



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2364142 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.06.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.01.17
(86)	European Application Nr.	09752512.5
(86)	European Filing Date	2009.10.27
(87)	The European Application's Publication Date	2011.09.14
(30)	Priority	2008.10.28, US, 197542 P
(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 ; SM ; TR
	Designated Extension States:	AL BA RS
(73)	Proprietor	Arena Pharmaceuticals, Inc., 6154 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121, US- USA
(72)	Inventor	SELVEY, Lee, Alani, 13784 Midland Road, PowayCalifornia 92064, US-USA CARLOS, Marlon V., 1924 Knightsferry Drive, Chula VistaCalifornia 91913, US-USA MAFFUID, Paul, 3326 Avenida Anacapa, CarlsbadCalifornia 92009, US-USA SHAN, Yun, 11429 Hone Ridge, San DiegoCalifornia 92130, US-USA HART, Ryan, M., 722 Shotwell St., Apt. 1, San Francisco, CA 94110, US-USA BETTS, William, L., III, 4518 Patria Drive, San Diego, CA 92115, US-USA SHAO, Zezhi, Jesse, 11356 Saddle Cove Lane, San Diego, CA 92130, US-USA GIVEN, Deam, Windate, III, 3504 Caminito El Rincon, 2, San Diego, CA 92130, US- USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS OF A 5-HT2A SEROTONIN RECEPTOR MODULATOR USEFUL FOR THE TREATMENT OF DISORDERS RELATED THERETO
(56)	References Cited:	WO-A1-2005/012254, WO-A2-2006/081335, WO-A1-2007/041409, WO-A1-2005/103011

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 som omfatter:

a. 1-[3-(4-brom-2-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-4-metoksy-fenyl]-3-(2,4-difluor-fenyl)-urea;

og

b. en eksipiens valgt fra: polyvinylpyrrolidon (PVP) og vinylpyrrolidon-vinylacetatpolymer (coPVP);

hvor den farmasøytiske sammensetningen er i form av en tablett eller et pulver i kapsel (PIC).

2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor 1-[3-(4-brom-2-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-4-metoksy-fenyl]-3-(2,4-difluor-fenyl)-ureaet er form I av 1-[3-(4-brom-2-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-4-metoksy-fenyl]-3-(2,4-difluor-fenyl)-urea,

hvor form I er en krystallinsk form som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som

omfatter topper, i form av 2θ , ved ca. $5,6^\circ$, ca. $7,4^\circ$, ca. $11,2^\circ$, ca. $21,1^\circ$ og ca. $25,0^\circ$.

3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 eller 2, som omfatter 1-[3-(4-brom-2-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-4-metoksy-fenyl]-3-(2,4-difluor-fenyl)-ureaet og eksipiensen i et vektforhold på ca. 1:8.

4. Farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 3, som ytterligere omfatter metylcellulose.

5. Farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 4, hvor eksipiensen er PVP.

6. Farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 4, hvor eksipiensen er coPVP.

7. Farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 6, hvor den farmasøytiske sammensetningen ytterligere omfatter minst én bestanddel valgt fra:

laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, krysspovidon, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat og silisiumdioksid.

8. Farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 7, som omfatter 1-[3-(4-brom-2-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-4-metoksy-fenyl]-3-(2,4-difluor-fenyl)-ureaet i en mengde på ca. 5 vekt-% av den totale sammensetningen.

9. Farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 8, som omfatter eksipiensen i en mengde på ca. 40 vekt-% av den totale sammensetningen.

10. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, som omfatter:

- 5 a. form I av 1-[3-(4-brom-2-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-4-metoksy-fenyl]-3-(2,4-difluor-fenyl)-urea i en mengde på ca. 5 vekt-% av den totale sammensetningen, hvori form I er en krystallinsk form som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper, i form av 2θ , på ca. $5,6^\circ$, ca. $7,4^\circ$, ca. $11,2^\circ$, ca. $21,1^\circ$ og ca. $25,0^\circ$;
- b. eksipiensen i en mengde på ca. 40 vekt-% av den totale sammensetningen; og
- 10 c. metylcellulose i en mengde på ca. 2 vekt-% av den totale sammensetningen.

11. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, som omfatter:

- a. form I av 1-[3-(4-brom-2-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-4-metoksy-fenyl]-3-(2,4-difluor-fenyl)-urea i en mengde på ca. 5 vekt-% av den totale sammensetningen,
- 15 hvori form I er en krystallinsk form som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper, i form av 2θ , på ca. $5,6^\circ$, ca. $7,4^\circ$, ca. $11,2^\circ$, ca. $21,1^\circ$ og ca. $25,0^\circ$;
- b. Plasdone™ K-29/32 PVP eller Kollidon™ 30 PVP i en mengde på ca. 40 vekt-% av den totale sammensetningen;
- c. 4000 cps metylcellulose i en mengde på ca. 2 vekt-% av den totale sammensetningen;
- 20 d. Fast-Flo™ 316-laktosemonohydrat i en mengde på ca. 21,25 vekt-% av den totale sammensetningen;
- e. Avicel™ PH102-mikrokrystallinsk cellulose i en mengde på ca. 25 vekt-% av den totale sammensetningen;
- f. Kollidon™ CL-krysspovidon i en mengde på ca. 4 vekt-% av den totale
- 25 sammensetningen;
- g. natriumlaurylsulfat i en mengde på ca. 2 vekt-% av den totale sammensetningen;
- h. HyQual™ 5712 magnesiumstearat i en mengde på ca. 0,5 vekt-% av den totale sammensetningen; og
- i. Cab-o-sil™ kolloidalt silisiumdioksid i en mengde på ca. 0,25 vekt-% av den totale
- 30 sammensetningen.

12. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, som omfatter:

- a. form I av 1-[3-(4-brom-2-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-4-metoksy-fenyl]-3-(2,4-difluor-fenyl)-urea i en mengde på ca. 5 vekt-% av den totale sammensetningen,
- 35 hvori form I er en krystallinsk form som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper, i form av 2θ , på ca. $5,6^\circ$, ca. $7,4^\circ$, ca. $11,2^\circ$, ca. $21,1^\circ$ og ca. $25,0^\circ$;
- b. Kollidon™ VA 64 coPVP i en mengde på ca. 40 vekt-% av den totale sammensetningen;

- c. 4000 cps metylcellulose i en mengde på ca. 2 vekt-% av den totale sammensetningen;
d. Fast-Flo™ 316-laktosemonohydrat i en mengde på ca. 21,25 vekt-% av den totale sammensetningen;
e. Avicel™ PH102-mikrokrystallinsk cellulose i en mengde på ca. 25 vekt-% av den totale sammensetningen;
f. Kollidon™ CL-krysspovidon i en mengde på ca. 4 vekt-% av den totale sammensetningen;
g. natriumlaurylsulfat i en mengde på ca. 2 vekt-% av den totale sammensetningen;
h. HyQual™ 5712-magnesiumstearat i en mengde på ca. 0,5 vekt-% av den totale sammensetningen; og
i. Cab-o-sil™ kolloidalt silisiumdioksid i en mengde på ca. 0,25 vekt-% av den totale sammensetningen.

13. Farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 12, hvori den farmasøytiske sammensetningen er i form av en tablett.

14. Farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 12, hvori den farmasøytiske sammensetningen er i form av et pulver i kapsel (PIC).

15. Sett for behandling av en 5-HT_{2A}-serotoninreseptorrelatert forstyrrelse hos et individ som omfatter en beholder og en farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 14.

16. Farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 14 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av menneske- eller dyrekroppen ved terapi.

17. Farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 14 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en 5-HT_{2A}-serotoninreseptorrelatert forstyrrelse.

18. Farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 14 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en søvnforstyrrelse.

19. Farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 14 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en dyssomni, søvnløshet eller en parasomni.

20. Farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 14 for anvendelse i en fremgangsmåte for å øke langsom bølgesøvn, forbedre søvnkonsolidering, forbedre

oppretholdelse av søvn, forbedre søvnkvalitet eller behandle ikke-restorativ søvn.

- 5 **21.** Farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 14 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av koronararteriesykdom, myokardinfarkt, forbigående iskemisk angrep, angina, slag, atrieflimmer, en tilstand forbundet med blodplateaggregering, blodproppdannelse, atrieflimmer, diabetisk relatert forstyrrelse, progressiv multifokal leukoencefalopati, hypertensjon eller smerte.
- 10 **22.** Anvendelse av en farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 14 ved fremstilling av et medikament for behandling av en 5-HT_{2A}-serotoninreseptorrelatert forstyrrelse.
- 15 **23.** Anvendelse av en farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 14 ved fremstilling av et medikament for behandling av en søvnforstyrrelse.
- 24.** Anvendelse av en farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 14 ved fremstilling av et medikament for behandling av en dyssomni, søvnløshet eller en parasomni.
- 20 **25.** Anvendelse av en farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 14 ved fremstilling av et medikament for å øke langsom bølgesøvn, forbedre søvnkonsolidering, forbedre opprettholdelse av søvn, forbedre søvnkvalitet eller behandle ikke-restorativ søvn.
- 25 **26.** Anvendelse av en farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 14 ved fremstilling av et medikament for behandling av koronararteriesykdom, myokardinfarkt, forbigående iskemisk angrep, angina, slag, atrieflimmer, en tilstand forbundet med blodplateaggregering, blodproppdannelse, en diabetisk relatert forstyrrelse, progressiv multifokal leukoencefalopati, hypertensjon eller smerte.
- 30 **27.** Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning som omfatter:
 a. 1-[3-(4-brom-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-metoksy-fenyl]-3-(2,4-difluor-fenyl)-urea;
 og
 b. en eksipiens valgt fra: polyvinylpyrrolidon (PVP) og vinylpyrrolidon-
 35 vinylacetatkopolymer (coPVP);
 som omfatter å blande 1-[3-(4-brom-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-metoksy-fenyl]-3-(2,4-difluor-fenyl)-ureaet og eksipiensen i en blender;
 hvori den farmasøytiske sammensetningen er i form av en tablett eller et pulver i kapsel

(PIC).

28. Fremgangsmåte ifølge krav 27, hvori fremgangsmåten omfatter:

- a. å blande form I av 1-[3-(4-brom-2-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-4-metoksy-fenyl]-3-(2,4-difluor-fenyl)-ureaet, PVP, metylcellulose, laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, krysspovidon, natriumlaurylsulfat og silisiumdioksid for å fremstille en første blanding,
- hvor form I er en krystallinsk form som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper, i form av 2θ , på ca. $5,6^\circ$, ca. $7,4^\circ$, ca. $11,2^\circ$, ca. $21,1^\circ$ og ca. $25,0^\circ$;
- b. å avklumpe den første blandingen i en konisk mølle; og
- c. å blande den første blandingen med magnesiumstearat.

29. Fremgangsmåte ifølge krav 27, hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter:

- a. form I av 1-[3-(4-brom-2-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-4-metoksy-fenyl]-3-(2,4-difluor-fenyl)-urea i en mengde på ca. 0,01 til ca. 5 vekt-% av den totale sammensetningen, hvor form I er en krystallinsk form som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper, i form av 2θ , på ca. $5,6^\circ$, ca. $7,4^\circ$, ca. $11,2^\circ$, ca. $21,1^\circ$ og ca. $25,0^\circ$;
- b. Plasdone™ K-29/32 PVP eller Kollidon™ 30 PVP i en mengde på ca. 40 vekt-% av den totale sammensetningen;
- c. metylcellulose i en mengde på ca. 2 vekt-% av den totale sammensetningen;
- d. laktosemonohydrat, 316 i en mengde på ca. 21,25 vekt-% av den totale sammensetningen;
- e. mikrokrySTALLinsk cellulose, PH-102 i en mengde på ca. 25 vekt-% av den totale sammensetningen;
- f. Kollidon™ CL i en mengde på ca. 4 vekt-% av den totale sammensetningen;
- g. natriumlaurylsulfat i en mengde på ca. 2 vekt-% av den totale sammensetningen;
- h. magnesiumstearat i en mengde på ca. 0,5 vekt-% av den totale sammensetningen; og
- i. silisiumdioksid i en mengde på ca. 0,25 vekt-% av den totale sammensetningen.

30. Fremgangsmåte ifølge krav 27, hvori fremgangsmåten omfatter:

- a. å blande form I av 1-[3-(4-brom-2-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-4-metoksy-fenyl]-3-(2,4-difluor-fenyl)-urea, coPVP, metylcellulose, laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, krysspovidon, natriumlaurylsulfat og silisiumdioksid for å fremstille en første blanding,
- hvor form I er en krystallinsk form som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper, i form av 2θ , på ca. $5,6^\circ$, ca. $7,4^\circ$, ca. $11,2^\circ$, ca. $21,1^\circ$ og ca. $25,0^\circ$;
- b. å avklumpe den første blandingen i en konisk mølle; og
- c. å blande den første blandingen med magnesiumstearat.

31. Fremgangsmåte ifølge krav 27, hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter:

- a. form I av 1-[3-(4-brom-2-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-4-metoksy-fenyl]-3-(2,4-difluor-fenyl)-urea i en mengde på ca. 0,01 til ca. 5 vekt-% av den totale sammensetningen,
- 5 hvori form I er en krystallinsk form som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper, i form av 2θ , på ca. $5,6^\circ$, ca. $7,4^\circ$, ca. $11,2^\circ$, ca. $21,1^\circ$ og ca. $25,0^\circ$;
- b. Kollidon™ VA 64 co PVP i en mengde på ca. 40 vekt-% av den totale sammensetningen;
- c. metylcellulose i en mengde på ca. 2 vekt-% av den totale sammensetningen;
- 10 d. laktosemonohydrat, 316 i en mengde på ca. 21,25 vekt-% av den totale sammensetningen;
- e. mikrokrySTALLinsk cellulose, PH-102 i en mengde på ca. 25 vekt-% av den totale sammensetningen;
- f. Kollidon™ CL i en mengde på ca. 4 vekt-% av den totale sammensetningen;
- 15 g. natriumlaurylsulfat i en mengde på ca. 2 vekt-% av den totale sammensetningen;
- h. magnesiumstearat i en mengde på ca. 0,5 vekt-% av den totale sammensetningen; og
- i. silisiumdioksid i en mengde på ca. 0,25 vekt-% av den totale sammensetningen.

32. Fremgangsmåte ifølge ett av kravene 27 til 31, som ytterligere omfatter trinnet å
20 komprimere den farmasøytiske sammensetningen til tabletter.

33. Doseringsform som omfatter en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvori doseringsformen omfatter:

- ca. 0,1 mg til ca. 500 mg av 1-[3-(4-brom-2-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-4-metoksy-fenyl]-
25 3-(2,4-difluor-fenyl)-ureaet.

34. Doseringsform ifølge krav 33 som omfatter:

- a. form I av 1-[3-(4-brom-2-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-4-metoksy-fenyl]-3-(2,4-difluor-fenyl)-urea og Plasdone™ K-29/32 PVP eller Kollidon™ 30 PVP i et vektforhold på ca. 1:8,
- 30 hvori form I er en krystallinsk form som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper, i form av 2θ , på ca. $5,6^\circ$, ca. $7,4^\circ$, ca. $11,2^\circ$, ca. $21,1^\circ$ og ca. $25,0^\circ$; og
- b. ca. 2 vekt-% av den totale sammensetningen 4000 cps metylcellulose.

35. Doseringsform ifølge krav 33 som omfatter:

- 35 a. form I av 1-[3-(4-brom-2-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-4-metoksy-fenyl]-3-(2,4-difluor-fenyl)-urea og Kollidon™ VA 64 coPVP i et vektforhold på ca. 1:8, hvori form I er en krystallinsk form som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som

omfatter topper, i form av 2θ , på ca. $5,6^\circ$, ca. $7,4^\circ$, ca. $11,2^\circ$, ca. $21,1^\circ$ og ca. $25,0^\circ$;
og

b. ca. 2 vekt-% av den totale sammensetningen 4000 cps metylcellulose.

- 5 **36.** Doseringsform ifølge ett av kravene 33 til 35, som er egnet for oral administrering.