ) ved omtrent 11,2, 12,5, 13,2, 14,5 og 16,3 med en granuleringsvæske omfattende et bindemiddel, og valgfritt et fortynningsmiddel, et desintegrasjonsmiddel og/eller et overflateaktivt middel;
- (b) granulere dispersjonen fra trinn (a) for å danne granuler;
- (c) tørke granulene;
- (d) valgfritt blande sammen granulene fra trinn (b) eller (c) med et fortynningsmiddel, en syre, et overflateaktivt middel og/eller et smøremiddel for å danne blandede granuler; og
- (e) komprimere eller fylle granulene eller de blandede granuler inn i en fast oral doseringsform,
- 15 hvor begrepet "omtrent" betyr at det er en usikkerhet i målingene av gradene 2 $\theta$  på  $\pm 0,3$  (uttrykt i grader 2 $\theta$ ).
7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor granuleringsvæsken ytterligere omfatter vann; og/eller
- 20 hvor tørkingen i trinn (c) utføres ved en temperatur over 45°C, fortrinnsvis over 55°C; og/eller

hvor, i trinn (e), granulene eller de blandede granuler komprimeres til en fast oral doseringsform i form av en tablett.

8. Fremgangsmåte for fremstilling av en oral doseringsform omfattende en forbindelse med formel A



5

omfattende trinnene å

(a) dispergere en fast form for forbindelsen med formel A som oppviser i det minste de følgende karakteristiske røntgenpulverdiffraksjonstopper (Cu-K $\alpha$ -stråling, uttrykt i grader 2 $\theta$ ) ved omtrent 11,2, 12,5, 13,2, 14,5 og 16,3, i smeltet lipideksiens;

10

(b) fylle den smeltede dispersjon på en kapsel,

hvor begrepet "omtrent" betyr at det er en usikkerhet i målingene av gradene 2 $\theta$  på  $\pm 0,3$  (uttrykt i grader 2 $\theta$ ).

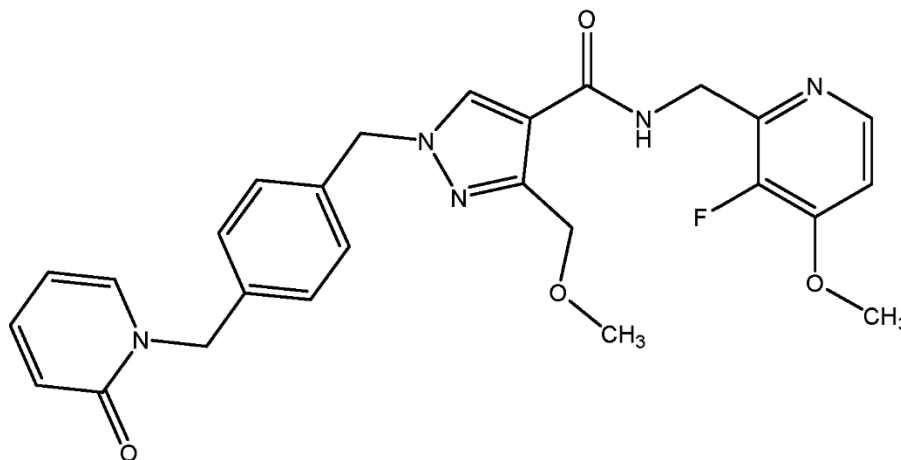
9. Fremgangsmåte ifølge krav 8,

15 hvor lipideksiensen er TPGS eller Gelucire 44/14, fortrinnsvis TPGS;

og/eller

hvor kapselskallet er fremstilt av gelatin, hydroksypropylmetylcellulose eller stivelse.

10. Fremgangsmåte for fremstilling av en oral doseringsform omfattende en forbindelse med formel A



5 omfattende å fylle en kapsel med en fast form for forbindelsen med formel A som oppviser i det minste de følgende karakteristiske røntgenpulverdiffraksjonstopper (Cu-K $\alpha$ -stråling, uttrykt i grader 2 $\theta$ ) ved omtrent 11,2, 12,5, 13,2, 14,5 og 16,3,

hvor begrepet "omtrent" betyr at det er en usikkerhet i målingene av gradene 2 $\theta$  på  $\pm 0,3$  (uttrykt i grader 2 $\theta$ ).

10 11. Oral doseringsform som kan erholdes ved bruk av en fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 6-10.

12. Oral doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, eller fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 6-10, hvor:

15 (i) den faste form for forbindelsen med formel A har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som er i det vesentlige likt hva som vises på fig. 1a; og/eller

(ii) den faste form for forbindelsen med formel A oppviser en endoterm topp i sin DSC-termograf ved  $151 \pm 3^\circ\text{C}$ ; og/eller

den faste form for forbindelsen med formel A has en DSC-termograf som er i det vesentlige lik hva som vises på fig. 3.



13. Oral doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 og 11, for anvendelse i terapi.
14. Oral doseringsform ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 og 11, for anvendelse ved behandling av en sykdom eller tilstand mediert av plasmakallikrein, 5 hvor:
- (i) sykdommen eller tilstanden mediert av plasmakallikrein er valgt fra svekket synsskarphet, diabetisk retinopati, retinal vaskulær permeabilitet forbundet med diabetisk retinopati, diabetisk makulært ødem, arvelig angioødem, retinal veneokklusjon, diabetes, pankreatitt, cerebral blødning, nefropati, kardiomyopati, 10 neuropati, inflammatorisk tarmsykdom, artritt, betennelse, septisk sjokk, hypotensjon, kreft, åndenødssyndrom hos voksne, spredt intravaskulær koagulasjon, blodkoagulasjon under kardiopulmonær bypasskirurgi og blødning fra post-operativ kirurgi; eller
- (ii) sykdommen eller tilstanden mediert av plasmakallikrein er valgt fra retinal 15 vaskulær permeabilitet forbundet med diabetisk retinopati, diabetisk makulært ødem og arvelig angioødem; eller
- (iii) sykdommen eller tilstanden mediert av plasmakallikrein er valgt fra retinal vaskulær permeabilitet forbundet med diabetisk retinopati, og diabetisk makulært ødem; eller
- 20 (iv) sykdommen eller tilstanden mediert av plasmakallikrein er diabetisk makulært ødem.
15. Oral doseringsform for anvendelse ifølge krav 14, hvor sykdommen eller tilstanden mediert av plasmakallikrein er arvelig angioødem.