



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20180589 T1

HR P20180589 T1

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

(51) MKP:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 18.05.2018.

(21) Broj predmeta: P20180589T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 12.04.2018.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2009005811
Datum podnošenja međunarodne prijave: 27.10.2009.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 09752512.5
Datum podnošenja europske prijave patenta: 27.10.2009.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2010062323
Datum međunarodne objave: 03.06.2010.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2364142 A2
Datum objave europske prijave patenta: 14.09.2011.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2364142 B1
Datum objave europskog patenta: 17.01.2018.

(31) Broj prve prijave: 197542 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 28.10.2008.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

Arena Pharmaceuticals, Inc., 6154 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121, US

(72) Izumitelji:

Lee Alani Selvey, 13784 Midland Road, Poway, CA 92064, US
Marlon V. Carlos, 1924 Knightsferry Drive, Chula Vista, CA 91913, US
Paul Maffuid, 3326 Avenida Anacapa, Carlsbad, CA 92009, US
Yun Shan, 11429 Hone Ridge, 92130 San Diego, CA 92130, US
Ryan M. Hart, 722 Shotwell St., Apt. 1, San Francisco, CA 94110, US
William L. Betts III, 4518 Patria Drive, San Diego, CA 92115, US
Zezi Jesse Shao, 11356 Saddle Cove Lane, San Diego, CA 92130, US
Deam Windate, III Given, 3504 Caminito El Rincon, 2, San Diego, CA 92130, US

(74) Zastupnik:

PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

**PRIPRAVCI MODULATORA SEROTONINSKOG RECEPTORA 5-HT2A KOJI SU KORISNI ZA
LIJEČENJE S NJIM POVEZANIH POREMEĆAJA**

HR P20180589 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Farmaceutski pripravak koji sadrži:
 - a. 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-ureu; i
 - b. pomoćnu tvar odabranu od: polivinilpirolidona (PVP) i kopolimera vinilpirolidon-vinil acetat (coPVP); naznačen time da je navedeni farmaceutski pripravak u obliku tablete ili praška u kapsuli (PIC).
2. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1, naznačen time da navedena 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea je Oblik I od 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea,
3. pri čemu navedeni Oblik I je kristalni oblik koji ima uzorak rendgenske difrakcije praška koji obuhvaća vrške, u pogledu 2θ , kod oko 5.6° , oko 7.4° , oko 11.2° , oko 21.1° i oko 25.0° .
4. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1 ili 2, naznačen time da sadrži navedenu 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-ureu i navedenu pomoćnu tvar u omjeru od oko 1:8 po masi.
5. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, naznačen time da sadrži metil celulozu.
6. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, naznačen time da navedena pomoćna tvar je PVP.
7. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 6, naznačen time da navedeni farmaceutski pripravak nadalje sadrži barem jedan sastojak odabran od: laktoza monohidrata, mikrokristalne celuloze, krosipovidona, natrijevog lauril sulfata, magnezijevog stearata i silicijevog dioksida.
8. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 7, naznačen time da sadrži navedenu 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-ureu u količini od oko 5 masenih % cjelokupnog pripravka.
9. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 8, naznačen time da sadrži navedenu pomoćnu tvar u količini od oko 40 masenih % cjelokupnog pripravka.
10. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1, naznačen time da sadrži:
 - a. Oblik I 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-uree u količini od oko 5 masenih % cjelokupnog pripravka, pri čemu navedeni Oblik I je kristalni oblik koji ima uzorak rendgenske difrakcije praška koji obuhvaća vrške, u pogledu 2θ , kod oko 5.6° , oko 7.4° , oko 11.2° , oko 21.1° i oko 25.0° ;
 - b. navedenu pomoćnu tvar u količini od oko 40 masenih % cjelokupnog pripravka; i
 - c. metil celulozu u količini od oko 2 masenih % cjelokupnog pripravka.
11. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1, naznačen time da sadrži:
 - a. Oblik I 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-uree u količini od oko 5 masenih % cjelokupnog pripravka, pri čemu navedeni Oblik I je kristalni oblik koji ima uzorak rendgenske difrakcije praška koji obuhvaća vrške, u pogledu 2θ , kod oko 5.6° , oko 7.4° , oko 11.2° , oko 21.1° i oko 25.0° ;
 - b. Plasdone™ K-29/32 PVP ili Kollidon™ 30 PVP u količini od oko 40 masenih % cjelokupnog pripravka;
 - c. 4000 cps metil celulozu u količini od oko 2 masenih % cjelokupnog pripravka;
 - d. Fast-Flo™ 316 laktozu monohidrat u količini od oko 21.25 masenih % cjelokupnog pripravka;
 - e. Avicel™ PH102 mikrokristalnu celulozu u količini od oko 25 masenih % cjelokupnog pripravka;
 - f. Kollidon™ CL krosipovidon u količini od oko 4 masenih % cjelokupnog pripravka;
 - g. natrijev lauril sulfat u količini od oko 2 masenih % cjelokupnog pripravka;
 - h. HyQual™ 5712 magnezijev stearat u količini od oko 0.5 masenih % cjelokupnog pripravka; i
 - i. Cab-o-sil™ koloidni silicijev dioksid u količini od oko 0.25 masenih % cjelokupnog pripravka.
12. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1, naznačen time da sadrži:
 - a. Oblik I 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-uree u količini od oko 5 masenih % cjelokupnog pripravka, pri čemu navedeni Oblik I je kristalni oblik koji ima uzorak rendgenske difrakcije praška koji obuhvaća vrške, u pogledu 2θ , kod oko 5.6° , oko 7.4° , oko 11.2° , oko 21.1° i oko 25.0° ;
 - b. Kollidon™ VA 64 coPVP u količini od oko 40 masenih % cjelokupnog pripravka;
 - c. 4000 cps metil celulozu u količini od oko 2 masenih % cjelokupnog pripravka;
 - d. Fast-Flo™ 316 laktozu monohidrat u količini od oko 21.25 masenih % cjelokupnog pripravka;
 - e. Avicel™ PH102 mikrokristalnu celulozu u količini od oko 25 masenih % cjelokupnog pripravka;
 - f. Kollidon™ CL krosipovidon u količini od oko 4 masenih % cjelokupnog pripravka;
 - g. natrijev lauril sulfat u količini od oko 2 masenih % cjelokupnog pripravka;
 - h. HyQual™ 5712 magnezijev stearat u količini od oko 0.5 masenih % cjelokupnog pripravka; i
 - i. Cab-o-sil™ koloidni silicijev dioksid u količini od oko 0.25 masenih % cjelokupnog pripravka
13. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 12, naznačen time da je navedeni farmaceutski pripravak u obliku tablete.
14. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 12, naznačen time da je navedeni farmaceutski pripravak u obliku praška u kapsuli (PIC).

15. Komplet za liječenje poremećaja povezanog sa serotoninским receptorem 5-HT_{2A} kod pojedinca koji se sastoji od spremnika i farmaceutskog pripravka prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 14.
16. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 14 za uporabu u postupku liječenja terapijom ljudskog ili životinjskog tijela.
- 5 17. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 14 za uporabu u postupku za liječenje poremećaja povezanog sa serotoninским receptorem 5-HT_{2A}.
18. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 14 za uporabu u postupku za liječenje poremećaja spavanja.
19. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 14 za uporabu u postupku za liječenje disonije, nesanice, ili parasonije.
- 10 20. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 14 za uporabu u postupku za povećavanje faze spavanja sporih valova, poboljšavanje konsolidacije spavanja, poboljšavanje održavanja spavanja, poboljšavanje kvalitete spavanja, ili liječenje nerestorativnog spavanja.
21. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 14 za uporabu u postupku za liječenje koronarne arterijske bolesti, infarkta miokarda, prolaznog ishemijskog napadaja, angine, moždanog udara, fibrilacije atrija, stanja povezanog s agregacijom trombocita, stvaranja krvnog ugruška, fibrilacije atrija, poremećaja povezanog s dijabetesom, progresivne multifokalne leukoencefalopatije, hipertenzije ili boli.
- 15 22. Uporaba farmaceutskog pripravka prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 14 naznačena time da je za proizvodnju lijeka za liječenje poremećaja povezanog sa serotoninским receptorem 5-HT_{2A}.
- 20 23. Uporaba farmaceutskog pripravka prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 14 naznačena time da je za proizvodnju lijeka za liječenje poremećaja spavanja.
24. Uporaba farmaceutskog pripravka prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 14 naznačena time da je za proizvodnju lijeka za liječenje disonije, nesanice, ili parasonije.
- 25 25. Uporaba farmaceutskog pripravka prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 14 naznačena time da je za proizvodnju lijeka za povećavanje faze spavanja sporih valova, im poboljšavanje konsolidacije spavanja, poboljšavanje održavanja spavanja, poboljšavanje kvalitete spavanja, ili liječenje nerestorativnog spavanja.
26. Uporaba farmaceutskog pripravka prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 14 naznačena time da je za proizvodnju lijeka za liječenje koronarne arterijske bolesti, infarkta miokarda, prolaznog ishemijskog napadaja, angine, moždanog udara, fibrilacije atrija, stanja povezanog s agregacijom trombocita, stvaranja krvnog ugruška, poremećaja povezanog s dijabetesom, progresivne multifokalne leukoencefalopatije, hipertenzije ili boli.
- 30 27. Postupak za pripremanje farmaceutskog pripravka koji sadrži:
 - a. 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-ureu; i
 - b. pomoćnu tvar odabranu od: polivinilpirolidona (PVP) i kopolimera vinilpirolidon-vinil acetat (coPVP); naznačen time da sadrži miješanje navedene 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-uree i navedene pomoćne tvari u miješalici;
 - 35 pri čemu je navedeni farmaceutski pripravak u obliku tablete ili praška u kapsuli (PIC).
28. Postupak prema zahtjevu 27, naznačen time da navedeni postupak sadrži:
 - a. miješanje Oblika I 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-uree, PVP, metil celuloze, laktoza monohidrata, mikrokristalne celuloze, kros повідona, natrijevog lauril sulfata i silicijevog dioksida da se dobije prva smjesa,
 - 40 pri čemu navedeni Oblik I je kristalni oblik koji ima uzorak rendgenske difrakcije praha koji obuhvaća vrške, u pogledu 2θ, kod oko 5.6 °, oko 7.4 °, oko 11.2 °, oko 21.1 ° i oko 25.0 °;
 - b. uklanjanje aglomerata navedene prve smjese u stožastom mlinu; i
 - c. miješanje navedene prve smjese s magnezijevim stearatom.
- 45 29. Postupak prema zahtjevu 27, naznačen time da navedeni farmaceutski pripravak sadrži:
 - a. Oblik I 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-uree u količini od oko 0.01 % do oko 5 masenih % cjelokupnog pripravka, pri čemu navedeni Oblik I je kristalni oblik koji ima uzorak rendgenske difrakcije praha koji obuhvaća vrške, u pogledu 2θ, kod oko 5.6 °, oko 7.4 °, oko 11.2 °, oko 21.1 ° i oko 25.0 °;
 - 50 b. Plasdone™ K-29/32 PVP ili Kollidon™ 30 PVP u količini od oko 40 masenih % cjelokupnog pripravka;
 - c. metil celulozu u količini od oko 2 masenih % cjelokupnog pripravka;
 - d. laktozu monohidrat, 316 u količini od oko 21.25 masenih % cjelokupnog pripravka;
 - e. mikrokristalnu celulozu, PH-102 u količini od oko 25 masenih % cjelokupnog pripravka;
 - 55 f. Kollidon™ CL u količini od oko 4 masenih % cjelokupnog pripravka;
 - g. natrijev lauril sulfat u količini od oko 2 masenih % cjelokupnog pripravka;
 - h. magnezijev stearat u količini od oko 0.5 masenih % cjelokupnog pripravka; i
 - i. silicijev dioksid u količini od oko 0.25 masenih % cjelokupnog pripravka.
30. Postupak prema zahtjevu 27, naznačen time da navedeni postupak obuhvaća:
 - a. miješanje Oblika I 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-uree, coPVP, metil celuloze, laktoza monohidrata, mikrokristalne celuloze, kros повідona, natrijevog lauril sulfata i silicijevog dioksida da se dobije prva smjesa,
 - 60

pri čemu navedeni Oblik I je kristalni oblik koji ima uzorak rendgenske difrakcije praha koji obuhvaća vrške, u pogledu 2θ , kod oko 5.6° , oko 7.4° , oko 11.2° , oko 21.1° i oko 25.0° ;

b. uklanjanje aglomerata navedene prve smjese u stožastom mlinu; i

c. miješanje navedene prve smjese s magnezijevim stearatom.

5 31. Postupak prema zahtjevu 27, naznačen time da navedeni farmaceutski pripravak sadrži:

a. Oblik I 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-uree u količini od oko 0.01 % do oko 5 masenih % cjelokupnog pripravka,

pri čemu navedeni Oblik I je kristalni oblik koji ima uzorak rendgenske difrakcije praha koji obuhvaća vrške, u pogledu 2θ , kod oko 5.6° , oko 7.4° , oko 11.2° , oko 21.1° i oko 25.0° ;

10 b. Kollidon™ VA 64 coPVP u količini od oko 40 masenih % cjelokupnog pripravka;

c. metil celulozu u količini od oko 2 masenih % cjelokupnog pripravka;

d. laktozu monohidrat, 316 u količini od oko 21.25 masenih % cjelokupnog pripravka;

e. mikrokristalnu celulozu, PH-102 u količini od oko 25 masenih % cjelokupnog pripravka;

f. Kollidon™ CL u količini od oko 4 masenih % cjelokupnog pripravka;

15 g. natrijev lauril sulfat u količini od oko 2 masenih % cjelokupnog pripravka;

h. magnezijev stearat u količini od oko 0.5 masenih % cjelokupnog pripravka; i

i. silicijev dioksid u količini od oko 0.25 masenih % cjelokupnog pripravka.

32. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 27 do 31, naznačen time da nadalje sadrži korak komprimiranja navedenog farmaceutskog pripravka u tablete.

20 33. Oblik doziranja koji sadrži farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1, naznačen time da oblik doziranja sadrži:

oko 0.1 mg do oko 500 mg navedene 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-uree.

34. Oblik doziranja prema zahtjevu 33, naznačen time da sadrži:

a. Oblik I 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-uree i Plasdone™ K-29/32 PVP ili Kollidon™ 30 PVP u omjeru od oko 1:8 po masi,

pri čemu navedeni Oblik I je kristalni oblik koji ima uzorak rendgenske difrakcije praha koji obuhvaća vrške, u pogledu 2θ , kod oko 5.6° , oko 7.4° , oko 11.2° , oko 21.1° i oko 25.0° ;

b. oko 2 masenih % cjelokupnog pripravka 4000 cps metil celulozu.

35. Oblik doziranja prema zahtjevu 33, naznačen time da sadrži:

a. Oblik I 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-uree i Kollidon™ VA 64 coPVP u omjeru od oko 1:8 po masi,

pri čemu navedeni Oblik I je kristalni oblik koji ima uzorak rendgenske difrakcije praha koji obuhvaća vrške, u pogledu 2θ , kod oko 5.6° , oko 7.4° , oko 11.2° , oko 21.1° i oko 25.0° ;

b. oko 2 masenih % cjelokupnog pripravka 4000 cps metil celulozu.

35 36. Oblik doziranja prema bilo kojem od zahtjeva 33 do 35, naznačen time da je pogodan za oralnu primjenu.