



(12) Translation of  
european patent specification

(11) NO/EP 2273994 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
C07J 5/00 (2006.01)

**Norwegian Industrial Property Office**

---

(21) Translation Published 2016.03.21

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2015.12.02

(86) European Application Nr. 09726748.8

(86) European Filing Date 2009.04.03

(87) The European Application's Publication Date 2011.01.19

(30) Priority 2008.04.03, US, 42240

(84) Designated Contracting States: 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 SE SI SK TR

(73) Proprietor NeurMedix, Inc., 11601 Wilshire Blvd. No.1100, Los Angeles CA 90025, US-USA

(72) Inventor WHITE, Steven, K., 13619 Calderon Road, San Diego, CA 92129, US-USA  
IVANISEVIC, Igor, 3317 Secretariat Circle, West Lafayette, IN 47096, US-USA  
STEPHENS, Kyle, 1581 South State Road 1, Farmland, IN 47340, US-USA  
ANDRES, Mark, 2307 Sycamore Lane, West Lafayette, IN 47096, US-USA  
WOLF, Brenton, 2901 Bowfield Way, West Lafayette, IN 47906, US-USA

(74) Agent or Attorney Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

---

(54) Title **SOLID STATE FORMS OF A PHARMACEUTICAL**

(56) References Cited:  
US-A1- 2005 075 321  
US-A1- 2006 088 473  
US-A1- 2007 014 719  
US-A1- 2008 015 174

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. Krystallinsk 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol.  
5
2. Krystallinsk 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol ifølge krav 1 som er hovedsakelig fri for amorf 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol, karakterisert ved at mer enn 60% av 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol er krystallinsk.  
10
3. Krystallinsk 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol ifølge krav 2, hvori den krystallinske formen av 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol er et anhydrat.
4. Krystallinsk anhydrat ifølge krav 3, hvori anhydratet er Form I 17 $\alpha$ -  
15 etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol som har
  - (i) et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster med topp-posisjoner på 10,38  $\pm$  0,1, 16,20  $\pm$  0,1 og 17,75  $\pm$  0,1 grader 2-theta, eller
  - (ii) et differensiell skanningkalorimetritermogram med en skarp endoterm ved 266  $^{\circ}$ C, oppnådd ved anvendelse av en temperaturstigning på 10  $^{\circ}$ C/min og en  
20 røntgen-pulverdiffraksjonsmønster med topp-posisjoner på 10,38  $\pm$  0,1, 16,20  $\pm$  0,1 og 17,75  $\pm$  0,1 grader 2-theta, med en, to eller tre topp-posisjoner valgt fra gruppen bestående av 12,66  $\pm$  0,1, 15,10  $\pm$  0,1, 16,73  $\pm$  0,1, 28,92  $\pm$  0,1 grader 2-theta.
- 25 5. Krystallinsk anhydrat ifølge krav 3 eller 4, hvori den krystallinske 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triolen er Form I som har (i) et Raman spektroskopispektrum med absorpsjoner med topp-posisjoner på 2106 og 1674  $\text{cm}^{-1}$  og en, to eller tre absorpsjoner med topp-posisjoner valgt fra gruppen bestående av 2887, 1467, 1437, 712, 683, 247 og 226  $\text{cm}^{-1}$  eller et Raman spektrum som  
30 hovedsakelig er identisk med det i Figur 5A eller området av Figur 5A som er representert ved Figur 5B, (ii) en morfologi som i det vesentlige er vist i Figur 6A eller Figur 6B eller (iii) egenskapene i (i) og (ii).
6. Krystallinsk anhydrat ifølge krav 3, hvori anhydratet er Form II 17 $\alpha$ -  
etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol som har
  - 35 (i) en røntgen-pulverdiffraksjonsmønster med topp-posisjoner på 2,49  $\pm$  0,1, 5,04  $\pm$  0,1 og 16,20  $\pm$  0,1 grader 2-theta, eller

(ii) et differensiell skanningkalorimetritermogram med en skarp endoterm ved ca. 259 °C oppnådd ved anvendelse av en temperaturstigning på 10 °C/min. og et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster med topp-posisjon på  $2,49 \pm 0,1$ ,  $5,04 \pm 0,1$  og  $16,20 \pm 0,1$  grader 2-theta, med en, to eller tre topp- posisjoner valgt fra gruppen bestående av  $7,46 \pm 0,1$ ,  $10,44 \pm 0,1$ ,  $17,73 \pm 0,1$ ,  $28,92 \pm 0,1$  grader 2-theta.

7. Krystallinsk 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol ifølge krav 2, hvori den krystallinske formen av 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol er et solvat.

10

8. Krystallinsk 17  $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol-solvat ifølge krav 7, hvori solvatet er Form III som har

(i) et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster med topp-posisjoner på  $15,25 \pm 0,1$ ,  $15,64 \pm 0,1$ ,  $16,60 \pm 0,1$  grader 2-theta,

15

(ii) et differensiell skanningkalorimetritermogram med en bred endoterm som er samlet mellom 105-108 °C, oppnådd ved anvendelse av en temperaturstigning på 10 °C/min og et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster med topp-posisjoner på  $15,25 \pm 0,1$ ,  $15,64 \pm 0,1$ ,  $16,60 \pm 0,1$  grader 2-theta og en, to eller tre topp-posisjoner valgt fra gruppen bestående av  $8,35 \pm 0,1$ ,  $12,31 \pm 0,1$  og  $27,82 \pm 0,1$  grader 2-theta,

20

(iii) et termogravimetrisk analyse-termogram med vekttap mellom 8-9,6% fra 20 °C til 100 °C ved anvendelse av en temperaturstigning på 10 °C/min og et differensiell skanningkalorimetertermogram med bred endoterm som er samlet ved mellom 105-108 °C oppnådd ved anvendelse av en temperaturstigning på 10 °C/min, eller

25

(iv) egenskapene i (i) og (iii).

9. Krystallinsk 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol-solvat ifølge krav 7 eller 8, hvori det krystallinske solvatet er Form III som har et Raman spektroskopi-spektrum med absorpsjoner ved topp-posisjoner på 2108 og 1666  $\text{cm}^{-1}$  og en, to eller tre absorpsjoner med topp-posisjoner valgt fra gruppen bestående av 2950, 2933, 1469, 1437, 711, 681, 251 og 224  $\text{cm}^{-1}$  eller et Raman spektrum som er hovedsakelig identisk med det i Figur 13A eller området av Figur 13A som er representert ved Figur 13B.

30

10. Krystallinsk 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol-solvat ifølge krav 8, hvori solvatet er Form IV som har
- (i) et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster med topp-posisjoner på 15,24  $\pm$  0,1, 15,66  $\pm$  0,1, 16,62  $\pm$  0,1 grader 2-theta,
  - 5 (ii) et differensiell skanningkalorimetritermogram med en bred endoterm som er samlet ved 98 °C, oppnådd ved anvendelse av en temperaturstigning på 10 °C/min og et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster med topp-posisjoner på 15,24  $\pm$  0,1, 15,66  $\pm$  0,1, 16,62  $\pm$  0,1 grader 2-theta og en, to eller tre topp-posisjoner valgt fra gruppen bestående av 8,34  $\pm$  0,1, 10,50  $\pm$  0,1, 12,30  $\pm$  10 0,1, 16,23  $\pm$  0,1 og 27,78  $\pm$  0,1 grader 2-theta,
  - (iii) et termogravimetrisk analyse-termogram med vekttap mellom ca. 9-9,7% fra 20 °C til 100 °C ved anvendelse av en temperaturstigning på 10 °C/min og et differensiell skanningkalorimetritermogram med en bred endoterm som er samlet ved 98 °C, oppnådd ved anvendelse av en temperaturstigning på 10 15 °C/min, eller
  - (iv) egenskapene i (i) og (iii) eller (ii) og (iii).
11. Krystallinsk 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol-solvat ifølge krav 7 eller 10, hvori formen IV har et Raman spektroskopispektrum med absorpsjoner ved topp- 20 posisjoner på 2107 og 1666 cm<sup>-1</sup> og en, to eller tre absorpsjoner med topp-posisjoner valgt fra gruppen bestående av 2950, 2933, 1469, 1437, 711, 681,467 og 224 cm<sup>-1</sup> eller et Raman spektrum som er hovedsakelig identisk med det i Figur 16A eller området av Figur 16A som er representert ved Figur 16B.
- 25 12. Amorf 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol som er hovedsakelig fri for krystallinsk 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol, karakterisert ved at mer enn 60% av 17  $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol som er til stede er i amorf form.
- 30 13. Amorf 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol ifølge krav 12, som har
- (i) et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster med et bredt bånd som er samlet ved 16 grader 2-theta eller et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster som hovedsakelig er identisk med Figur 20,

(ii) et modulert differensiell termisk-analyse-termogram med  $T_g$  på 44 °C, oppnådd fra infleksjonspunktet til det reverserende varmestrømsporet ved anvendelse av en temperaturstigning på 1 °C/min eller

(iii) egenskapene i (i) og (ii).

5

14. Amorf 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol ifølge krav 12 eller 13, som har (i) et termogravimetrisk analyse-termogram vekttap på 11% når oppvarmet fra 30 °C til 110 °C og et ytterligere vekttap på 5% når ytterligere oppvarmet til 200 °C, som er oppnådd ved anvendelse av en temperaturstigning på 10 °C/min,

10

(ii) et Raman spektrum med absorpsjoner ved topp-posisjoner på 2105 og 1673  $\text{cm}^{-1}$ , eventuelt med en, to eller tre topp-posisjoner valgt fra gruppen bestående av 2972, 2937, 1439, 748, 684, 484, 470 og 226  $\text{cm}^{-1}$  eller et Raman spektrum som hovedsakelig er identisk med det i Figur 19A eller Figur 19B, eller

15

(iii) egenskapene i (i) og (ii).

15. Fremgangsmåte for fremstilling av krystallinsk Form I 17 $\alpha$ -etynyl-androst-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol ifølge krav 4, som omfatter trinnet med reduksjon av volum av en oppløsning av 17 $\alpha$ -etynyl-androst-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol i metanol-vann, metanol-tetrahydrofuran eller aceton eller fjerning av metanol fra en oppløsning av 17 $\alpha$ -etynyl-androst-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol i metanol-vann ved destillasjon og samtidig tilsetning av vann, hvori det innledende volum av oppløsningen er hovedsakelig opprettholdt eller med fjerning av løsningsmiddel fra en oppløsning av 17 $\alpha$ -etynyl-androst-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol i etanol ved inndampning.

20

25

16. Krystallinsk 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol ifølge krav 1, for anvendelse i behandling av en inflammasjonstilstand eller en metabolsk lidelse i et individ, hvor behandlingen omfatter administrering til individet av en effektiv mengde av krystallinsk 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol.

30

17. Krystallinsk 17 $\alpha$ -entynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol ifølge krav 16, hvori den krystallinske 17 $\alpha$ -entynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol er Form I som er hovedsakelig

fri for amorf 17 $\alpha$ -entynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol eller andre krystallinske former av 17 $\alpha$ -entynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol, karakterisert ved at mer enn 60% av 17 $\alpha$ -entynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol er krystallinsk eller mer enn 60% av 17 $\alpha$ -entynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol som er til stede er i Form I.

18. Krystallinsk 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol ifølge krav 16, hvori den metabolske lidelsen er type 2 diabetes, hyperglykemi, fedme eller hyperkolesterolemi.

19. Krystallinsk 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol ifølge krav 16, hvori inflammasjonstilstanden er Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, inflammasjon forbundet med iskemi, blødning eller et traume, en autoimmun sykdom eller en inflammatorisk tarmsykdom.

20. Krystallinsk 17 $\alpha$ -entynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol ifølge krav 19, hvori inflammasjonstilstanden er forbundet med iskemi eller blødning er et hjerteinfarkt eller et slag, og hvori den autoimmune sykdom eller inflammatoriske tarmsykdom er type 1 diabetes, multipel sklerose eller revmatoid artritt, ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom.

21. Krystallinsk 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol ifølge krav 1, som er hovedsakelig fri for amorf 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol ifølge krav 12 eller et preparat omfattende krystallinsk 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol ifølge krav 1 som er hovedsakelig fri for amorf 17 $\alpha$ -etynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol ifølge krav 12 og ett eller flere farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler, for anvendelse som et medikament, karakterisert ved at mer enn 60% av 17 $\alpha$ -entynylandrost-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol er krystallinsk.

30