



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2690088 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07C 233/10 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

C07C 231/24 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.06.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.02.22
(86)	European Application Nr.	12761142.4
(86)	European Filing Date	2012.03.22
(87)	The European Application's Publication Date	2014.01.29
(30)	Priority	2011.03.23, CN, 201110070634
(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	Les Laboratoires Servier, 35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, FR-Frankrike Shanghai Institute Of Pharmaceutical Industry, No.1320 West Beijing Road Jing'an District, Shanghai 200040, CN-Kina
(72)	Inventor	HUANG, Yu, Room 601, No.6, Lane 560Xinshinan Road, Shanghai 200122, CN-Kina LONG, Qing, No.143, LeiGuang Road Haojiang District, Shantou, Guangdong 515000, CN-Kina ZHU, Xueyan, Room 602, No.78, Lane 283Yangcheng Road Zhabei District, Shanghai 200436, CN-Kina SHAN, Hanbin, No. 24, Dongfangxincun, Gaoan, Jiangxi 330800, CN-Kina YUAN, Zhedong, Room 201, No.14, Lane 58Aomen Road, Shanghai 200060, CN-Kina YU, Xiong, Room 107, No. 32, Duolun Road Hongkou District, Shanghai 200081, CN-Kina
(74)	Agent or Attorney	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	MIXED CRYSTAL AGOMELATINE (FORM-VIII), PREPARATION METHOD AND USE THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/054917 CN-A- 101 429 134 CN-A- 101 585 779 CN-A- 101 723 844 CN-A- 101 792 400 CN-A- 101 955 440 TINANT, B. ET AL.: 'N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]-acetamid e, a potent melatonin analog' ACTA CRYST. vol. C50, 1994, pages 907 - 910, XP055123493

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. Blandet krystallinsk form av agomelatin, hvor dets røntgenstråle-diffraksjonsdiagram har de følgende verdier for Bragg vinkel 2θ :

5	2 θ °
	9.493
	9.809
	10.815
	11.171
10	11.879
	12.770
	13.811
	14.939
	15.315
	16.085
	17.544
	18.491
	19.065
	19.538
15	19.774
	20.801
	21.156
	21.807
	22.499
	23.032
	23.780
	24.610
	25.419
	27.075
20	31.931

innbefattende krystaller hvis toppdiffraksjonsvinkler ligger innenfor $2\theta \pm 0,2^\circ$ av de ovennevnte.

2. Blandet krystallform av agomelatin hvor dets røntgenstrålediffraksjonsdiagram har de følgende verdier for interplanar krystallavstand d , Bragg vinkel 2θ og relativ intensitet:

5

10

15

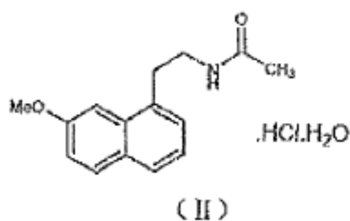
$2\theta^\circ$	$d \text{ (Å)}$	Relativ intensitet (1%)
9.493	9.3085	12.86
9.809	9.0096	15.62
10.815	8.1735	13.10
11.171	7.9141	17.53
11.879	7.4439	64.67
12.770	6.9264	17.90
13.811	6.4065	17.10
14.939	5.9255	12.14
15.315	5.7808	10.48
16.085	5.5057	19.89
17.544	5.0510	48.47
18.491	4.7943	66.41
19.065	4.6512	24.02
19.538	4.5398	99.39
19.774	4.4861	100.00
20.801	4.2668	50.35
21.156	4.1961	30.66
21.807	4.0722	37.31
22.499	3.9486	22.63
23.032	3.8583	31.18
23.780	3.7387	39.67
24.610	3.6144	21.02
25.419	3.5011	30.30
27.075	3.2906	14.67
31.931	2.8004	14.14

innbefattende krystaller hvis toppdiffraksjonsvinkler ligger innenfor $2\theta \pm 0,2^\circ$ av de ovennevnte.

20

3. Blandet krystallform av agomelatin ifølge krav 1 eller 2, **karakterisert ved** sin DSC endring i absorpsjonsdiagram hvor startverdiområdet er 97-98°C, det endoterme toppområdet er ikke lavere enn 90%, hvor det foretrukne forholdet er 95-99%.

5 **4.** Fremgangsmåte for fremstilling av den blandete krystallinske form av agomelatin ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor agomelatinforbindelser av formel (II) oppløses i eddiksyre til hvilket natriumacetat så tilsettes fulgt av dråpevis tilsetning vann til denne reaksjonsblandingen, hvilken så blir agitert ved en temperatur på 7-13°C for å fremskaffe krystallisering hvor krystallene så blir
10 separert fra oppløsningen



15 **5.** Fremstillingsfremgangsmåte ifølge krav 4, hvor det molare forholdet mellom agomelatinforbindelser av formel (II) og natriumacetat er i størrelsesorden 1 : 1-1,5, mest optimalt 1 : 1-1,1.

6. Fremstillingsfremgangsmåte ifølge krav 4 eller 5, hvor volumforholdet av eddiksyre til vann er 1:15-30.

20 **7.** Fremstillingsfremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 4 – 6, hvor temperaturen av den resulterende reaksjonsblandingen når 12-18°C, og spesielt når 15°C vann tilsettes dråpevis for å fremskaffe krystallisering.

8. Fremstillingsfremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 4 – 7, hvor vann tilsettes dråpevis til den resulterende reaksjonsblandingen som så blir agitert ved en temperatur på 10°C for å fremskaffe krystallisering.

25 **9.** Fremstillingsfremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 4 – 8, hvor, etter tilsetning av natriumacetat, blandingen blir varmet til 40-80°C; hvor den nevnte oppløsningen så blir etterlatt for å avkjøle seg selv og vann tilsettes dråpevis for å fremskaffe krystallisering.

- 10.** Farmasøytisk sammensetning innbefattende den blandete krystallinske form av agomelatin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 3 samt farmasøytisk akseptable adjuvanter eller eksipienter.
- 11.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10, anvendt ved fremstilling av et medikament, hvor dette medikament anvendes til å behandle sykdommer hos det melatoninergiske system.
- 12.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10 anvendt ved fremstilling av et medikament, hvor dette medikament anvendes til å behandle søvnforstyrrelser, stress, angst, årstidspåvirkede sykdommer, alvorlig depresjon, kardiovaskulære sykdommer, sykdommer i fordøyelseskanalen, søvnløshet, og tretthet forårsaket av jetlag, schizofreni, fobier eller depresjon.
- 13.** Farmasøytisk anvendelse av den blandete form av agomelatin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 3, hvor nevnte farmasøytiske anvendelse angår behandlingen av sykdommer i det melatoninergiske system.
- 14.** Farmasøytisk anvendelse av den blandete krystallinske form av agomelatin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 3, hvor nevnte farmasøytiske anvendelse angår behandling av søvnforstyrrelser, stress, angst, årstidsrelaterte sykdommer, alvorlig depresjon, kardiovaskulære sykdommer, fordøyelsessystems sykdommer, søvnløshet, og tretthet forårsaket av jetlag, schizofreni, fobier eller depresjon.