



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20120247 T1

HR P20120247 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07D 489/08 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 31.05.2012.

(21) Broj predmeta: P20120247T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 16.03.2012.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/DK2009050320
Datum podnošenja međunarodne prijave: 04.12.2009.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 09771286.3
Datum podnošenja europske prijave patenta: 04.12.2009.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2010063292
Datum međunarodne objave: 10.06.2010.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2300479 A1
Datum objave europske prijave patenta: 30.03.2011.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2300479 B1
Datum objave europskog patenta: 22.02.2012.

(31) Broj prve prijave: 200801729
120132 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 05.12.2008.
05.12.2008.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DK
US

(73) Nositelj patenta:

H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, DK
Biotie Therapies Corp., Tykistökatu 6, 20520 Turku, FI

(72) Izumitelji:

Heidi Lopez de Diego, Hälderne 5, 2850 Närum, DK
Carla De Faveri, Via dei Colli 28, 31010 Farra di Soligo, IT

(74) Zastupnik:

Florian Anton Martin Huber, Via Zardo 5, 36050 Bolzano Vicentino, IT
ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

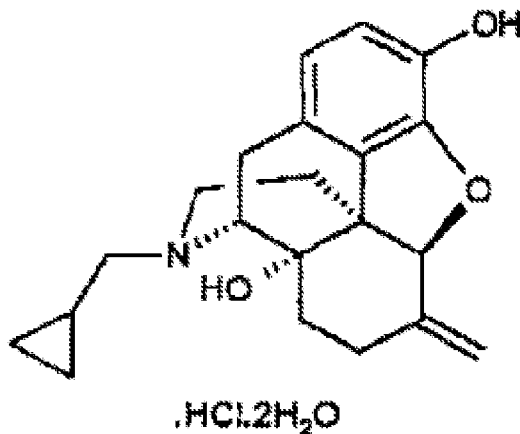
(54) Naziv izuma: NALMEFEN HIDROKLORID DIHIDRAT

HR P20120247 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

5

1. Spoj prema formuli



10

15

20

25

30

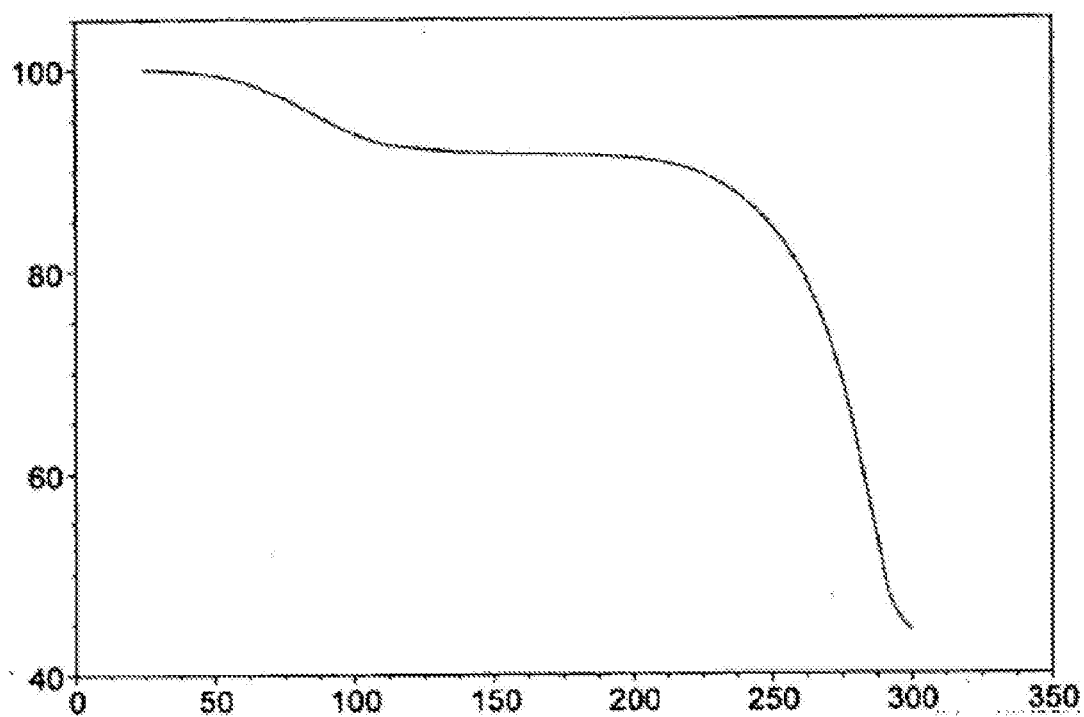
35

40

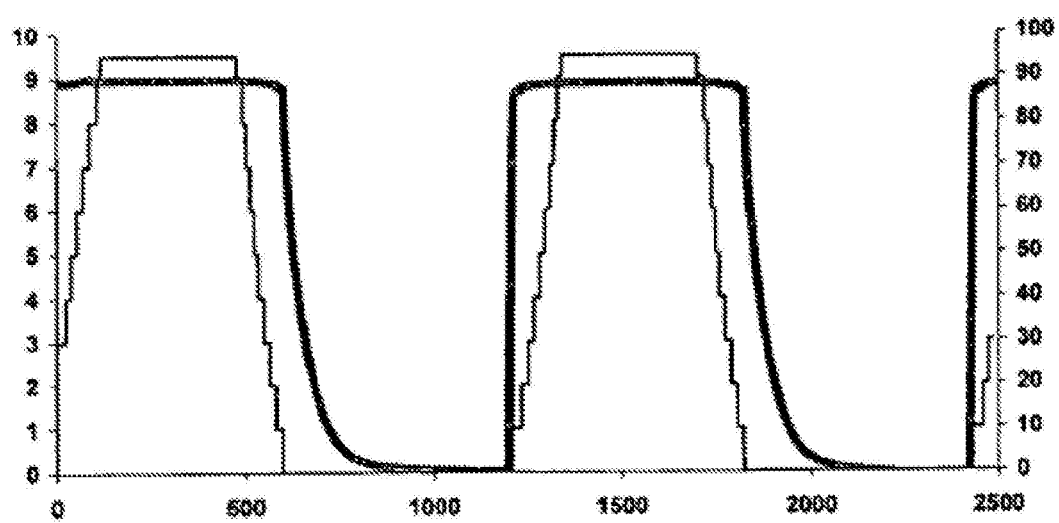
45

2. Spoj prema zahtjevu 1, gdje je spoj u kristalnom obliku.
3. Spoj prema zahtjevu 2, gdje je spoj u kristalnom obliku naznačen spektrom rendgenskog zračenja praška u 2θ vrijednostima pomoću Cu K_{α1} zračenja s maksimumom na 8.99.
4. Spoj prema zahtjevu 3, gdje je spoj u kristalnom obliku dalje naznačen spektrom rendgenskog zračenja praška u 2θ vrijednostima pomoću Cu K_{α1} zračenja s maksimumom na jednom ili više 10.63, 15.24, 16.55 i/ili 17.20.
5. Spoj prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, nije higroskopian te stoga apsorbira manje od 1%, manje od 0.5%, manje od 0.3% w/w vlage kada se nalazi u uvjetima od 95% relativne vlažnosti na 25°C.
6. Spoj prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, gdje je sadržaj vode od oko 8% do oko 9% pri relativnoj vlažnosti od oko 10% do oko 95%.
7. Postupak dobivanja spoja prema bilo kojem od zahtjeva 1-6, a obuhvaća korake:
 - (1) miješanje nalmefen hidroklorida (17-(ciklopropilmetil)-4,5-α-epoksi-6-metilenmorfinan-3,14-diol hidroklorida) i vodene otopine kao što je voda,
 - (2) po izboru, zagrijavanje smjese,
 - (3) po izboru, destiliranje smjese,
 - (4) miješanje smjese sve dok transformacija ne bude potpuna, i
 - (5) izdvajanje nastale krutine.
8. Postupak prema zahtjevu 7 gdje se smjesa u (4) miješa najmanje 1 sat.
9. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 7 i 8, gdje je omjer vodene otopine, kao što je voda, u koraku (1) u rasponu od oko 0.9 ml do oko 4 ml vodene otopine /Nalmefen hidroklorid (g), od oko 1 ml do oko 2 ml vodene otopine /Nalmefen hidroklorid (g), poželjnije 1.5 ml vodene otopine / Nalmefen hidroklorid (g).
10. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 7-9, gdje je Nalmefen hidroklorid koji se koristi u koraku (1) u hidriranom obliku kao što je monohidrat.
11. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 7-9, gdje je Nalmefen hidroklorid koji se koristi u koraku (1) u solvatnom obliku ili u smjesi hidrata i solvata.
12. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 7-11, gdje se miješanje provodi u koraku (2) i/ili (3).
13. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 7-12, gdje se miješanje u koraku (4) provodi na temperaturi od oko 0°C do oko 45°C, od 20°C do oko 40°C.
14. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 7-13, gdje se krutina nastala u koraku (5) izdvaja na temperaturi od oko 0°C do oko 20°C, od oko 0°C do oko 5°C.
15. Postupak dobivanja spoja prema bilo kojem od zahtjeva 1-6, a obuhvaća korake:
 - (a) miješanje nalmefen hidroklorida (17-(ciklopropilmetil)-4,5-α-epoksi-6-metilenmorfinan-3,14-diol hidroklorida) i vodene otopine kao što je voda,
 - (b) zagrijavanje smjese radi dobivanja u biti homogene otopine,
 - (c) po izboru, destiliranje smjese dobivene u koraku (b),
 - (d) hlađenje smjese dobivene u koraku (b) ili (c), zatim dodavanje klice nalmefen hidroklorida, i
 - (e) izdvajanje nastale krutine.
16. Postupak prema zahtjevu 15, gdje količina vodene otopine, kao što je voda, u koraku (a) u rasponu od oko 0.9 ml do oko 4 ml vodene otopine /Nalmefen hidroklorid (g), od oko 1 ml do oko 2 ml vodene otopine /Nalmefen hidroklorid (g), ili oko 1.5 ml vodene otopine / Nalmefen hidroklorid (g).

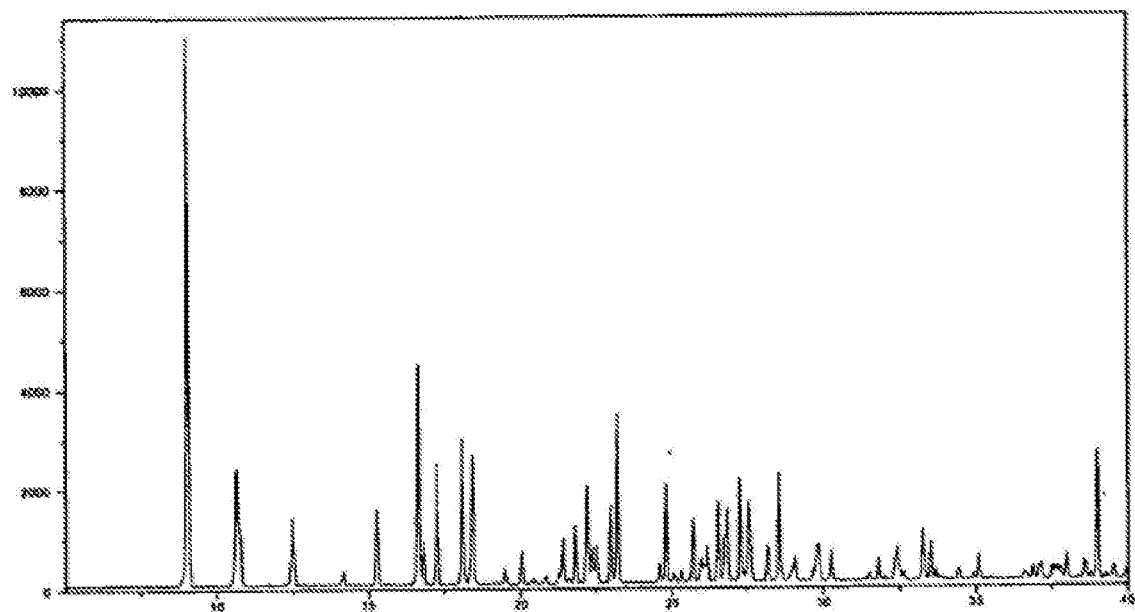
17. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 15-16, gdje se zagrijavanje u koraku (b) provodi tako da se dosegne temperatura od oko 50°C do oko 100°C, oko 50°C do oko 90°C, ili oko 70°C do oko 85°C.
18. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 15-17, gdje se otopina u koraku (d) hladi do temperature između 40 do 50°C i dodavanje klice se provodi na toj temperaturi.
- 5 19. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 15-18, gdje je količina kristalne klice koja se dodaje u koraku (d) od oko 1/2000 (w/w) kristalne klice Nalmefen hidroklorida / Nalmefen hidroklorida koji se dodaje u koraku (a), od oko 1/1000 (w/w) kristalne klice ili 1/200 kristalne klice Nalmefen hidroklorida / Nalmefen hidroklorida koji se dodaje u koraku (a).
20. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 15-19, gdje je Nalmefen koji se koristi kao klica Nalmefen hidroklorid dihidrat.
- 10 21. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 15-20, gdje se kristalna klica koja se dodaje u koraku (d) dobiva postupkom prema zahtjevima 7-14.
22. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 15-21, gdje se smjesa dobivena u koraku (d) koja sadrži kristalnu klicu (klice) dalje podvrgava:
 - 15 (d') daljem hlađenju smjese do temperature od oko 0-5°C kroz oko 45 minuta ili više, i
 - (d'') zatim održavanju smjese na temperaturi od oko 0-5°C kroz 45 minuta ili više, prije izdvajanja dobivene krutine prema koraku (e) iz zahtjeva 18.
23. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 15-22, gdje se dobivena krutina izdvaja na temperaturi od oko 0-5°C u koraku (e) zahtjeva 16.
- 20 24. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 15-23, gdje dobiveni spoj ima sljedeću raspodjelu veličine čestica: D90 jednak ili manji od 400 µm, D50 jednak ili manji od 200 µm, D10 jednak ili manji od 50 µm, s omjerom D90/D50 jednakim ili manjim od 2.5; mjereno prema ovdje navedenim uvjetima.
25. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 7-14 i 15-24, za dobivanje spoja kako je definiran u bilo kojem od zahtjeva 1-6 za uporabu u farmaceutskoj smjesi.
- 25 26. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 7-25, dalje obuhvaća korake:
 - (i) po izboru destiliranje matičnih tekućina dobivenih postupkom definiranim u zahtjevu 7 ili 15,
 - (ii) zaluživanje matičnih tekućina dobivenih u koraku (i), ili iz postupka definiranog u zahtjevu 7 ili 15,
 - (iii) ekstrakiranje smjese pomoću odgovarajućeg organskog otapala,
 - (iv) dodavanje klorovodika, i
 - 30 (v) izdvajanje dobivene krutine.
27. Postupak prema zahtjevu 26 gdje se zaluživanje u koraku (ii) provodi sve dok pH ne bude u rasponu 8-10
28. Postupak prema zahtjevu 27, gdje se zaluživanje u koraku (ii) provodi sve dok pH ne bude u rasponu 8-9.
29. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 27-28, gdje se zaluživanje u koraku (ii) provodi amonijevim hidroksidom.
30. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 27-29, gdje se otapala za korak ekstrakcije (iii) izabiru iz grupe koja obuhvaća halogenirane ugljikovodike, etere, estere, ketone, poželjnije diklorometan, 2-metil-tetrahidrofuran, etil acetat, 2-butanon, i još poželjnije diklorometan.
- 35 31. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 7-14, 15-25 i 26-30, gdje je dobiveni spoj barem 98% kemijski čist, barem 99% kemijski čist ili barem 99.5% kemijski čist.
32. Farmaceutska smjesa koja sadrži spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-6.
- 40 33. Farmaceutska smjesa prema zahtjevu 32, gdje Nalmefen hidroklorid dihidrat zauzima barem 5% (w/w), barem 10% (w/w), barem 30%, barem 50% (w/w barem 70% (w/w), barem 90% (w/w), barem 95% (w/w), barem 99% (w/w), ili 100% farmaceutskog dozirnog oblika.
34. Farmaceutska smjesa prema bilo kojem od zahtjeva 32 ili 33, koja dalje sadrži jedan ili više farmaceutski prihvatljivih nosača.
- 45 35. Farmaceutska smjesa prema bilo kojem od zahtjeva 32-34, u čvrstom farmaceutskom obliku kao što je tableta za oralnu primjenu.
36. Farmaceutska smjesa prema bilo kojem od zahtjeva 32-35, sadrži spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-6 u terapijski učinkovitoj količini.
37. Farmaceutska smjesa prema bilo kojem od zahtjeva 32-36 koja sadrži spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-6 u količini od oko 10 mg do oko 100 mg, oko 10 mg do oko 60 mg, oko 10 mg do oko 40 mg, ili oko 20 mg.
- 50 38. Postupak proizvodnje farmaceutske smjese prema bilo kojem od zahtjeva 32-37, a koji obuhvaća postupak prema bilo kojem od zahtjeva 8-14 ili 15-31.
39. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-6, za uporabu u medicini.
40. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-6, ili farmaceutska smjesa prema bilo kojem od zahtjeva 32-37, za uporabu u liječenju ovisnosti o alkoholu.
- 55



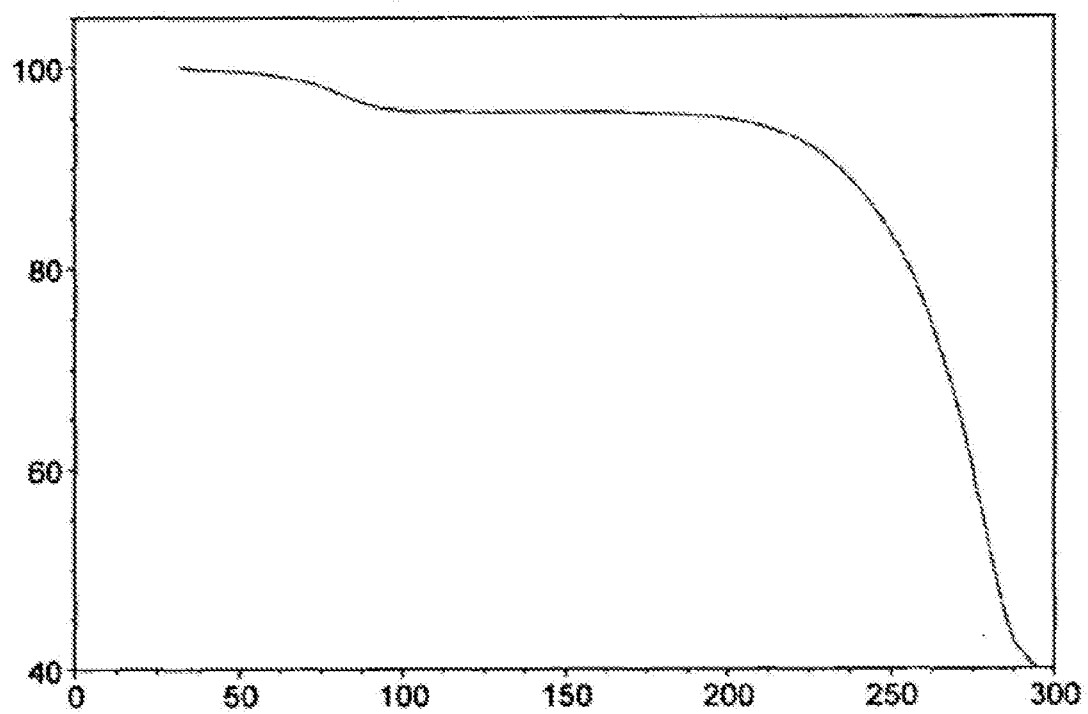
SLIKA 1



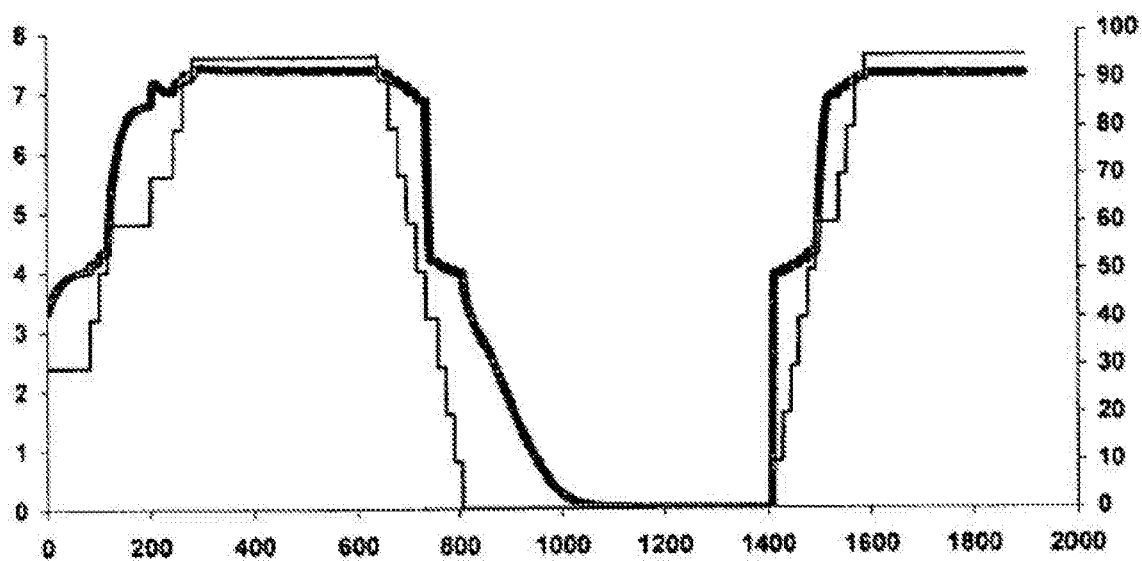
SLIKA 2



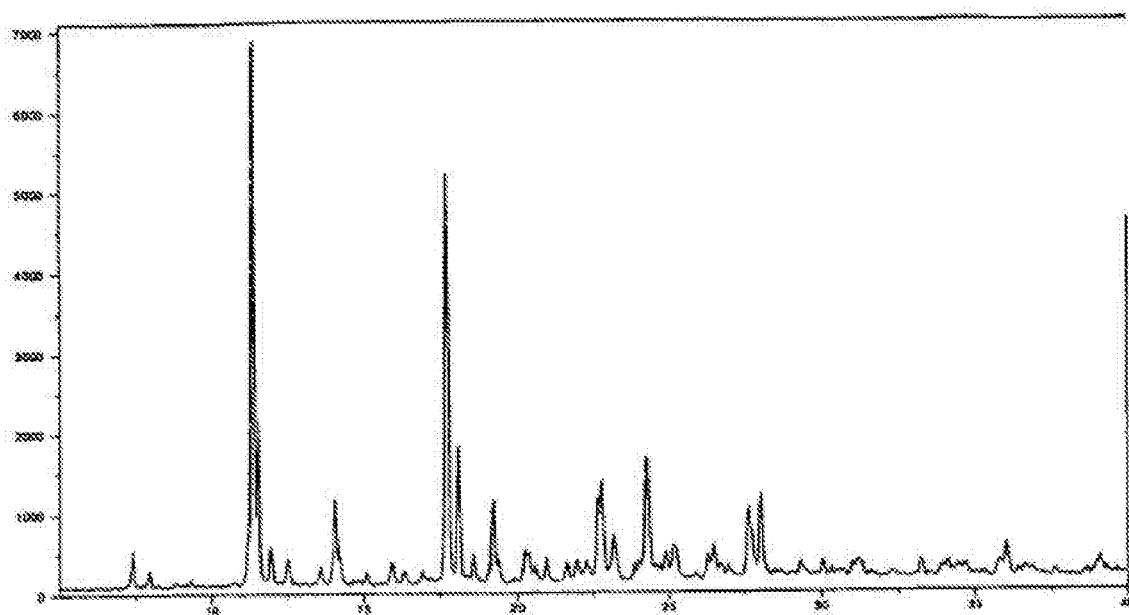
SLIKA 3



SLIKA 4



SLIKA 5



SLIKA 6