



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3261640 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.08.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.04.06
(86)	European Application Nr.	16756282.6
(86)	European Filing Date	2016.02.24
(87)	The European Application's Publication Date	2018.01.03
(30)	Priority	2015.02.25, US, 201562120726 P
(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	The Regents of the University of California, 1111 Franklin Street, 12th Floor, Oakland, CA 94607, USA
(72)	Inventor	BARABAN, Scott, C., 43 Moore Road, Novato, CA 94949, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	5HT AGONISTS FOR TREATING EPILEPSY DISORDERS
(56)	References Cited:	WO-A1-2015/026849, US-A1-2003 166 581, US-A1-2008 064 671, WO-A2-2007/093880, US-A1-2005 215 589, WO-A1-2016/203239, US-A1-2014 329 893, WO-A2-2009/105507, WO-A1-2014/123909, US-A1-2011 052 536, WO-A2-2008/133884, EP-A1-1 787 679, US-B1-6 780 869 Anonymous ET AL: "Highlights of prescribing information Belviiq", , 1 June 2012 (2012-06-01), pages 1-28, XP055745733, Retrieved from the Internet: URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsat_fda_docs/label/2012/022529lbl.pdf [retrieved on 2020-10-30] Highlights of prescribing information BELVIQ LINDA AZEVEDO KAUPPILA ET AL: "Trazodone: A New Antiepileptic Drug for Dravet Syndrome?", INTERNATIONAL JOURNAL OF EPILEPSY, vol. 05, no. 02, 1 October 2018 (2018-10-01), pages 099-103, XP055704575, ISSN: 2213-6320, DOI: 10.1055/s-0039-1677783 SCOTT C. BARABAN ET AL: "Drug screening in Scn1a zebrafish mutant identifies clemizole as a potential Dravet syndrome treatment", NATURE COMMUNICATIONS, vol. 4, 3 September 2013 (2013-09-03), XP055244756, DOI: 10.1038/ncomms3410 GERGELY ORBAN ET AL: "Role(s) of the 5-HT _{2C} Receptor in the Development of Maximal Dentate Activation in the Hippocampus of Anesthetized Rats", CNS NEUROSCIENCE & THERAPEUTICS, vol. 20, no. 7, 17 June 2014 (2014-06-17), pages 651-661, XP055500897, GB ISSN: 1755-5930, DOI: 10.1111/cns.12285

- J. M. RICHTER ET AL: "Clemizole Hydrochloride Is a Novel and Potent Inhibitor of Transient Receptor Potential Channel TRPC5", *MOLECULAR PHARMACOLOGY*, vol. 86, no. 5, 19 August 2014 (2014-08-19), pages 514-521, XP055519879, DOI: 10.1124/mol.114.093229
- Anonymous: "Lennox-Gastaut Syndrome", *Rare diseases*, 1 January 2019 (2019-01-01), pages 1-15, XP055704569, Retrieved from the Internet: URL:<https://rarediseases.org/rare-diseases/lennox-gastaut-syndrome/> [retrieved on 2020-06-12]
- H. Berlie ET AL: "Evaluation of lorcaserin for the treatment of obesity", *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 1053-1059, XP055745734, Retrieved from the Internet: URL:<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425255.2013.798643> [retrieved on 2020-10-30]
- PATRICIA TOLETE ET AL: "Lorcaserin therapy for severe epilepsy of childhood onset : A case series", *NEUROLOGY*, vol. 91, no. 18, 26 September 2018 (2018-09-26), pages 837-839, XP055704567, US ISSN: 0028-3878, DOI: 10.1212/WNL.00000000000006432
- DATABASE WPI Week 201549 Thomson Scientific, London, GB; AN 2015-38134E XP002783990, & WO 2015/096119 A1 (HANGZHOU PUSHAI PHARM TECHNOLOGY CO LTD) 2 July 2015 (2015-07-02)
- DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; November 1994 (1994-11), DEVINSKY O ET AL: "Epilepsy and sleep apnea syndrome.", XP002783989, Database accession no. NLM7969960 & DEVINSKY O ET AL: "Epilepsy and sleep apnea syndrome.", *NEUROLOGY* NOV 1994, vol. 44, no. 11, November 1994 (1994-11), pages 2060-2064, ISSN: 0028-3878
- THOMSEN WILLIAM J ET AL: "Lorcaserin, a novel selective human 5-Hydroxytryptamine(2C) agonist: In vitro and in vivo pharmacological characterization", *JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS*, vol. 325, no. 2, 1 May 2008 (2008-05-01), pages 577-587, XP009138374, ISSN: 0022-3565, DOI: 10.1124/JPET.107.133348 [retrieved on 2008-02-05]
- GOKUL C G ET AL: "A study on effect of Trazadone, Amoxapine and venlafaxine on MES (maximal electroshock) induced seizures in albino rats", *PHARMACOLOGY ONLINE*, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO, IT , vol. 3 1 January 2011 (2011-01-01), pages 214-221, XP009507525, ISSN: 1827-8620 Retrieved from the Internet: URL:http://www.unisa.it/uploads/5711/22.go_kul.pdf
- KINGA K. BOROWICZ ET AL: "Trazodone reduces the anticonvulsant action of certain classical antiepileptics in the mouse maximal electroshock model", *PHARMACOLOGICAL REPORTS*, vol. 64, no. 5, 1 September 2012 (2012-09-01), pages 1135-1145, XP055500694, PL ISSN: 1734-1140, DOI: 10.1016/S1734-1140(12)70910-6
- Guy A. Higgins ET AL: "From obesity to substance abuse: therapeutic opportunities for 5-HT2C receptor agonists", *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 34, no. 10, 1 October 2013 (2013-10-01), pages 560-570, XP055162077, ISSN: 0165-6147, DOI: 10.1016/j.tips.2013.08.001
- ALIESHA GRIFFIN ET AL: "Clemizole and modulators of serotonin signalling suppress seizures in Dravet syndrome", *BRAIN*, 10 January 2017 (2017-01-10), page aww342, XP055704572, ISSN: 0006-8950, DOI: 10.1093/brain/aww342
- ROBERT S. FISHER ET AL: "ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy", *EPILEPSIA*, vol. 55, no. 4, 1 April 2014 (2014-04-01), pages 475-482, XP055206122, ISSN: 0013-9580, DOI: 10.1111/epi.12550
- ISAAC M: "Serotonergic 5-HT2C receptors as a potential therapeutic target for the design antiepileptic drugs", *CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY*, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS LTD.HILVERSUM, NL, vol. 5, no. 1, 1 January 2005 (2005-01-01) , pages 59-67, XP009507533, ISSN: 1568-0266, DOI: 10.2174/1568026053386980
- SMITH STEVEN R ET AL: "Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT(2C) agonist, reduces body weight in obese men and women", *OBESITY RESEARCH*, NATURE PUBLISHING GROUP, US, vol. 17, no. 3, 1 March 2009 (2009-03-01), pages 494-503, XP009138506, ISSN: 1930-7381
- WARTER J-M ET AL: "IMMEDIATE EFFECTS OF 14 NON-MAOI ANTIDEPRESSANTS IN RATS WITH SPONTANEOUS PETIT MAL-LIKE SEIZURES", *PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY AND BIOLOGICAL PSYCHIATRY*, vol. 14, no. 2, 1990, pages 261-270, ISSN: 0278-5846

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. 5HT-reseptoragonist valgt fra trazodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og lorkaserin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for
5 behandling av en epilepsilidelse, fremgangsmåten omfattende administrering til et individ med behov derav av en terapeutisk effektiv mengde av 5HT-reseptoragonisten, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori epilepsilidelsen er Dravet-syndrom og 5HT-reseptoragonisten administreres til individet i en mengde på 0,1 mg til 1000 mg per kg kroppsvekt som en daglig dose.
- 10 2. 5HT-reseptoragonisten for anvendelsen ifølge krav 1, hvori 5HT-reseptoragonisten er trazodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
3. 5HT-reseptoragonisten for anvendelsen ifølge krav 2, hvori 5HT-reseptoragonisten er
15 trazodonhydroklorid.
4. 5HT-reseptoragonisten for anvendelsen ifølge krav 1, hvori 5HT-reseptoragonisten er lorkaserin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 20 5. 5HT-reseptoragonist for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en epilepsilidelse, fremgangsmåten omfattende administrering til et individ med behov derav av en terapeutisk effektiv mengde av 5HT-reseptoragonisten eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
hvor 5HT-reseptoragonisten er lorkaserin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
25 og epilepsilidelsen er Lennox-Gastaut syndrom.
6. 5HT-reseptoragonisten for anvendelsen ifølge krav 1 eller krav 5, hvori epilepsilidelsen ikke reagerer på behandling med et antiepileptisk legemiddel (AED).
- 30 7. 5HT-reseptoragonisten for anvendelsen ifølge krav 1 eller krav 5, hvori individet har en kardiovaskulær sykdom eller et ketogent kosthold, eller er resistent mot behandling med fenfluramin, eller er mottakelig for bivirkninger når det administreres fenfluramin.

8. 5HT-reseptoragonisten for anvendelsen ifølge krav 1 eller krav 5, hvori 5HT-reseptoragonisten inhiberer tvangsmessig adferd hos et epilepsiindivider eller reduserer forekomsten av uprovoserte anfall hos individet sammenlignet med fraværet av 5HT-reseptoragonisten eller reduserer eller forhindrer myoklonusanfall eller status epilepticus hos individet sammenlignet med fraværet av 5HT-reseptoragonisten.
9. 5HT-reseptoragonisten for anvendelsen ifølge krav 1 eller krav 5, hvori 5HT-reseptoragonisten reduserer forekomsten av uprovoserte anfall hos individet sammenlignet med fraværet av 5HT-reseptoragonisten.
10. 5HT-reseptoragonisten for anvendelsen ifølge krav 1 eller krav 5, hvori 5HT-reseptoragonisten reduserer eller forhindrer myoklonusanfall hos individet sammenlignet med fraværet av 5HT-reseptoragonisten.
11. 5HT-reseptoragonisten for anvendelsen ifølge krav 1 eller 5, hvori 5HT-reseptoragonisten administreres sammen med et antiepileptisk legemiddel (AED) samtidig eller sekvensielt, eller er en tilleggsterapi med AED, hvori AED er acetazolamid, benzodiazepin, kannabadioler, karbamazepin, klobazam, klonazepam, eslikarbazepinacetat, etosuksimid, etotoin, felbamat, fenfluramin, fosfentyoin, gabapentin, ganaksolon, huperzin A, lakosamid, lamotrigin, levetiracetam, nitrazepam, okskarbazepin, perampanel, piracetam, fenobarbital, fentyoin, kaliumbromid, pregabalin, primidon, retigabin, rufinamid, valproinsyre, natriumvalproat, stiripentol, tiagabin, topiramat, vigabatrin eller zonisamid.
12. 5HT-reseptoragonisten for anvendelsen ifølge krav 11, hvori AED er valproinsyre, natriumvalproat, klonazepam, etosuksimid, felbamat, gabapentin, karbamazepin, okskarbazepin, lamotrigin, levetiracetam, benzodiazepin, fenobarbital, pregabalin, primidon, tiagabin, topiramat, kaliumbromid, fentyoin, stiripentol, vigabatrin eller zonisamid.
13. 5HT-reseptoragonisten for anvendelsen ifølge krav 11, hvori AED er valproinsyre, natriumvalproat, gabapentin, topiramat, karbamazepin, okskarbazepin eller vigabatrin.
14. 5HT-reseptoragonisten for anvendelsen ifølge krav 1 eller 5, hvori 5HT-reseptoragonisten administreres til individet i en dose på 10 mg til 600 mg per kg kroppsvekt som en daglig dose.

15. 5HT-reseptoragonisten for anvendelsen ifølge krav 1 eller krav 5, hvori 5HT-reseptoragonisten administreres til individet i en dose på 0,1 mg til 50 mg per kg kroppsvekt som en daglig dose.