



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3890767 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/13 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.02.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.10.12
(86)	European Application Nr.	19813329.0
(86)	European Filing Date	2019.12.03
(87)	The European Application's Publication Date	2021.10.13
(30)	Priority	2018.12.04, EP, 18210255
(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	Breath Therapeutics GmbH, Aldringenstr. 4, 80639 München, Tyskland
(72)	Inventor	DENK, Oliver, Nördliche Seestrasse 35, 82541 Muensing, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	INHALABLE COMPOSITIONS FOR USE IN THE TREATMENT OF PULMONARY DISEASES
(56)	References Cited:	EP-A1- 0 959 874 US-A1- 2006 062 738 US-A- 5 049 388 US-B1- 6 962 151 US-A1- 2013 177 626 EP-A1- 1 438 955 US-A1- 2005 244 339 EP-A1- 3 069 711 US-A1- 2016 175 545 WO-A1-2016/146645 US-A1- 2017 196 900 US-A- 5 958 378

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 omfattende syklosporin A i liposomalt oppløseliggjort form (L-CsA) for anvendelse i forebygging eller behandling av en lungesykdom eller tilstand hos et individ,

hvor den farmasøytiske sammensetningen administreres til individet ved inhalering i form av en aerosol, og

hvor aerosolen genereres ved forstøvning av den farmasøytiske sammensetningen ved anvendelse av en forstøver (100), forstøveren omfattende:

a) en aerosolgenerator (101) omfattende:

- et fluidreservoar (103) for å holde den farmasøytiske sammensetningen eller et grensesnitt konfigurert for å koble til et fluidreservoar, og
- en vibrerbar membran (110) som har en flerhet av åpninger, åpningene er tilpasset til å fremstille en aerosol omfattende dråper som har en massemedian aerodynamisk diameter (MMAD) på opptil omtrent 4,0 μm målt med en 0,9 % (vekt/volum) vandig løsning av natriumklorid;

b) et kammer (105) for midlertidig å holde aerosolen generert av aerosolgeneratoren (101), hvor kammeret har et indre lumen med et volum i området på fra omtrent 50 til omtrent 150 ml; og

c) et munnstykke (40) for å levere aerosolen tilført av forstøveren (100) til individet, munnstykket har et ekshaleringsfilter (30);

hvor munnstykket (40) omfatter:

en kropp (46) som definerer en fluidbane (47) fra en innløpsport (41) som kan kobles til forstøveren (100) til en inhalasjonsåpning (42) som skal mottas i munnen til brukeren; og

et ekshaleringsfilter (30) som har en filterbase (31) i fluidkommunikasjon med fluidbanen (47), en filtertopp (33) løsbart koblet til filterbasen (31) og et filtermateriale (32) tilveiebrakt mellom filterbasen (31) og filtertoppen (33), hvor filtertoppen (33) har en ekshaleringsåpning (36) som samvirker med en énveisventil (39) som tillater ekshalering av fluid fra fluidbanen (47) gjennom filtermaterialet (32) til utsiden av munnstykket (40) ved ekshalering hos en pasient gjennom inhalasjonsåpningen;

hvor i kroppen (46) og filterbasen (31) er en integrert enhet i ett stykke.

2. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvor i lungesykdommen eller -tilstanden er valgt fra gruppen som består av astma, refraktær astma, kronisk obstruktiv bronkitt, parenkymale, fibrotiske og interstitielle lungesykdommer og betennelser, bronchiolitis obliterans (BOS) og akutte og kroniske organtransplantasjonsavstøtningsreaksjoner etter lungetransplantasjoner og sykdommene som følger derfra.
3. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor i lungesykdommen eller -tilstanden er bronchiolitis obliterans (BOS) grad I eller høyere, spesifikt BOS grad I eller II, spesielt BOS grad I.
4. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, omfattende syklosporin A i en konsentrasjon i området på fra omtrent 1 mg/ml til omtrent 10 mg/ml.
5. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvor i den flytende vandige sammensetningen omfatter syklosporin A i liposomalt oppløseliggjort form (L-CsA) i en konsentrasjon i området på fra omtrent 3 mg/ml til omtrent 5 mg/ml.
6. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvor i sammensetningen er en flytende sammensetning omfattende en vandig flytende bærer.
7. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvor i den vandige flytende sammensetningen omfattende syklosporin A i liposomalt oppløseliggjort form er oppnådd ved rekonstituering av et lyofilisat omfattende syklosporin A og liposomdannende

strukturer.

8. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 7, hvori de liposomdannende strukturene omfatter en tolagsmembran dannet av et membrandannende stoff valgt fra gruppen av fosfolipider.

9. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 8, hvori det membrandannende stoffet valgt fra gruppen av fosfolipider er en blanding av naturlige fosfolipider.

10. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 8 eller 9, hvori det membrandannende stoffet valgt fra gruppen av fosfolipider er et lecitin valgt fra gruppen som består av soyabønnelecitin, Lipoid S75, Lipoid S100, Phospholipon® G90, 100 eller et tilsvarende lecitin.

11. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori sammensetningen videre omfatter minst ett løselighetsforbedrende stoff valgt fra gruppen av ikke-ioniske surfaktanter.

12. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 11, hvori den minst ene ikke-ioniske surfaktanten er valgt fra gruppen av polysorbater.

13. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 11 eller 12, hvori det løselighetsforbedrende stoffet valgt fra gruppen av ikke-ioniske surfaktanter er polysorbat 80.

14. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 12 eller 13, hvori vektforholdet mellom fosfolipid og polysorbat er valgt i området på fra omtrent 15: 1 til omtrent 9: 1, fortrinnsvis mellom fra omtrent 14: 1 til omtrent 12: 1, for eksempel omtrent 13: 1.

15. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori sammensetningen omfatter minst ett disakkarid valgt fra gruppen som består av sakkarose, laktose og trehalose, fortrinnsvis sakkarose.

16. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori sammensetningen omfatter minst ett disakkarid valgt fra gruppen som består av sakkarose, laktose og trehalose, fortrinnsvis sakkarose, i området på fra omtrent 5 til omtrent 15 vektprosent, fortrinnsvis i området på fra omtrent 7,5 til omtrent 12,5 vektprosent, basert på den totale vekten av den farmasøytiske sammensetningen.

17. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori den vibrerbare membranen (110) har fra omtrent 100 til omtrent 400 åpninger per mm².

18. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori flerheten av åpninger i den vibrerbare membranen (110) har en avsmalnende form som smalner inn mot aerosolfrigjøringsiden av den vibrerbare membranen.

19. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori åpningene til den vibrerbare membranen har en utgangsdiameter i området på fra omtrent 1,5 µm til omtrent 3,0 µm målt ved skanningselektronmikroskopi (SEM).

20. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori syklosporin A leveres til lungene (eller lungen) til individet i en mengde (levert dose, DD) på minst 70 %, mer spesifikt i en mengde i området på fra omtrent 70 % til omtrent 80 % av mengden administrert til individet.

21. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori den inhalerbare immunsuppressive makrosykliske aktive ingrediensen administreres til individet med en total utgangsrate (TOR) på minst 200 mg/min, mer spesifikt ved en total utgangsrate i området på fra omtrent 200 til omtrent 250 mg/min.

22. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori mengden av syklosporin A ekshalert av individet er opptil 10 %, mer spesifikt fra omtrent 4 % til omtrent 8 % av den totale mengden aktiv ingrediens administrert til individet.

23. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori 1 ml av den farmasøytiske sammensetningen omfattende syklosporin A er aerosolisert (forstøvet) i løpet av en periode på opptil omtrent 5 min.

24. Sett omfattende

- en farmasøytisk sammensetning omfattende syklosporin A i liposomalt oppløseliggjort form for anvendelse i forebygging eller behandling av en lungesykdom eller tilstand hos et individ; og
- en forstøver (100), forstøveren omfattende:
 - a) en aerosolgenerator (101) omfattende:
 - et fluidreservoar (103) for å holde den farmasøytiske sammensetningen eller et grensesnitt konfigurert for å koble til et fluidreservoar, og
 - en vibrerbar membran (110) som har en flerhet av åpninger, åpningene er tilpasset til å fremstille en aerosol omfattende dråper som har en massemedian aerodynamisk diameter (MMAD) på opptil omtrent 4,0 μm målt med en 0,9 % (vekt/volum) vandig løsning av natriumklorid;
 - b) et kammer (105) for midlertidig å holde aerosolen generert av aerosolgeneratoren (101), hvor kammeret har et indre lumen med et volum i området på fra omtrent 50 til omtrent 150 ml; og

c) et munnstykke (40) for å levere aerosolen tilført av forstøveren (100) til individet, munnstykket har et ekshaleringsfilter (30)

hvor i munnstykket (40) omfatter:

en kropp (46) som definerer en fluidbane (47) fra en innløpsport (41) som kan kobles til forstøveren (100) til en inhalasjonsåpning (42) som skal mottas i munnen til brukeren; og

et ekshaleringsfilter (30) som har en filterbase (31) i fluidkommunikasjon med fluidbanen (47), en filtertopp (33) løsbart koblet til filterbasen (31) og et filtermateriale (32) tilveiebrakt mellom filterbasen (31) og filtertoppen (33), hvor i filtertoppen (33) har en ekshaleringsåpning (36) som samvirker med en énveisventil (39) som tillater ekshalering av fluid fra fluidbanen (47) gjennom filtermaterialet (32) til utsiden av munnstykket (40) ved ekshalering av en pasient gjennom inhalasjonsåpningen; hvor i kroppen (46) og filterbasen (31) er en integrert enhet i ett stykke.

25. Settet ifølge krav 24, hvor i den farmasøytiske sammensetningen omfattende syklosporin A i liposomalt oppløseliggjort form for anvendelse i forebygging eller behandling av en lungesykdom eller tilstand hos et individ er tilveiebrakt i form av et lyofilisat omfattende den inhalerbare immunsuppressive makrosykliske aktive ingrediensen og en steril flytende vandig bærervæske for rekonstituering av lyofilisatet for å danne en flytende farmasøytisk sammensetning.