



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2683361 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/055 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.03.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.11.25
(86)	European Application Nr.	11711688.9
(86)	European Filing Date	2011.03.10
(87)	The European Application's Publication Date	2014.01.15
(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	EMP Pharma GmbH, Bodmerstrasse 7, 8002 Zürich, CH-Sveits
(72)	Inventor	PSARRAKIS, Yannis, Glantzi&kakava str., GR-19500 Lavrion, Attica, GR-Hellas LIOUMIS, Kosta, Glantzi&kakava str., GR-19500 Lavrion, Attica, GR-Hellas
(74)	Agent or Attorney	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	METHOD FOR THE PREPARATON OF A LEVOTHYROXINE SOLUTION
(56)	References Cited:	WO-A1-2007/077252 GB-A- 2 191 695 US-A- 3 035 974 US-A1- 2004 266 877 US-A1- 2005 059 574 D.K. STRONG ET AL: "Stability of Levothyroxine in Sodium Chloride for IV administration", CANADIAN JOURNAL OF HOSPITAL PHARMACISTS, vol. 63, no. 6, 1 December 2010 (2010- 12-01), pages 437-443, XP9156950, CHONG MIN WON: "Kinetics of Degradation of Levothyroxine in Aqueous Solution and in Solid State", PHARMACEUTICAL RESEARCH, vol. 9, no. 1, 1991, pages 131-137, XP9156943,

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.** Fremgangsmåte for fremstilling av en oral levothyroksin sammensetning, omfattende trinnene:
 - a) fremskaffe et salt av levothyroksin, fortrinnsvis natriumsaltet til
5 levothyroksin,
 - b) blande levothyroksin med et vandig løsemiddel, det vandige løsemidlet er en blanding av vann og et vannløselig organisk løsemiddel, det vannløselige organiske løsemiddelet omfatter glyserol,
 - c) tilpasse pH'en til en pH på minst 8 for å oppnå et basisk vandig
10 løsemiddel, og
 - d) oppløse levothyroksin i det basiske vandige løsemiddelet for å oppnå en levothyroksinløsning, og
 - e) senke pH i levothyroksinløsningen til mellom 5-6.
- 2.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor i steg e) pH'en er senket til 5,5.
- 3.** Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor i steg c) pH'en er regulert til
15 mellom 9 til 11.
- 4.** Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor i steg c) pH'en er regulert til 10.
- 5.** Fremgangsmåte i ethvert av de foregående krav, hvori reguleringen av pH'en er gjort med tilsetning av base.
- 6.** Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvori den tilsatte base er en
20 natriumhydroksidløsning.
- 7.** Fremgangsmåte ifølge ethvert av de foregående krav, hvori reguleringen av pH'en i steg e var gjort med en karboksylsyre.
- 8.** Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor karboksylsyren er sitronsyre.
- 9.** Fremgangsmåte ifølge ethvert av de foregående krav, hvor i steg b)
25 levothyroksin er blandet med det vandige løsemidlet mens blandingen varmes til 30-70 °C, ønskelig fra 40-50 °C, mer ønskelig fra 40-45 °C.

- 10.** Fremgangsmåte ifølge ethvert av de foregående krav, hvori også et konserveringsmiddel tilsettes det vandige løsemidlet.
- 11.** Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvori konserveringsmiddelet er natriummetylparaben.
- 5 **12.** Oral levothyroksinsammensetning fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåten ifølge ethvert av de foregående krav.
- 13.** Oral levothyroksinsammensetning ifølge krav 12, hvor sammensetningen omfatter en natrium levothyroksin konsentrasjon på tilnærmet 25 mg i 5 ml, tilnærmet 50 mg i 5 ml eller tilnærmet 100 mg i 5 ml, hvori sammensetningen
10 omfatter natriumlevothyroksin, glyserol, vann og et konserveringsmiddel.
- 14.** Oral levothyroksinsammensetning ifølge ethvert av kravene 12 eller 13, hvor sammensetningen er innpakket i et legemiddeldosesystem valgt fra gruppen bestående av ampuller, porsjonspakninger, medisinflasker, tuber, stenger i pakninger, hvori legemiddeldosen er arrangert for å gi separate doser av
15 levothyroksin fra 25 opp til 300 mcg for hver enkelt dose.