



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3370693 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.04.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.01.08
(86)	European Application Nr.	16790403.6
(86)	European Filing Date	2016.11.04
(87)	The European Application's Publication Date	2018.09.12
(30)	Priority	2015.11.06, EP, 15193521
(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
(73)	Proprietor	CARINOPHARM GmbH, Bahnhofstraße 18, 31008 Elze, Tyskland
(72)	Inventor	WEILAND, Andrea, Georg-Knorr-Str. 4, Hohenbrunn 85662, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	IMPROVED FORMULATIONS OF LEVOSIMENDAN FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION AS INFUSION OR INJECTION AND OF INFUSION CONCENTRATE
(56)	References Cited:	WO-A2-01/19334 CN-A- 1 470 238 CN-A- 1 611 220 CN-A- 101 411 708 CN-A- 1 689 573 CN-A- 1 839 842 CN-A- 1 626 085

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 Levosimendan som aktiv bestanddel, og et solubilisierende stoff valgt fra gruppen som består av sulfo-butyl-eter-beta-syklodekstrin, alfa-syklodekstrin, metyl-beta-syklodekstrin og blandinger derav, polyetylanderivater av alfa-tokoferol og gallesyrer, under forutsetning av at anvendelsen av ko-løsemidler så som etanol, propylenglykol, polyetylenglykol, poloksamerer eller polyvinylpyrrolidon utelukkes.
2. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1, hvori Levosimendan er til stede i solubilisert form.
3. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1 eller krav 2, hvori Levosimendan solubiliseres ved micellarisering eller ved kompleksdannelse.
4. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 3, hvori det solubilisierende stoffet er sulfo-butyl-eter-beta-syklodekstrin.
5. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 3, hvori det solubilisierende stoffet er D-alfa-tokoferylpolyetylenglykol-1000-suksinat eller et gallesalt, som fortrinnsvis velges fra gruppen som består av natriumglykokolat, taurokolsyre-natriumsalt, taurodeoksykolsyre-natriumsalt og natriumkolat, eller blandinger derav.
6. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 3, hvori micellene er polymere miceller, fortrinnsvis poly(etylenoksid)-poly(propylenoksid)-blokk-kopolymermiceller, eller blandede miceller sammensatt av soya-fosfatidylkolin/natriumglykokolat eller hybridmiceller.
7. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, som er i form av en løsning, fortrinnsvis i form av en vandig løsning.
8. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 7, hvori ko-løsemidler så som etanol eller propylenglykol eller polyalkylenglykol, f.eks. polyetylenglykol,

poloksamerer eller polyvinylpyrrolidon ikke er nødvendige.

- 9.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 7 eller 8, hvori mengden av det solubilisierende stoffet er 2 til 45 vekt-% av den farmasøytiske sammensetningen.
- 10.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9, hvori pH-en i løsningen er i området 7,0 til 8,0, fortrinnsvis i området 7,2 til 7,8, og enda mer foretrukket ca. 7,4.
- 11.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, som er en løsning egnet for en intravenøs anvendelse.
- 12.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, omfattende Levosimendanet i en mengde på 1 til 15 mg/ml løsning, fortrinnsvis i en mengde på 2,5 mg/ml løsning.
- 13.** Tørket pulver som kan oppnås fra en farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori det tørkede pulveret kan oppnås ved tørking, fortrinnsvis ved frysetørking eller spraytørking, en løsning omfattende det solubiliserte Levosimendanet og eventuelt en egnet farmasøytisk bærer anvendt for frysetørking.
- 14.** Tørket pulver ifølge krav 13 for anvendelse som et medikament.
- 15.** Tørket pulver ifølge krav 13 for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle kongestiv hjertesvikt eller akutt dekompensert hjertesvikt (ADHF).
- 16.** Det tørkede pulveret for anvendelse ifølge krav 15, hvori for administrering rekonstitueres det tørkede pulveret til en løsning egnet for intravenøs administrering.
- 17.** Det tørkede pulveret for anvendelse ifølge krav 15 eller krav 16, hvori løsemiddelet for rekonstituering er vann, fortrinnsvis vann som har en pH i området 7,2 til 7,8, eller et isotonisk buffersystem, fortrinnsvis et isotonisk buffersystem med

pH i området 7,2 til 7,4.

18. Det tørkede pulveret for anvendelse ifølge krav 16 eller krav 17, som er et intravenøst infusjonskonsentrat omfattende Levosimendanet i en mengde på 1 til 15 mg/ml løsning, fortrinnsvis i en mengde på 2,5 mg/ml til 15 mg/ml løsning, hvori konsentratet eventuelt kan justeres til en pH i området 7,2 til 8,0.

19. Fremgangsmåte for fremstilling av et tørket pulver ifølge krav 13, omfattende trinnene:

- tilveiebringe en løsning av det minst ene solubiliserende stoffet i et løsemiddell, idet løsningen eventuelt justeres til en pH i området 4,0 til 8,0, mer foretrukket til en pH i området 4,0 til 7,0 og mest foretrukket til en pH på ca. 5,0-6,0,
- tilsette Levosimendanet til den løsningen,
- sterilisere, fortrinnsvis sterilfiltrere, den således oppnådde løsningen,
- eventuelt dellaste den steriliserte løsningen, og
- tørke, fortrinnsvis frysetørke eller spraytørke, den steriliserte løsningen.