



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2802319 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.03.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.10.25
(86)	European Application Nr.	13736198.6
(86)	European Filing Date	2013.01.10
(87)	The European Application's Publication Date	2014.11.19
(30)	Priority	2012.01.12, US, 201261585824 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	Pharma Two B Ltd., 3 Pekeris Street Park Tamar, 76702 Rehovot, IL-Israel
(72)	Inventor	LIVNAH, Nurit, 23/1 Ella Street, 76804 Mazkeret Batya, IL-Israel LITMAN, Pninit, 4 Lotus Street, 74045 Ness Ziona, IL-Israel ZAKSH, Sarit, 3 Migdal Halevanon Street, 71704 Modiin, IL-Israel
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	FIXED DOSE COMBINATION THERAPY OF PARKINSON'S DISEASE
(56)	References Cited:	WO-A1-2008/129043, WO-A1-2009/147681, WO-A1-2010/022140, WO-A1-2011/095973, HAUSER R.A. ET AL.: 'Advances in the pharmacologic management of early Parkinson disease' NEUROLOGIST vol. 13, no. 3, May 2007, pages 126 - 132, XP008174367, US-A1- 2007 232 700, PIZARRO M ET AL: "PND20 Cost Effectiveness of Rasagiline and Pramipexol in Early Parkinson's Disease in the Mexican Setting", VALUE IN HEALTH, vol. 15, no. 4, 2012, XP028924444, ISSN: 1098-3015, DOI: 10.1016/J.JVAL.2012.03.779, H. REICHMANN: 'Initiation of Parkinson's disease treatment' JOURNAL OF NEUROLOGY vol. 255, 05 September 2008, pages 57 - 59, XP055080587, WO-A2-2006/014973

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

- 5 **1.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i behandling av Parkinsons sykdom, omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og en fastdosekombinasjon av pramipeksol og rasagilin, hvori fastdosekombinasjonen inneholder 0,05 mg til 1,0 mg pramipeksol og 0,05 mg til 1,0 mg rasagilin, og pramipeksoldosen er lavere enn rasagilindosen.
- 10 **2.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori molforholdet mellom pramipeksol og rasagilin er valgt fra et område fra 1:1,1 til 1:20, 1:1,1 til 1:10, 1:1,1 til 1:5, 1:1,1 til 1:3 eller 1:1,1 til 1:2.
- 15 **3.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori fastdosekombinasjonen inneholder 0,1 mg til 0,6 mg pramipeksol og 0,1 mg til 0,75 mg rasagilin.
- 20 **4.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori pramipeksol og rasagilin er formulert for forlenget frisetting.
- 25 **5.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 4, i form av en monolittisk matriks; en tablett, fortrinnsvis en to- eller flerlags tablett, matrikstablett, smeltetablett, oppløselig tablett eller tyggetablett; en kapsel eller pose, fortrinnsvis fylt med granuler, korn, kuler eller pelleter; eller et depotsystem basert på en biologisk nedbrytbar polymer så som poly(D,L-laktid) (PLA), polyglykolid (PGA) og poly(D,L-laktid-ko-glykolid) (PLGA).
- 30 **6.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, formulert for oral administrering.
- 35 **7.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 6, omfattende pelleter med forlenget frisetting, omfattende:
(i) en inert pelletkjerne;
(ii) et legemiddellag som pelletkjernen er overtrukket med, der legemiddellaget omfatter et virkestoff omfattende pramipeksol, rasagilin eller begge, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eventuelt på egnet vis iblandet et

bindemiddel og/eller en filmdannerpolymer, og videre eventuelt iblandet et glidemiddel;

(iii) eventuelt et isolerende/beskyttende underlagslag som legemiddellaget er overtrukket med; og

5 (iv) et overtrekkslag for forlenget frisetting som enten underlagslaget, hvis det er til stede, eller legemiddellaget er overtrukket med.

10 **8.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 7, hvori underlagslaget omfatter en filmdannerpolymer og eventuelt et glidemiddel.

9. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 8, hvori laget for forlenget frisetting omfatter:

15 (i) minst én pH-uavhengig polymer og eventuelt et poredannende middel, hvori pelleten med forlenget frisetting har en pH-uavhengig *in vitro*-frisettingskarakteristikk;

(ii) en pH-uavhengig polymer, en hydrofil frisettingsmodulatorpolymer og eventuelt en hydrofob eller hydrofil mykner, og/eller et glidemiddel; eller

20 (iii) en blanding av en pH-avhengig entero-overtrekkspolymer og en pH-uavhengig polymer, hvori pelleten med forlenget frisetting har en *in vitro*-frisettingskarakteristikk i størrelsesorden nær null ved en pH-verdi på inntil 7,4.

25 **10.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9, hvori:

(i) bindemidlet er et polyvinylpyrrolidon (PVP), hydroksypropylmetylcellulose (HPMC), hydroksypropylcellulose (HPC), mikrokrySTALLINSK cellulose eller en kombinasjon derav;

30 (ii) filmdannerpolymeren er PVP, HPMC, HPC, mikrokrySTALLINSK cellulose eller en kombinasjon derav;

(iii) glidemidlet er talk, kolloidalt silisiumdioksid, glycerylmonostearat eller en kombinasjon derav;

35 (iv) den pH-uavhengige polymeren er etylcellulose, en kopolymer av etylakrylat, metylmetakrylat og trimetylammonioetylmetylakrylatklorid, 1:2:0,2; en kopolymer av etylakrylat, metylmetakrylat og trimetylammonioetylmetylakrylatklorid, 1:2:0,1; en kopolymer av etylakrylat og metylmetakrylat), 2:1; eller en kombinasjon derav;

(v) den pH-avhengige entero-overtrekkspolymeren er en kopolymer av (metakrylsyre og metylmetakrylat, 1:2; en kopolymer av metakrylsyre og etylakrylat, 1:1; podet polyvinylalkohol-polyetylenglykol-kopolymer; hydroksypropylmetylcelluloseftalat (HPMCP); alginater; karboksymetylcellulose; eller en kombinasjon derav;

(vi) det poredannende midlet er PVP, PEG, HPMC, HPC, metylcellulose, 1,2-propylenglykol, laktose, sukrose, talk eller en kombinasjon derav;

(vii) den hydrofile frisettingsmodulatorpolymeren er HPMC, HPC, PVP, PEG eller en kombinasjon derav;

(viii) mykneren er dibutylsebacat; dibutylftalat; citraterstere så som trietylцитрат og triacetin; propylenglykol; poly(alkylenoksider) så som PEG, poly(propylenglykoler) og poly(etylene/propylenglykoler); eller en kombinasjon derav.

11. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 10, hvori pelleten med forlenget frisetting omfatter:

(i) en inert pellettjerne; et legemiddellag omfattende virkestoffet iblandet PVP som filmdannerpolymer/bindemiddel og talk ekstra fin som glidemiddel; og et overtrekkslag for forlenget frisetting (ER) omfattende etylcellulose som pH-uavhengig polymer og PEG som poredannende middel, hvori mengden av filmdannerpolymeren/bindemidlet er inntil 90 vekt-% av hele legemiddellaget eller fra 0,5 til 20 vekt-% av hele pelleten; mengden av glidemidlet er inntil 30 vekt-% av hele legemiddellaget eller fra 0,1% til 10 vekt-% av hele pelleten; mengden av den pH-uavhengige polymeren er fra 50 til 90 vekt-% av hele overtrekkslaget for ER eller fra 10 til 30 vekt-% av hele pelleten; og mengden av det poredannende midlet er fra 1 til 20 vekt-% av hele overtrekkslaget for ER eller fra 0,1 til 10 vekt-% av hele pelleten; eller

(i) en inert pellettjerne; et legemiddellag omfattende virkestoffet iblandet PVP som filmdannerpolymer/bindemiddel og talk ekstra fin som glidemiddel; et isolerende/beskyttende underlagslag omfattende PVP som filmdannerpolymer; og et overtrekkslag for ER omfattende etylcellulose som pH-uavhengig polymer, PEG som poredannende middel og talk ekstra fin som glidemiddel, hvori mengden av filmdannerpolymeren/bindemidlet i legemiddellaget er inntil 90 vekt-% av hele legemiddellaget eller fra 0,5 til 20 vekt-% av hele pelleten; mengden av glidemidlet i legemiddellaget er inntil 30 vekt-% av hele legemiddellaget eller fra 0,1% til 10 vekt-% av hele pelleten; mengden av

filmdannerpolymeren/bindemidlet i underlagslaget er inntil 100 vekt-% av hele underlagslaget eller fra 0,5 til 20 vekt-% av hele pelleten; mengden av den pH-uavhengige polymeren er fra 50 til 90 vekt-% av hele overtrekkslaget for ER eller fra 10 til 30 vekt-% av hele pelleten; mengden av det poredannende midlet er fra 1 til 20 vekt-% av hele overtrekkslaget for ER eller fra 0,1 til 10 vekt-% av hele pelleten; og mengden av glidemidlet i overtrekkslaget for ER er fra 0,1% til 20 vekt-% hele overtrekkslaget for ER eller fra 0,1 til 10 vekt-% av hele pelleten.

12. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 7 til 11, hvori pelletene med forlenget frisetting er blandet med ett eller flere egnede hjelpestoffer og er enten fylt i en kapsel eller presset til en tablett, og hvori kapselen eller tabletten omfatter pelleter med forlenget frisetting omfattende pramipeksol og pelleter med forlenget frisetting omfattende rasagilin eller pelleter med forlenget frisetting omfattende både pramipeksol og rasagilin.

13. Fremgangsmåte for tilbereding av en formulering med forlenget frisetting av en fastdosekombinasjon av pramipeksol og rasagilin, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, der fremgangsmåten omfatter trinnene:

(i) oppløsning av et virkestoff omfattende pramipeksol, rasagilin eller begge, eventuelt på egnet vis iblandet et bindemiddel og/eller et glidemiddel, i et egnet løsemiddelsystem for å fremstille en jevn suspensjon;

(ii) påføring av et sjikt av suspensjonen oppnådd i (i) på inerte pelleter så som inerte nonpareil-kuler;

(iii) eventuelt overtrekking av pelletene lastet med rasagilin, pelletene lastet med pramipeksol eller pelletene lastet med både pramipeksol og rasagilin, som ble oppnådd i trinn (ii), med et isolerende/beskyttende underlagslag;

(iv) overtrekking av pelletene oppnådd i (ii) eller (iii) med et overtrekkslag for forlenget frisetting som muliggjør forlenget frisetting av pramipeksol og rasagilinet, hvorved det oppnås formuleringen med forlenget frisetting;

(v) eventuelt blanding av de overtrukne pelletene oppnådd i (iv) med et egnet hjelpestoff; og

(vi) fylling av formuleringen med forlenget frisetting i kapsler eller pressing av formuleringen med forlenget frisetting til tabletter, hvori kapslene eller tablettene omfatter et forhold av pelleter lastet med pramipeksol og pelleter

lastet med rasagilin som er valgt fra et område fra 1:1,1 til 1:20, 1:1,1 til 1:10, 1:1,1 til 1:5, 1:1,1 til 1:3 eller 1:1,1 til 1:2; eller kapslene eller tablettene omfatter pelleter lastet med både pramipeksol og rasagilin i et forhold valgt fra et område fra 1:1,1 til 1:20, 1:1,1 til 1:10, 1:1,1 til 1:5, 1:1,1 til 1:3 eller 1:1,1 til 1:2,

5 hvorved det oppnås en formulering med forlenget frisetting av en fastdosekombinasjon av pramipeksol og rasagilin.