



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3634384 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.06.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.01.27
(86)	European Application Nr.	18730319.3
(86)	European Filing Date	2018.06.05
(87)	The European Application's Publication Date	2020.04.15
(30)	Priority	2017.06.05, SE, 1750707
(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	Dizlin Pharmaceuticals AB, Sahlgrenska Science Park Medicinaregatan 8A, 413 90 Göteborg, Sverige
(72)	Inventor	ERIKSSON, Elias, Muraregatan 7, 411 28 Göteborg, Sverige DIZDAR SEGRELL, Nil, Fasangatan 52, 582 37 Linköping, Sverige EHRNEBO, Mats, Valhalls väg 15, 754 40 Uppsala, Sverige BRING, Leif, Prästgårdsgatan 11, 598 36 Vimmerby, Sverige
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **LEVODOPA INFUSION SOLUTION**

(56) References
Cited: WO-A1-2006/006929
 SE-C2- 512 655
 WO-A1-2012/066538

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. Vandig farmasøytisk løsning for anvendelse ved behandling av sykdommer i sentralnervesystemet (CNS), den vandige farmasøytiske løsningen omfatter, minst 5 mg/ml oppløst levodopa, dopadekarboksylase (DDC)-inhibitoren karbidopa, og
5 har en pH i intervallet 3,0 til 8,5, hvor nevnte løsning tilveiebringes ved å blande;
a) en vandig stamløsning omfattende levodopa og karbidopa, og nevnte stamløsning har en pH på mindre enn 2,8 ved 25 °C; og
b) en vandig bufferløsning for å øke pH-en i nevnte stamløsning, omfattende minst en bufferkomponent, nevnte bufferløsning har en pH på minst 4,0 ved 25
10 °C,
hvor den vandige bufferløsningen og den vandige stamløsningen blandes kontinuerlig og den derved tilveiebragte vandige farmasøytiske løsningen administreres kontinuerlig til et individ som lider av en sykdom i sentralnervesystemet (CNS) innen 2 timer, 1 time, 30 minutter, 20 minutter, 10 minutter, 5 minutter eller 1 minutt, fra
15 blanding av den vandige stamløsningen og den vandige bufferløsningen, og hvor sykdommen i sentralnervesystemet er valgt fra gruppen bestående av Parkinsons sykdom, Atypisk Parkinsonisme, Alzheimers sykdom og Restless Legs Syndrome (RLS).
- 20 2. Vandig farmasøytisk løsning for anvendelse ifølge krav 1, hvor den vandige farmasøytiske løsningen er en farmasøytisk infusjons- eller injeksjonsløsning.
3. Vandig farmasøytisk løsning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, hvor den vandige farmasøytiske løsningen administreres enteralt eller
25 parenteralt.
4. Vandig farmasøytisk løsning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor administreringen er kontinuerlig i opptil 24 timer.
- 30 5. Vandig farmasøytisk løsning, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor den vandige farmasøytiske løsningen omfatter minst 5 mg/ml oppløst levodopa, slik som minst 6, 7, 8, 9, 10, 15 eller 20 mg/ml oppløst levodopa; fortrinnsvis er konsentrasjonen av levodopa i intervallet 5 til 20 mg/ml oppløst levodopa, slik som i intervallet 5 til 15 mg/ml eller 5 til 10 mg/ml oppløst levodopa;
35 og/eller
den vandige farmasøytiske løsningen har en pH på 3,5 til 8,0, slik som 4,0 til 7,5, 4,5

til 7,0 eller 5,0 til 5,5.

6. Vandig farmasøytisk løsning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor den vandige stamløsningen omfatter minst 10 mg/ml levodopa, slik som
5 minst 15, 20, 25, 30, 35 eller 40 mg/ml levodopa.

7. Vandig farmasøytisk løsning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor den vandige stamløsningen omfatter minst en fysiologisk akseptabel syre, og
10 hvor den fysiologisk akseptable syren fortrinnsvis er en mineralsyre, slik som saltsyre, svovelsyre, salpetersyre, eller eddiksyre.

8. Vandig farmasøytisk løsning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor den vandige bufferløsningen har en pH på minst 4,0; fortrinnsvis er pH-en i
15 den vandige bufferløsningen på mellom 4,0 og 12, slik som mellom 4,0 og 9, 4,0 og 7,5, eller 4,0 og 6: og/eller den vandige bufferløsningen omfatter minst en bufferkomponent med minst en pKa-verdi i intervallet 3 til 9, slik som i intervallet 5 til 7,5,
fortrinnsvis er bufferkomponenten adipinsyre, borsyre, kalsiumkarbonat,
20 kalsiumlaktat, kalsiumfosfat, dietanolamin, glysin, maleinsyre, meglumin, metionin, mononatriumglutamat, kaliumsitrat, natriumacetat, natriumbikarbonat, natrium, natriumkarbonat, natriumsitrat dihydrat, natriumlaktat, natriumfosfat dibasisk, natriumfosfat monobasisk eller blandinger av to eller flere av disse,
mer fortrinnsvis er bufferkomponenten valgt fra gruppen bestående av sitronsyre,
25 sitronsyre og fosfat og trometamol (tris(hydroksymetyl)aminometan).

9. Vandig farmasøytisk løsning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor den vandige bufferløsningen videre omfatter minst en solubilisator, fortrinnsvis er solubilisatoren valgt fra gruppen bestående av: glutation, cystein, HP-
30 beta-syklodekstrin, N-metylpyrrolidinon (NMP), dimetylacetamid (DMA), kollidon, kollifor HS 15, PEG 400, propylenglykol, polysorbat 80, glyserin, etanol, kremofor EL, DMSO, metionin, EDTA, askorbinsyre, asparaginsyre, benzalkoniumklorid, benzylbenzoat, cetylpyridiniumklorid, hydroksypropylbetadeks, lecitin, makrogol 15 hydroksystearat, meglumin, fosfolipider, poloksamer, polyoksyetylenalkyletere,
35 polyoksyetylenlakseroljederivat, polyoksyetylenorbitanfettsyreestere, pyrrolidon, triolein, vitamin E polyetylenglykolsuksinat eller blandinger av to eller flere av disse.

10. Vandig farmasøytisk løsning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor den vandige bufferløsningen videre omfatter minst en stabilisator, hvor stabilisatoren er valgt fra gruppen bestående av stabiliserende midler, antioksidanter og konserveringsmidler eller en kombinasjon av disse,

- 5 fortrinnsvis er stabiliseringsmiddelet et fysiologisk akseptabelt sukker, slik som glukose, og/eller stabiliseringsmiddelet er valgt fra gruppen bestående av bentonitt, kalsiumalginat, kalsiumstearat, karboksymetylcellulosekalsium, ceratonia, syklodekstriner, dekstran, dietanolamin, etylenglykolpalmitostearat, fruktose, glycerylmonostearat, lecitin, makrogol 15 hydroksystearat, mannitol,
- 10 monoetanolamin, propylenglykol, natriumacetat, natriumborat, sorbitol, sulfobutyleter beta-syklodekstrin, trehalose, eller sinkacetat, og/eller fortrinnsvis er antioksidanten valgt fra gruppen bestående av alfa-tokoferol, askorbinsyre, askorbylpalmitat, butylert hydroksyanisol, sitronsyremonohydrat, erytorbinsyre, eplesyre, metionin, monotioglyserol, pentetsyre, kaliummetabisulfitt, propionsyre, natriumformaldehydsulfoksylat, natriummetabisulfitt, natriumsulfitt,
- 15 natriumtiosulfat, og/eller fortrinnsvis er konserveringsmiddelet valgt fra gruppen bestående av benzalkoniumklorid, benzetoniumklorid, benzosyre, borsyre, bronopol, butylenglykol, kalsiumacetat, kalsiumlaktatpentahydrat, cetrimid, cetylpyridiniumklorid, klorbutanol,
- 20 klorkresol, sitronsyremonohydrat, kresol, etylendiamintetraeddiksyre, etylparahydroksybenzoat, glyserol, imidurea, metylparahydroksybenzoat, monotioglyserol, fenol, fenoksyetanol, og fenyletylalkohol.

11. Sett for å tilveiebringe en vandig farmasøytisk løsning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, den vandige farmasøytiske løsningen omfatter minst 5 mg/ml oppløst levodopa, dopadekarboksylase (DDC)-inhibitoren karbidopa, og har en pH i intervallet 3,0 til 8,5, nevnte sett omfatter;

- 25 a) en vandig stamløsning omfattende levodopa ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, nevnte vandige stamløsning har en pH på mindre enn 2,8 ved 25 °C,
- 30 b) en vandig bufferløsning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, for å øke pH-en i nevnte vandige stamløsning, omfattende en buffer og har en pH på minst 4,0 ved 25 °C;
- c) blandemidler (1) for å blande nevnte løsninger a) og b); og
- 35 d) et utgangsmiddel (2) for nevnte blandede løsning i trinn c).

12. Sett ifølge krav 11, hvor utgangsmiddelet (2) omfatter eller er forbundet med et injeksjons- eller infusjonsmiddel (20).

13. Sett ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 12, hvor blandemiddelet (1) omfatter to rom (3A, 3B), en pumpe (4), og et blandekammer (10), hvor et første rom (3A) inneholder midler for å motta en beholder omfattende den vandige stamløsningen og et andre rom (3B) inneholder midler for å motta en beholder omfattende den vandige bufferløsningen, pumpen (4) er anordnet for å transportere den vandige stamløsningen og den vandige bufferløsningen fra rommene (3A, 3B) til blandekammeret (10), blandekammeret (10) er anordnet for å tilveiebringe blanding av den mottatte vandige stamløsningen og den mottatte vandige bufferløsningen, og hvor pumpen (4) videre er anordnet for å transportere de blandede vandige farmasøytiske løsningene fra blandekammeret til utgangsmiddelet (2).

14. Sett ifølge krav 13, hvor blandekammeret (10) er koblet direkte, uten anvendelse av rør, til rommene (3A, 3B) inneholdende henholdsvis den vandige stamløsningen og den vandige bufferløsningen.

15. Sett ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 14, hvor blandekammeret (10) er 2-veis Y-kobling (11), fortrinnsvis et Y'-koblingssett 2-veis; eller hvor blandekammeret (10) omfatter en spiralformet kanal (12) for å blande de to løsningene; eller hvor blandekammeret (10) omfatter en venturiblander (13); eller hvor blandekammeret (10) inneholder et motorisert blandevertøy (14), slik som et stempel, en skrue, en propell eller en lignende innretning.

16. Sett ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 15, hvor settet videre omfatter styringsmidler (7) for å styre pumpen(e) (4), slik at det er mulig å styre strømmen til pumpen(e) (4).

30

17. Fremgangsmåte for kontinuerlig fremstilling av en vandig farmasøytisk løsning, den vandige farmasøytiske løsningen er egnet for kontinuerlig parenteral eller enteral administrering, hvor fremgangsmåten omfatter:

å kontinuerlig blande en strøm av en stamløsning omfattende levodopa og dopadekarboksylase (DDC)-inhibitoren karbidopa, nevnte stamløsning har en pH på mindre enn 2,8 ved 25 °C og en strøm av en vandig bufferløsning, nevnte bufferløsning har en pH på minst 4,0 ved 25 °C; og

35

å kontinuerlig tilveiebringe fra nevnte blanding en kontinuerlig strøm av en vandig farmasøytisk løsning omfattende minst 5 mg/ml oppløst levodopa, dopadekarboksylase (DDC)-inhibitoren karbidopa og med en pH i intervallet fra 3,0 til 8,5, slik som minst 6, 7, 8, 9, 10, 15, eller 20 mg/ml oppløst levodopa; fortrinnsvis er konsentrasjonen av levodopa i intervallet 5 til 20 mg/ml oppløst levodopa, slik som i intervallet 5 til 15 mg/ml eller 5 til 10 mg/ml oppløst levodopa.

18. Fremgangsmåte ifølge krav 17, hvor den vandige farmasøytiske løsningen har en pH på 3,5 til 8,0, slik som 4,0 til 7,5, 4,5 til 7,0 eller 5,0 til 5,5.

19. Fremgangsmåte ifølge krav 17 eller 18, hvor den vandige stamløsningen omfatter minst 10 mg/ml levodopa, slik som minst 15, 20, 25, 30, 35 eller 40 mg/ml levodopa.

20. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 19, hvor den vandige stamløsningen omfatter minst en fysiologisk akseptabel syre, og hvor den fysiologisk akseptable syren fortrinnsvis er en mineralsyre, slik som saltsyre, svovelsyre, eller salpetersyre, eller eddiksyre.

21. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 20, hvor den vandige bufferløsningen har en pH på minst 4,0; fortrinnsvis er pH-en i den vandige bufferløsningen mellom 4,0 og 12, slik som mellom 4,0 og 9, 4,0 og 7,5, eller 4,0 og 6; og/eller den vandige bufferløsningen omfatter minst en bufferkomponent med minst en pKa-verdi i intervallet 3 til 9, slik som i intervallet 5 til 7,5, bufferkomponenten er fortrinnsvis adipinsyre, borsyre, kalsiumkarbonat, kalsiumlaktat, kalsiumfosfat, dietanolamin, glysin, maleinsyre, meglumin, metionin, mononatriumglutamat, kaliumsitrat, natriumacetat, natriumbikarbonat, natrium, natriumkarbonat, natriumsitrat dihydrat, natriumlaktat, natriumfosfat dibasisk, natriumfosfat monobasisk og lignende eller blandinger av to eller flere av disse, og mest fortrinnsvis er bufferkomponenten valgt fra gruppen omfattende sitronsyre, sitronsyre og fosfat, og trometamol (tris(hydroksymetyl)aminometan).

22. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 21, hvori den vandige bufferløsningen videre omfatter minst en solubilisator, fortrinnsvis er solubilisatoren valgt fra gruppen bestående av: glutation, cystein, HP-beta-syklodekstrin, N-metylpyrrolidinon (NMP), dimetylacetamid (DMA), kollidon, kollifor HS 15, PEG 400, propylenglykol, polysorbat 80, glyserin, etanol, kremofor EL,

DMSO, metionin, EDTA, askorbinsyre, asparaginsyre, benzalkoniumklorid, benzylbenzoat, cetylpyridiniumklorid, hydroksypropylbetadeks, lecitin, makrogol 15 hydroksystearat, meglumin, fosfolipider, poloksamer, polyoksyetylenalkyletere, polyoksyetylenlakseroljederivat, polyoksyetylenorbitanfettsyreestere, pyrrolidon, triolein, vitamin E polyetylenglykolsuksinat eller blandinger av to eller flere av disse.

23. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 22, hvor den vandige bufferløsningen videre omfatter minst en stabilisator, hvor stabilisatoren er valgt fra gruppen bestående av stabiliserende midler, antioksidanter og konserveringsmidler eller en kombinasjon av disse,

fortrinnsvis er stabiliseringsmiddelet et fysiologisk akseptabelt sukker, slik som glukose, og/eller stabiliseringsmiddelet er valgt fra gruppen bestående av bentonitt, kalsiumalginat, kalsiumstearat, karboksymetylcellulosekalsium, ceratonia, syklodekstriner, dekstran, dietanolamin, etylenglykolpalmitostearat, fruktose, glycerylmonostearat, lecitin, makrogol 15 hydroksystearat, mannitol, monoetanolamin, propylenglykol, natriumacetat, natriumborat, sorbitol, sulfobutyleter beta-syklodekstrin, trehalose, eller sinkacetat, og/eller

fortrinnsvis er antioksidanten valgt fra gruppen bestående av alfa-tokoferol, askorbinsyre, askorbylpalmitat, butylert hydroksyanisol, sitronsyremonohydrat, erytorbinsyre, eplesyre, metionin, monotioglyserol, pentetsyre, kaliummetabisulfitt, propionsyre, natriumformaldehydsulfoksylat, natriummetabisulfitt, natriumsulfitt, natriumtiosulfat, og/eller

fortrinnsvis er konserveringsmiddelet valgt fra gruppen bestående av benzalkoniumklorid, benzetoniumklorid, benzosyre, borsyre, bronopol, butylenglykol, kalsiumacetat, kalsiumlaktatpentahydrat, cetrimid, cetylpyridiniumklorid, klorbutanol, klorkresol, sitronsyremonohydrat, kresol, etylendiamintetraeddiksyre, etylparahydroksybenzoat, glyserol, imidurea, metylparahydroksybenzoat, monotioglyserol, fenol, fenoksyetanol, og fenyletylalkohol.