



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20150835 T1

HR P20150835 T1

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

(51) MKP:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 11.09.2015.

(21) Broj predmeta: P20150835T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 04.08.2015.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IB2012000595
Datum podnošenja međunarodne prijave: 22.03.2012.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 12717468.8
Datum podnošenja europske prijave patenta: 22.03.2012.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2012131463
Datum međunarodne objave: 04.10.2012.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2688556 A2
Datum objave europske prijave patenta: 29.01.2014.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2688556 B1
Datum objave europskog patenta: 06.05.2015.

(31) Broj prve prijave: 201161467824 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 25.03.2011. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

**Purdue Pharma L.P., One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard,
Stamford, CT 06901-3431, US**

(72) Izumitelj:

Haiyong Hugh Huang, 5 Millar Court, Princeton, Junction, NJ 08550, US

(74) Zastupnik:

Odvjetničko društvo Vukmir i suradnici, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **FARMACEUTSKI OBLICI DOZIRANJA S KONTROLIRANIM OSLOBAĐANJEM**

HR P20150835 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem koji se sastoji od višeslojne formulacije matrice s produljenim oslobađanjem sa strukturom sendvič-tipa ili strukturom polu-sendvič-tipa, te formulacija matrice s produljenim oslobađanjem sadrži
 - (1) prvi pripravak koji tvori prvi sloj formulacije matrice s produljenim oslobađanjem koji sadrži aktivnu tvar koji sadrži:
 - (a) najmanje jedan polietilen oksid koji ima, bazirano na reološkim mjerenjima, približnu molekulsku težinu od najmanje 1,000,000; i
 - (b) najmanje jednu aktivnu tvar; te
 - (2) drugi pripravak koji tvori drugi sloj formulacije matrice s produljenim oslobađanjem bez aktivne tvari koji sadrži najmanje jedan polietilen oksid.
2. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema zahtjevu 1, **naznačen time** da drugi pripravak sadrži najmanje jedan polietilen oksid koji ima, bazirano na reološkim mjerenjima, približnu molekulsku težinu od najmanje 1,000,000.
3. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema zahtjevu 1, **naznačen time** da drugi pripravak sadrži najmanje jedan polietilen oksid koji ima, bazirano na reološkim mjerenjima, približnu molekulsku težinu od manje od 1,000,000.
4. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 3, **naznačen time** da je aktivna tvar odabrana od opioidnih analgetika.
5. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, **naznačen time** da višeslojna formulacija matrice s produljenim oslobađanjem je dvoslojna formulacija matrice s produljenim oslobađanjem.
6. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema zahtjevu 5, **naznačen time** da je omjer težine sloja koji sadrži aktivnu tvar / sloju bez aktivne tvari u rasponu od oko 1 do oko 5, ili od oko 1.5 do oko 3, ili je oko 2 ili je oko 2.5.
7. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 6, **naznačen time** da je formulacija matrice s produljenim oslobađanjem termo-oblikovana ili se podvrgava koraku stvrdnjavanja.
8. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema zahtjevu 7, **naznačen time** da se formulacija matrice s produljenim oslobađanjem podvrgava koraku stvrdnjavanja kod temperature od najmanje oko 60 °C u vremenskom periodu od najmanje oko 1 minute.
9. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 8, **naznačen time** da sloj koji sadrži aktivnu tvar i sloj bez aktivne tvari sadrže manje od 25 % laktose, ili su u biti bez laktose.
10. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 9, **naznačen time** da sloj koji sadrži aktivnu tvar i sloj bez aktivne tvari u osnovi ne sadrže hidrogenizirano ricinusovo ulje i / ili su u osnovi bez hidroksipropilmetilceluloze.
11. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 10, **naznačen time** da doziranje daje brzinu otapanja, koja kada je mjerena na USP aparatu 1 (košara) kod 100 okr/min. u 900 ml simulirane želučane tekućine bez enzima (SGF) na 37° C oslobađa aktivnu tvar u osnovi u skladu s mehanizmom nultog reda.
12. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 11, **naznačen time** da doziranje daje brzinu otapanja, koja kada je mjerena na USP aparatu 1 (košara) kod 100 okr/min. u 900 ml simulirane želučane tekućine bez enzima (SGF) na 37° C je od oko 5% do oko 15% (težinski) oslobođene aktivne tvari po satu i / ili je od oko 5% do oko 15% (težinski) oslobođene aktivne tvari poslije 1 sata, i / ili je od oko 10% do oko 30% (težinski) oslobođene aktivne tvari poslije 2 sata, i / ili je od oko 20% do oko 60% (težinski) oslobođene aktivne tvari poslije 4 sata i / ili je od oko 40% do oko 100% (težinski) oslobođene aktivne tvari poslije 8 sati.
13. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 12, **naznačen time** da prvi pripravak sadrži najmanje oko 60 % (težinski), najmanje oko 70 % (težinski), najmanje oko 80 % (težinski), najmanje oko 90 % (težinski) navedenog polietilen oksida.
14. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 13, **naznačen time** da je opioidni analgetik odabran iz skupine koja sadrži alfentanil, alilprodin, alfaprodin, anileridin, benzilmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, klonitazen, kodein, dezomorfin, deksstromoramid, dezocin, diampromid, diamorfon, dihidrokodein, dihidromorfin, dimenoksadol, dimepheptanol, dimetiltiambuten, dioksafetil butirat, dipipanone, etoheptazin, etilmetiltiambuten, etilmorfin, etonitazen, etorfin, dihidroetorfin, fentanil i njegove derivate, hidrokodeon, hidromorfon, hidroksipetidin, izometadon, ketobemidon, levorfanol, levofenacilmorfan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, metadon, metopon, morfin, mirofin,

narcein, nikomorfin, norlevorfanol, normetadon, nalorfin, nalbufen, normorfin, norpipanon, opijum, oksikodon, oksimorfon, papaveretum, pentazocin, fenadokson, fenomorfan, fenazocin, fenoperidin, piminodin, piritramid, propheptazin, promedol, properidin, propoksifen, sufentanil, tilidin, tramadol, njihove farmaceutske prihvatljive soli, hidrati i solvati, te bilo koje smjese prethodno navedenih analgetika.

- 5 15. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 14, **naznačen time** da je opioidni analgetik odabran iz skupine koju čine hidrokodeon i hidromorfon ili njihove farmaceutske prihvatljive soli, hidrati i solvati, te smjese bilo kojeg od prethodno navedenih.
16. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 15, **naznačen time** da opioidni analgetik je hidrokodeon bitartrat ili hidromorfon hidroklorid.
- 10 17. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 16, **naznačen time** da oblik doziranja sadrži od oko 5 mg do oko 250 mg hidrokodeon bitartrata ili 1 mg do 100 mg hidromorfon hidroklorida, i/ili pri čemu oblik doziranja sadrži 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, ili 80 mg, 90 mg, 100 mg, 120 mg ili 160 mg hidrokodeon bitartrata ili 2 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 32 mg, ili 64 mg hidromorfon hidroklorida.
- 15 18. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema zahtjevima 16 ili 17, **naznačen time** da prvi pripravak sadrži najmanje oko 65 % (težinski) polietilen oksida koji ima, bazirano na reološkim mjerenjima, približnu molekulsku težinu od najmanje 1,000,000.
19. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema zahtjevu 1 koji sadrži formulaciju matrice s produljenim oslobađanjem, te formulacija matrice s produljenim oslobađanjem **naznačen time** da sadrži:
 - 20 (1) prvi pripravak koji tvori prvi sloj navedene formulacije matrice s produljenim oslobađanjem koji sadrži aktivnu tvar i koji sadrži najmanje 65 % (težinski) jednog polietilen oksida koji ima, bazirano na reološkim mjerenjima, približnu molekulsku težinu od najmanje 1,000,000; te
 - (2) oko 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg ili 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg ili 120 mg hidrokodeon bitartrata.
- 25 20. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema zahtjevu 1 koji sadrži formulaciju matrice s produljenim oslobađanjem, te je formulacija matrice s produljenim oslobađanjem naznačena time da sadrži:
 - (1) prvi pripravak koji tvori prvi sloj navedene formulacije matrice s produljenim oslobađanjem koji sadrži aktivnu tvar koji sadrži najmanje 90 % (težinski) jednog polietilen oksida koji ima, bazirano na reološkim mjerenjima, približnu molekulsku težinu od najmanje 1,000,000; i
 - 30 (2) oko 5 mg hidrokodeon bitartrata.
21. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema zahtjevu 1 koji sadrži formulaciju matrice s produljenim oslobađanjem, te je formulacija matrice s produljenim oslobađanjem naznačena time da sadrži:
 - 35 (1) prvi pripravak koji tvori prvi sloj navedene formulacije matrice s produljenim oslobađanjem koji sadrži aktivnu tvar koji sadrži najmanje 90 % (težinski) jednog polietilen oksida koji ima, bazirano na reološkim mjerenjima, približnu molekulsku težinu od najmanje 1,000,000; te
 - (2) oko 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg ili 32 mg hidromorfon hidroklorida.
- 40 22. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema zahtjevima 1 do 21, **naznačen time** da sadrži drugi pripravak koji tvori drugi sloj bez aktivne tvari farmaceutskog oblika doziranja koji sadrži najmanje jedan polietilen oksid koji ima, bazirano na reološkim mjerenjima, približnu molekulsku težinu od najmanje 1,000,000, pri čemu navedeni drugi pripravak sadrži najmanje oko 90 % (težinski) polietilen oksida.
23. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema zahtjevima 1 do 22, **naznačen time** da formulacija matrice s produljenim oslobađanjem kada je podvrgnuta indentacijskom testu ima silu loma od najmanje oko 110 N.
- 45 24. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema zahtjevima 1 do 23, **naznačen time** da formulacija matrice s produljenim oslobađanjem kada je podvrgnuta indentacijskom testu ima "dubinu prodiranja s razmakom pukotine" od najmanje oko 1.0 mm.
25. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem prema zahtjevu 23, **naznačen time** da formulacija matrice s produljenim oslobađanjem ima silu loma od najmanje oko 120 N, najmanje oko 130 N ili najmanje oko 140 N i / ili dubinu prodiranja s razmakom pukotine od najmanje oko 1.2 mm, poželjno od najmanje oko 1.4 mm, najmanje oko 1.5 mm ili najmanje oko 1.6 mm, i / ili da se može oduprijeti radu od najmanje oko 0.06 J bez loma.
- 50 26. Čvrsti oblik doziranja s kontroliranim oslobađanjem prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva naznačena time da sadrži hidrokodeon ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, hidrat i solvat, te bilo koje smjese od prethodno navedenog.
- 55 27. Postupak pripreme čvrstog oralnog farmaceutskog oblika doziranja s produljenim oslobađanjem prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 26, **naznačen time** da sadrži najmanje korake:
 - (a) miješanja
 - (1) najmanje jedne aktivne tvari, i
 - 60 (2) najmanje jednog polietilen oksida koji ima, bazirano na reološkim mjerenjima, približnu molekulsku težinu od najmanje 1,000,000, da se dobije prvi pripravak za prvi sloj sloja koji sadrži aktivnu tvar;

- (b) osiguravanje drugog pripravka koji sadrži najmanje jedan polietilen oksid koji ima, bazirano na reološkim mjerjenjima, približnu molekulsku težinu od najmanje 1,000,000 ili od manje od 1,000,000, da se dobije drugi pripravak za drugi sloj koji ne sadrži aktivnu tvar u sloju,
- (c) oblikovanje pripravaka iz koraka (a) i (b) da se dobije barem dvoslojna formulacija matrice s produljenim oslobađanjem; i
- (d) skrućivanje navedene formulacije matrice s produljenim oslobađanjem koje se sastoji barem od koraka skrućivanja kod temperature koja je najmanje temperatura omekšavanja navedenog najmanje jednog polietilen oksida.
28. Postupak pripreme čvrstog oralnog farmaceutskog oblika doziranja s produljenim oslobađanjem prema zahtjevu 27, **naznačen time** da se navedeni korak stvrdnjavanja (d) provodi tijekom vremenskog razdoblja od najmanje oko 1 minute.
29. Postupak prema zahtjevu 27, **naznačen time** da se navedeni korak stvrdnjavanja (d) provodi tijekom vremenskog razdoblja od najmanje oko 5 minuta, ili najmanje 15 minuta.
30. Postupak prema zahtjevu 27 do 29, **naznačen time** da se u koraku (c) pripravak oblikuje tako da tvori formulaciju matrice s produljenim oslobađanjem u obliku tablete, te je proizvoljno oblikovan izravnim komprimiranjem.
31. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 27 do 30, **naznačen time** da se u koraku (d) formulacija matrice s produljenim oslobađanjem podvrgava temperaturi od najmanje oko 60 °C ili najmanje oko 62 °C, poželjno najmanje oko 68 °C, najmanje oko 70 °C, najmanje oko 72 °C ili najmanje oko 75 °C.
32. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 27 do 31, **naznačen time** da se formulacija matrice s produljenim oslobađanjem podvrgava temperaturi od oko 60 °C do oko 90 °C, od oko 65 °C do oko 90 °C ili od oko 68 °C do oko 90 °C.
33. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 27 do 32, **naznačen time** da se formulacija matrice s produljenim oslobađanjem podvrgava temperaturi od najmanje oko 62 °C ili najmanje oko 68 °C tijekom vremenskog razdoblja od oko 1 minute do oko 5 sati ili od oko 5 minuta do oko 3 sata, ili tijekom vremenskog razdoblja od najmanje oko 15 minuta.
34. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 27 do 33, **naznačen time** da korak stvrdnjavanja sadrži korake prevlačenja formulacije matrice s produljenim oslobađanjem.
35. Postupak pripreme čvrstog oralnog farmaceutskog oblika doziranja s produljenim oslobađanjem prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time** da je farmaceutski oblik doziranja dvoslojna tableta, pri čemu sadrži barem slijedeće korake:
- (a) miješanje
- (1) najmanje jedne aktivne tvari, i
- (2) najmanje jednog polietilen oksida koji ima, bazirano na reološkim mjerjenjima, približnu molekulsku težinu od najmanje 1,000,000, da se dobije prvi pripravak za prvi sloj koji sadrži aktivnu tvar;
- (b) osiguravanje drugog pripravka za drugi sloj bez aktivne tvari, koji sadrži najmanje jedan polietilen oksid koji ima, bazirano na reološkim mjerjenjima, približnu molekulsku težinu od najmanje 1,000,000, ili manje od 1,000,000,
- (c) oblikovanje pripravaka iz koraka (a) i (b) izravnim komprimiranjem da se dobije dvoslojna tableta; te
- (d)
- prenošenje navedenih tableta u posudu za oblaganje;
 - oblaganje navedenih tableta radi prvog dobivanja na težini;
 - stvrdnjavanje navedenih tableta kod temperature od oko 62 °C do oko 90 °C tijekom vremenskog razdoblja od najmanje oko 1 minute;
 - hlađenje do temperature od ispod oko 50 °C; te
 - oblaganje navedenih stvrdnutih tableta radi drugog konačnog dobivanja na težini.
36. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 27 do 35, **naznačen time** da aktivna tvar je opioidni analgetik.
37. Postupak prema zahtjevu 36, **naznačen time** da je opioidni analgetik odabran iz skupine koja sadrži alfentanil, alilprodin, alfaprodin, anileridin, benzilmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, klonitazen, kodein, dezomorfin, dekstromoramid, dezocin, diampromid, diamorfon, dihidrokodoin, dihidromorfin, dimenoksadol, dimepheptanol, dimetiltiambuten, dioksafetil butirat, dipipanon, eptazocin, etoheptazin, etilmetiltiambuten, etilmorfin, etonitazen, etorfin, dihidroetorfin, fentanil i njegove derivate, hidrokodeon, hidromorfon, hidroksipetidin, izometadon, ketobemidon, levorfanol, levofenacilmorfan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, metadon, metopon, morfin, mirofin, narcein, nikomorfin, norlevorfanol, normetadon, nalorfin, nalbufen, normorfin, norpipanon, opijum, oksikodon, oksimorfon, papaveretum, pentazocin, fenadokson, fenomorfan, fenazocin, fenoperidin, piminodin, piritramid, propheptazin, promedol, properidin, propoksifen, sufentanil, tilidin, tramadol, njihove farmaceutski prihvatljive soli, hidrati i solvati, te bilo koje smjese prethodno navedenih analgetika.
38. Postupak prema zahtjevu 37, **naznačen time** da opioidni analgetik je odabran iz skupine koja sadrži hidrokodeon i hidromorfon ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, hidrati i solvati, te bilo koje smjese prethodno navedenih analgetika.
39. Postupak prema zahtjevu 37, **naznačen time** da opioidni analgetik je hidrokodeon bitartrat ili hidromorfon hidroklorid.

40. Postupak prema zahtjevu 39, **naznačen time** da oblik doziranja sadrži od oko 0.5 mg do oko 1250 mg hidrokodon bitartrata ili od oko 1 mg do 100 mg hidromorfon hidroklorida, ili najmanje oko 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, ili 80 mg, 90 mg, 120 mg ili 160 mg hidrokodon bitartrata ili najmanje oko 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg ili 64 mg hidromorfon hidroklorida.
- 5 41. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 27 do 40, **naznačen time** da najmanje jedan polietilen oksid ima, bazirano na reološkim mjerenjima, približnu molekulsku težinu od 2,000,000 do 8,000,000, ili približnu molekulsku težinu od 2,000,000, 4,000,000, 7,000,000 ili 8,000,000.
42. Kruti oralni farmaceutski oblik doziranja s produljenim oslobađanjem **naznačen time** da se dobiva pomoću postupka prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 27 do 41.
- 10 43. Oblik doziranja prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 26 i 42 **naznačen time** da je za uporabu kod liječenja bola, pri čemu oblik doziranja sadrži opioidni analgetik.