



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2887944 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/57 (2006.01) A61P 25/10 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01) A61P 25/12 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.01.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.10.06
(86)	European Application Nr.	13830765.7
(86)	European Filing Date	2013.08.21
(87)	The European Application's Publication Date	2015.07.01
(30)	Priority	2012.08.21, US, 201261691545 P 2013.03.15, US, 201361789491 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	Sage Therapeutics, Inc., 215 First Street, Cambridge, MA 02142, USA
(72)	Inventor	REDDY, Kiran, 4 Emerson Place, Apt.813, Boston, MA 02114, USA KANES, Stephen Jay, 125 Guernsey Rd, Swarthmore, PA 19081, USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **ALLOPREGNANOLONE FOR TREATING REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS**

(56) References
Cited:

WO-A1-2011/088503, US-A1- 2009 074 677, US-B1- 6 780 853, WO-A2-2012/075286,
US-A1- 2011 306 579, WO-A2-2010/063030, US-B2- 7 064 116, WO-A2-2013/112605,
US-B2- 7 630 757, US-B2- 7 816 074, WO-A2-2010/042925, US-A1- 2009 325 920,
WO-A1-2012/059456, US-A1- 2009 239 942, US-B2- 8 012 958, EP-B1- 0 808 325,
US-A- 5 719 197,
ALADDIN, Y ET AL.: 'Refractory Status Epilepticus During Pregnancy Secondary to Cavernous
Angioma.' EPILEPSIA vol. 49, no. 9, September 2008, pages 1627 - 1629, XP055191040
Retrieved from the Internet: <URL:<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.2008.49.issue-9/issuetoc>> [retrieved on 2013-12-25]
Nicholas S. Abend ET AL: "Treatment of Refractory Status Epilepticus: Literature Review and a
Proposed Protocol", PEDIATRIC NEUROLOGY., vol. 38, no. 6, 1 June 2008 (2008-06-01),
pages 377-390, XP055532934, NL ISSN: 0887-8994, DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.01.001
GASIOR M ET AL: "Anticonvulsant and behavioral effects of neuroactive steroids alone and in
conjunction with diazepam.", THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL
THERAPEUTICS AUG 1997, vol. 282, no. 2, August 1997 (1997-08), pages 543-553,
XP002752508, ISSN: 0022-3565
TURKMEN, S ET AL.: 'Tolerance to Allopregnanolone with Focus on the GABA-A Receptor.'
BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY vol. 162, 2011, pages 311 - 327, XP055191048

MAYER, SA ET AL.: 'Refractory Status Epilepticus.' THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION NEUROLOGY vol. 59, February 2002, pages 205 - 210, XP008176434 Retrieved from the Internet: <URL:http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=781359&resultClick=3> [retrieved on 2011-12-15]

TIMBY, E ET AL.: 'Pharmacokinetic and Behavioural Effects of Allopregnanolone in Healthy Women.' PSYCHOPHARMACOLOGY vol. 186, no. 3, 2006, pages 414 - 424, XP019419975 Retrieved from the Internet: <URL:http://link.springer.com/article/10.1007/s00213-005-0148-7> <DOI: 10.1007/s00213-005-0148-7> [retrieved on 2013-12-25]

SHAH, AK ET AL.: 'Peripheral WBC Count and Serum Prolactin Level in Various Seizure Types and Nonepileptic Events.' EPILEPSIA vol. 42, 11 November 2001, pages 1472 - 1475, XP055191038 Retrieved from the Internet: <URL:http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.2001.42.issue-11/issuetoc> [retrieved on 2013-12-25]

HAAS, DG ET AL.: 'Ketamine: A Review of Its Pharmacologic Properties and Use in Ambulatory Anesthesia.' ANESTHESIA PROGRESS vol. 39, 1992, pages 61 - 68, XP055191036

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. Allopregnanolon for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av et individ som har refraktær status epilepticus (RSE) eller superrefraktær status epilepticus (SRSE), idet fremgangsmåten omfatter:

å administrere en første dose av allopregnanolon;

å administrere en andre dose av allopregnanolon, som er lavere enn nevnte første dose; og

å administrere en tredje dose av allopregnanolon,

idet nevnte allopregnanolondoser er tilstrekkelige til å behandle nevnte individ; hvor nevnte individ er under narkose.

2. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 1, hvor den andre dose administreres

a) over et tidsrom som er minst 60, 65, 70, 80, 90, 100, 110 eller 120 ganger lengre enn varigheten av den første dose;

b) over et tidsrom som ikke er mer enn 80, 90, 100, 110, 120, 130 eller 140 ganger lengre enn varigheten av nevnte første dose;

c) over et tidsrom som er minst 2, 3, 4, 5, 6 ganger lengre enn varigheten av nevnte tredje dose; eller

d) over et tidsrom som ikke er lengre enn 5, 6, 7, 8, 9 eller 10 ganger lengre enn varigheten av nevnte tredje dose.

3. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 1, hvor mengden av allopregnanolon som tilføres per tidsenhet i den andre dose, som målt i $\mu\text{g/kg/time}$, er minst 2, 3, 4, 5 eller 6 ganger lavere enn den av den første dose.

4. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 1, hvor én, to eller alle av nevnte doser er IV-administrasjoner.

5. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte anestetikum velges blant benzodiazepin, propofol, pentobarbital og ketamin.

- 2 -

6. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 1, som videre omfatter en avvenningsperiode i hvilken nevnte individ avvennes fra nevnte narkose.

7. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 6, hvor

a) nevnte avvenningsperiode initieres under administrasjonen av nevnte andre dose;

b) nevnte avvenningsperiode fullføres under administrasjonen av nevnte andre dose;

c) nevnte avvenningsperiode initieres innen 12, 24, 36, 48, 60 eller 72 timer etter initiering eller fullføring av den første dose av allopregnanolon; for eksempel hvor nevnte avvenningsperiode initieres 48 timer etter initiering eller fullføring av den første dose av allopregnanolon; eller

d) nevnte avvenningsperiode er 18 til 30 timer, 20 til 28 timer eller 22 til 26 timer i varighet, eller hvor nevnte avvenningsperiode har en varighet på 24 timer.

8. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 1, hvor administrasjonen av den første dose initieres innen et forhåndsvalgt tidsrom, hvor nevnte forhåndsvalgte tidsrom ikke er lengre enn 48, 24, 12, 6, 5, 4, 3, 2 eller 1 time; eller hvor nevnte forhåndsvalgte tidsrom ikke er lengre enn 120, 60, 30, 15 eller 5 minutter.

9. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 1, hvor mengden av allopregnanolon som tilføres per time i nevnte andre dose, er den samme eller lavere enn mengden som tilføres per time i nevnte første dose.

10. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 1, hvor administrasjonen av den første dose av allopregnanolon initieres innen et forhåndsvalgt tidsrom;

a) hvor nevnte forhåndsvalgte tidsrom er minst 6, 12, 24, 48 eller 60 timer;

b) hvor nevnte forhåndsvalgte tidsrom ikke er lengre enn 24, 48 eller 60 timer;

c) hvor nevnte forhåndsvalgte tidsrom er mellom 2 til 120, 2 til 60, 4 til 120, 4 til 60, 4 til 48, 4 til 36 eller 4 til 24 timer;

d) hvor nevnte forhåndsvalgte tidsrom ikke er lengre enn 48, 24, 12, 6, 5, 4, 3, 2 eller 1 time; eller

- 3 -

e) hvor nevnte forhåndsvalgte tidsrom ikke er lengre enn 120, 60, 30, 15 eller 5 minutter.

11. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte første dose resulterer i:

- a) en plasmakonsentrasjon på 50 til 500 nM, 100 til 400 nM eller 200 til 300 nM;
- b) en plasmakonsentrasjon på 500 til 1000 nM, 600 til 900 nM eller 700 til 800 nM;
- c) en plasmakonsentrasjon på 1000 til 1500 nM, 1100 til 1400 nM eller 1200 til 1300 nM;
- d) en plasmakonsentrasjon på 1500 til 2000 nM, 1600 til 1900 nM eller 1700 til 1800 nM;
- e) en plasmakonsentrasjon på 2000 til 2500 nM, 2100 til 2400 nM eller 2200 til 2300 nM;
- f) en plasmakonsentrasjon på 300 til 800 nM, 400 til 700 nM eller 500 til 600 nM;
- g) en plasmakonsentrasjon på 800 til 1300 nM, 900 til 1200 nM eller 1000 til 1100 nM;
- h) en plasmakonsentrasjon på 1300 til 1800 nM, 1400 til 1700 nM eller 1500 til 1600;
- i) en plasmakonsentrasjon på 1800 til 2300 nM, 1900 til 2200 nM eller 2000 til 2100 nM;
- j) en plasmakonsentrasjon på 2300 til 2600 nM, 2400 til 2500 nM;
- k) en plasmakonsentrasjon på 300 til 400 nM, 400 til 500, 600 til 700, 800 til 900, 1100 til 1200, 1300 til 1400, 1400 til 1500, 1600 til 1700, 1800 til 1900, 1900 til 2000, 2100 til 2200, 2300 til 2400 nM;
- l) en plasmakonsentrasjon på 500 til 2500 nM, 500 til 1500 nM, 500 til 1000 nM, 500 til 800 eller 500 til 600 nM; eller
- m) en plasmakonsentrasjon på 50 til 250 nM, 100 til 200 nM eller 140 til 160 nM.

12. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 1, hvor plasmakonsentrasjonen av nevnte første dose måles ved et forhåndsvalgt tidspunkt 10, 15, 20, 30, 45, 60 minutter, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 timer, 2, 3 eller 4 dager etter initieringen av nevnte første dose.

13. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte første dose administreres over:

- a) et tidsrom som ikke er lengre enn 6, 5, 4, 3, 2 eller 1 time;
- b) et tidsrom som har en varighet på minst 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 eller 90 minutter;
- c) et tidsrom som har en varighet på 30 til 120 minutter, 45 til 100 minutter eller 50 til 70 minutter; eller
- d) et tidsrom som har en varighet på 60 +/- 15 minutter, 60 +/- 10 minutter, 60 +/- 5 minutter eller 60 minutter.

14. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte første dose administreres med en doseringsrate på 200-3500 µg/kg/time; hvor nevnte første dose administreres med en doseringsrate på 200-350 µg/kg/time, 250-300 µg/kg/time, 280-290 µg/kg/time, 286 µg/kg/time, 287 µg/kg/time eller 288 µg/kg/time, i én time.

15. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 1, hvor administrasjonen av nevnte andre dose initieres innen et forhåndsvalgt tidsrom, hvor nevnte tidsrom begynner med: oppnåelsen av et forutbestemt nivå av allopregnanolon i plasmaet.

16. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 15, hvor

- a) nevnte tidsrom begynner med avslutningen av den første dose;
- b) nevnte forhåndsvalgte tidsrom begynner med påbegynnelse eller avslutning av administrasjonen av den første dose og er ikke lengre enn 240, 180, 120, 60, 30, 15 eller 5 minutter; eller
- c) nevnte forhåndsvalgte tidsrom begynner med påbegynnelse eller avslutning av administrasjonen av den første dose og er ikke lengre enn 90, 80, 70 eller 60 minutter.

17. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 1, hvor

- 5 -

- a) administrasjonen av den andre dose påbegynnes ikke senere enn 90, 80, 70, 60 eller 30 minutter etter påbegynnelsen eller avslutningen av administrasjonen av den første dose;
- b) den andre dose påbegynnes 50 til 70, 55 til 65, eller 60 minutter etter påbegynnelsen eller avslutningen av administrasjonen av den første dose;
- c) den andre dose påbegynnes ikke senere enn 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 eller 1 minutt etter avslutningen av administrasjon av den første dose; eller
- d) den andre dose påbegynnes ved avslutningen av administrasjon av den første dose.

18. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte andre dose administreres i:

- a) et tidsrom som er mellom 48 og 192 timer, 60 og 144 timer, 60 og 120 timer, 80 og 110 timer eller 90 og 100 timer;
- b) hvor nevnte andre dose administreres i 95+/-5 timer; eller
- c) hvor nevnte andre dose administreres i 95 timer.

19. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte andre dose resulterer i:

- a) en plasmakonsentrasjon på 50 til 500 nM, 100 til 400 nM eller 200 til 300 nM;
- b) en plasmakonsentrasjon på 500 til 1000 nM, 600 til 900 nM eller 700 til 800 nM;
- c) en plasmakonsentrasjon på 1000 til 1500 nM, 1100 til 1400 nM eller 1200 til 1300
- d) en plasmakonsentrasjon på 1500 til 2000 nM, 1600 til 1900 nM eller 1700 til 1800
- e) en plasmakonsentrasjon på 2000 til 2500 nM, 2100 til 2400 nM eller 2200 til 2300
- f) en plasmakonsentrasjon på 300 til 800 nM, 400 til 700 nM eller 500 til 600 nM;
- g) en plasmakonsentrasjon på 800 til 1300 nM, 900 til 1200 nM eller 1000 til 1100 nM;
- h) en plasmakonsentrasjon på 1300 til 1800 nM, 1400 til 1700 nM eller 1500 til 1600 nM;

- 6 -

- i) en plasmakonsentrasjon på 1800 til 2300 nM, 1900 til 2200 nM eller 2000 til 2100 nM;
- j) en plasmakonsentrasjon på 2300 til 2600 nM, 2400 til 2500 nM;
- k) en plasmakonsentrasjon på 300 til 400 nM, 400 til 500, 600 til 700, 800 til 900, 1100 til 1200, 1300 til 1400, 1400 til 1500, 1600 til 1700, 1800 til 1900, 1900 til 2000, 2100 til 2200, 2300 til 2400 nM;
- l) en plasmakonsentrasjon på 500 til 2500 nM, 500 til 1500 nM, 500 til 1000 nM, 500 til 800 eller 500 til 600 nM; eller
- m) en plasmakonsentrasjon på 50 til 250 nM, 100 til 200 nM eller 140 til 160 nM.

20. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 1, hvor:

- a) plasmakonsentrasjonen av nevnte andre dose måles ved et forhåndsvalgt tidspunkt 10, 15, 20, 30, 45, 60 minutter, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 timer, 2, 3 eller 4 dager etter initieringen av nevnte andre dose; eller
- b) nevnte andre dose resulterer i en plasmakonsentrasjon på 150 nM som målt ved et forhåndsvalgt tidspunkt 10, 15, 20, 30, 45, 60 minutter, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 timer, 2, 3 eller 4 dager etter initieringen av nevnte andre dose.

21. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte andre dose administreres i den samme mengde av allopregnanolon per tidsenhet over hele den andre dose; eller hvor mengden av allopregnanolon som tilføres per tidsenhet, varierer under den andre dose.

22. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte andre dose administreres i en mengde av allopregnanolon per tidsenhet på 25-1500 µg/kg/time; hvor nevnte andre dose administreres i en mengde av allopregnanolon per tidsenhet på 25-150 µg/kg/time, 50-100 µg/kg/time, 75-100 µg/kg/time, 85 µg/kg/time, 86 µg/kg/time eller 87 µg/kg/time.

23. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 1, hvor å administrere nevnte tredje dose omfatter å administrere:

- a) en kontinuerlig avtagende mengde av allopregnanolon;
- b) en kontinuerlig avtagende mengde av allopregnanolon per tidsenhet; eller

- 7 -

c) en flerhet av trinndoser, hvor hver etterfølgende trinndose er lavere enn trinndosen som kommer foran den.

24. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 23, omfattende å administrere en første, andre og tredje trinndose.

25. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 24, hvor:

a) nevnte første trinndose er 60 til 90% av den andre dose; nevnte andre trinndose er 40 av 70% av den andre dose; og nevnte tredje trinndose er 10 til 40% av den andre dose;

b) mengden av allopregnanolon som tilføres per tidsenhet i nevnte første trinndose, er 60 til 90% av mengden av allopregnanolon som tilføres per tidsenhet i nevnte andre dose;

mengden av allopregnanolon som tilføres per tidsenhet i nevnte andre trinndose, er 40 til 70% av mengden av allopregnanolon som tilføres per tidsenhet i nevnte andre dose; og

mengden av allopregnanolon som tilføres per tidsenhet i nevnte tredje trinndose, er 10 til 40% av mengden av allopregnanolon som tilføres per tidsenhet i nevnte andre dose;

c) nevnte første trinndose er 70 til 80% av den andre dose;

nevnte andre trinndose er 40 til 60% av den andre dose; og

nevnte tredje trinndose er 20 til 30% av den andre dose;

d) mengden av allopregnanolon som tilføres per tidsenhet i nevnte første trinndose, er 70 til 80% av mengden av allopregnanolon som tilføres per tidsenhet i nevnte andre dose;

mengden av allopregnanolon som tilføres per tidsenhet i nevnte andre trinndose, er 40 til 60% av mengden av allopregnanolon som tilføres per tidsenhet i nevnte andre dose; og

mengden av allopregnanolon som tilføres per tidsenhet i nevnte tredje trinndose, er 20 til 30% av mengden av allopregnanolon som tilføres per tidsenhet i nevnte andre dose;

e) nevnte første trinndose er 75% av den andre dose;

nevnte andre trinndose er 50% av den andre dose; og

- 8 -

nevnte tredje trinndose er 25% av den andre dose; eller

f) mengden av allopregnanolon som tilføres per tidsenhet i nevnte første trinndose, er 75% av mengden av allopregnanolon som tilføres per tidsenhet i nevnte andre dose;

mengden av allopregnanolon som tilføres per tidsenhet i nevnte andre trinndose, er 50% av mengden av allopregnanolon per tidsenhet i nevnte andre dose; og

mengden av allopregnanolon som tilføres per tidsenhet i nevnte tredje trinndose, er 25% av mengden av allopregnanolon som tilføres per tidsenhet i nevnte andre dose.

26. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 24, hvor etter fullføring av nevnte tredje trinndose, administreres allopregnanolon ikke til individet i minst 10, 20, 30, 40, 50 eller 60 dager, eller inntil pasienten har en etterfølgende episode av SRSE.

27. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 24, hvor:

a) nevnte første trinndose administreres i en mengde av allopregnanolon per tidsenhet på 25-1000 µg/kg/time; 25-100 µg/kg/time, 50-75 µg/kg/time, 60-70 µg/kg/time, 63 µg/kg/time, 64 µg/kg/time eller 65 µg/kg/time;

b) nevnte andre trinndose administreres i en mengde av allopregnanolon per tidsenhet på 10-700 µg/kg/time; 10-70 µg/kg/time, 25-55 µg/kg/time, 40-50 µg/kg/time, 42 µg/kg/time, 43 µg/kg/time eller 44 µg/kg/time; eller

c) nevnte tredje trinndose administreres i en mengde av allopregnanolon per tidsenhet på 5-500 µg/kg/time; 5-50 µg/kg/time, 10-35 µg/kg/time, 15-25 µg/kg/time, 20 µg/kg/time, 21 µg/kg/time eller 22 µg/kg/time.

28. Allopregnanolon for anvendelse ifølge krav 24, hvor:

a) administrasjonen av den tredje dose påbegynnes senest 90, 80, 70, 60 eller 30 minutter etter administrasjonen eller avslutningen av den andre dose; administrasjonen av den tredje dose påbegynnes ved avslutningen av administrasjon av den andre dose; eller tiden mellom avslutningen av administrasjonen av nevnte andre trinndose og initieringen av administrasjon av nevnte tredje trinndose er mindre enn 120, 60, 30, 15 eller 5 minutter; og/eller

- 9 -

b) tiden mellom avslutningen av administrasjonen av nevnte første trinndose og initieringen av administrasjon av nevnte andre trinndose er mindre enn 120, 60, 30, 15 eller 5 minutter; og/eller

c) nevnte tredje dose administreres i et tidsrom som er mellom 10 og 100 timer, 12 og 96 timer, 12 og 48 timer, 16 og 32 timer eller 20 og 30 timer.