



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20171072 T1

HR P20171072 T1

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

(51) MKP:

C07C 67/52 (2006.01)
C07C 69/533 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 06.10.2017.

(21) Broj predmeta: P20171072T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 13.07.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IB2011001277
Datum podnošenja međunarodne prijave: 18.04.2011.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 11731076.3
Datum podnošenja europske prijave patenta: 18.04.2011.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2011128780
Datum međunarodne objave: 20.10.2011.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2558435 A1
Datum objave europske prijave patenta: 20.02.2013.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2558435 B1
Datum objave europskog patenta: 07.06.2017.

(31) Broj prve prijave: 325032 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 16.04.2010.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

Leo Pharma A/S, Industriparken 55, 2750 Ballerup, DK

(72) Izumitelj:

Steven Martin Ogbourne, 24 Retreat Court, 4055 Bunya, QLD, AU

(74) Zastupnik:

Odvjetnica Danija Budimir, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

ORTOROMBIČNI KRISTALNI INGENOL MEBUTAT

HR P20171072 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Kristalni oblik ingenol mebutata koji je ortorombičan.
2. Ortorombični kristalni ingenol mebutat u skladu s patentnim zahtjevom 1, koji pripada prostornoj skupini $P2_12_12_1$.
- 5 3. Ortorombični kristalni ingenol mebutat u skladu s patentnim zahtjevom 1, dalje **karakteriziran uz pomoć** FTIR-ATR spektra koji pokazuje smanjene ukupne reflektivne maksimume na 3535, 2951, 1712, 1456, 1378, 1246, 1133, 1028 i / ili 956 cm^{-1} sa $\pm 3\text{ cm}^{-1}$.
4. Ortorombični kristalni ingenol mebutat u skladu s patentnom zahtjevom 1, koji ima krivu diferencijalnu skenirajuću kalorimetrijsku krivulju koja obuhvaća događaj s početkom na $153 \pm 5\text{ }^\circ\text{C}$.
- 10 5. Ortorombični kristalni ingenol mebutat u skladu s patentnim zahtjevom 1, koji se može dobiti kristalizacijom spoja formule 1 iz acetona, acetonitrila, etanola, 2-propanola, heptana, metil terc-butil etra, monoglima, toluena, mješavine acetona i heptana, mješavine acetona i c-heksana, mješavine acetona i i-oktana, mješavine acetona i ksilena, mješavine acetonitrila i vode, mješavine etanola i vode, mješavine 2-propanola i vode, mješavine 2-propanola i heptana, mješavine 1,4-dioksana i heptana, mješavine 1,4-dioksana, dimetil sulfoksida i heptana ili
- 15 mješavine toluena i heptana.
6. Ortorombični kristalni ingenol mebutat u skladu s patentnim zahtjevom 1, koji ima XRC parametre pojedinačnog kristala koji su prikazani u tabeli 1.

Tabela 1. Kristalni parametri	
Kristalni sustav	Ortorombični
Prostorna grupa:	$P2_12_12_1$
Dimenzije elementarne stanice:	a = 7,1295(4) Å b = 7,7558(4) Å c = 41,375(2) Å
Zapremina:	2287,9 (2) Å ³
Molekula po elementarnoj stanici (Z)	4
Gustoća (izračunata)	1,250 Mg/m ³

7. Ortorombični kristalni ingenol mebutat u skladu s patentnim zahtjevom 1, koji sadrži (a) atome na pozicijama atoma u odnosu na početak elementarne stanice kao što je navedeno u Tabeli 2:

Tabela 2:

Atom	x	y	z	U_{eq}	S.o.f
C1	3825(5)	3707(5)	428(1)	38(1)	1
C2	5900(5)	3903(5)	425(1)	37(1)	1
C3	7212(5)	2727(5)	453(1)	33(1)	1
C4	9278(5)	3151(6)	417(1)	50(1)	1
C5	6793(5)	850(5)	497(1)	35(1)	1
C6	4864(6)	-1236(4)	772(1)	33(1)	1
C7	2887(6)	-1430(5)	656(1)	46(1)	1
C8	2444(8)	-1555(5)	302(1)	62(1)	1
C9	1694(6)	-1429(5)	902(1)	49(1)	1
C10	2614(5)	-1194(4)	1225(1)	32(1)	1
C11	4774(5)	-1556(4)	1144(1)	27(1)	1
C12A	213(9)	1111(9)	1274(1)	35(1)	0.539(2)
C13A	2274(10)	698(9)	1325(1)	35(1)	0.539(2)
C14A	2828(9)	1265(8)	1668(1)	35(1)	0.539(2)
C15A	1838(10)	382(9)	1957(1)	35(1)	0.539(2)
C16A	2919(10)	-191(9)	2256(2)	35(1)	0.539(2)
C17A	2113(10)	-1546(9)	2025(2)	35(1)	0.539(2)
C20A	1909(10)	-75(9)	2578(1)	35(1)	0.539(2)
C21A	4992(9)	65(9)	2283(1)	35(1)	0.539(2)
C18A	3229(5)	-2388(5)	1771(1)	35(1)	0.539(2)
C12B	1705(11)	2107(10)	1216(2)	35(1)	0.461(2)
C13B	2166(12)	586(9)	1441(2)	35(1)	0.461(2)
C14B	549(11)	552(11)	1702(2)	35(1)	0.461(2)
C15B	606(12)	-493(10)	2018(2)	35(1)	0.461(2)
C16B	2124(12)	-533(11)	2279(2)	35(1)	0.461(2)
C17B	1868(12)	-2096(11)	2067(2)	35(1)	0.461(2)
C20B	1363(12)	-759(11)	2623(2)	35(1)	0.461(2)
C21B	3804(11)	657(10)	2260(2)	35(1)	0.461(2)
C18B	3229(5)	-2388(5)	1771(1)	35(1)	0.461(2)
C19	1975(5)	-2445(4)	1474(1)	30(1)	1
C22	4360(5)	-3968(4)	1775(1)	30(1)	1
C23	5375(5)	-4415(4)	1518(1)	26(1)	1
C24	5371(5)	-3501(4)	1188(1)	28(1)	1
C25	6607(5)	-5963(4)	1526(1)	33(1)	1
O1	7605(5)	-262(4)	356(1)	66(1)	1
O2	5432(4)	550(3)	717(1)	30(1)	1
O3	6091(3)	-592(3)	1322(1)	28(1)	1
O4	587(3)	-3356(4)	1454(1)	41(1)	1
O5	7194(3)	-3705(3)	1045(1)	31(1)	1
O6	6344(4)	-7081(3)	1249(1)	38(1)	1

5

ili, (b) dužine veza ili kutove veza kao što je navedeno u tabeli 3.

Tabela 3

C1-C2	1.488(5)	C15A-C17A	1.534(9)
C2-C3	1.311(5)	C16A-C21A	1.496(10)
C3-C5	1.497(5)	C16A-C20A	1.519(9)
C3-C4	1.516(5)	C16A-C17A	1.532(9)
C5-O1	1.191(5)	C17A-C18A	1.472(7)
C5-O2	1.350(4)	C18A-C22	1.480(5)
C6-O2	1.461(4)	C18A-C19	1.519(4)
C6-C7	1.496(6)	C12B-C13B	1.538(10)
C6-C11	1.560(4)	C13B-C14B	1.580(10)
C7-C9	1.327(6)	C14B-C15B	1.539(10)
C7-C8	1.502(5)	C15B-C16B	1.530(11)
C9-C10	1.502(5)	C15B-C17B	1.548(11)
C10-C19	1.487(5)	C16B-C17B	1.509(11)
C10-C13A	1.543(7)	C16B-C21B	1.514(11)
C10-C11	1.602(5)	C16B-C20B	1.533(10)
C10-C13B	1.675(8)	C19-O4	1.219(4)
C11-O3	1.409(4)	C22-C23	1.329(4)
C11-C24	1.578(5)	C23-C25	1.500(5)
C12A-C13A	1.519(10)	C23-C24	1.538(4)
C13A-C14A	1.539(8)	C24-O5	1.436(4)
C14A-C15A	1.547(9)	C25-O6	1.440(4)
C15A-C16A	1.524(9)		
C3-C2-C1	129.6(4)	C9-C10-C13B	119.5(4)
C2-C3-C5	123.0(3)	C11-C10-C13B	116.1(4)
C2-C3-C4	122.2(4)	O3-C11-C6	113.8(3)
C5-C3-C4	114.6(3)	O3-C11-C24	105.5(2)
O1-C5-O2	123.7(3)	C6-C11-C24	104.8(2)
O1-C5-C3	123.3(3)	O3-C11-C10	115.9(3)
O2-C5-C3	113.1(3)	C6-C11-C10	102.7(3)
O2-C6-C7	107.8(3)	C24-C11-C10	113.9(3)
O2-C6-C1	108.5(2)	C12A-C13A-C14A	108.4(5)
C7-C6-C11	105.2(3)	C12A-C13A-C10	108.4(5)
C9-C7-C6	110.9(3)	C14A-C13A-C10	118.6(5)
C9-C7-C8	127.9(4)	C13A-C14A-C15A	118.0(5)
C6-C7-C8	121.2(4)	C16A-C15A-C17A	60.1(4)
C7-C9-C10	113.9(3)	C16A-C15A-C14A	121.7(6)
C19-C10-C9	113.9(3)	C17A-C15A-C14A	121.0(6)
C19-C10-C13A	112.8(3)	C21A-C16A-C20A	113.2(5)
C9-C10-C13A	108.6(3)	C21A-C16A-C13A	121.5(6)
C19-C10-C11	109.0(3)	C20A-C16A-C15A	117.1(6)
C9-C10-C11	102.1(3)	C21A-C16A-C17A	120.6(6)
C13A-C10-C11	112.0(4)	C20A-C16A-C17A	114.2(6)
C19-C10-C13B	96.3(3)	C15A-C16A-C17A	60.3(4)
C18A-C17A-C16A	123.2(6)	C17B-C16B-C20B	114.0(7)
C18A-C17A-C15A	111.8(5)	C21B-C16B-C20B	113.6(6)
C16A-C17A-C15A	59.6(4)	C15B-C16B-C20B	114.1(7)
C17A-C18A-C22	131.2(4)	C16B-C17B-C15B	60.0(5)
C17A-C18A-C19	105.7(4)	O4-C19-C10	125.3(3)
C22-C18A-C19	107.8(3)	O4-C19-C18A	123.5(3)
C12B-C13B-C14B	105.7(6)	C10-C19-C18A	111.2(3)
C12B-C13B-C10	110.5(5)	C23-C22-C18A	119.8(3)
C14B-C13B-C10	119.3(6)	C22-C23-C25	120.2(3)
C15B-C14B-G13B	124.7(7)	C22-C23-C24	126.5(3)
C16B-C15B-C14B	129.0(7)	C25-C23-C24	113.2(3)
C16B-C15B-C17B	58.7(5)	O5-C24-C23	108.2(3)
C14B-C15B-C17B	123.3(6)	O5-C24-C11	107.6(3)
C17B-C16B-C21B	123.6(7)	C23-C24-C11	123.0(3)
C17B-C16B-C15B	61.2(5)	O6-C25-C23	112.7(3)
C21B-C16B-C15B	120.6(6)	C5-O2-C6	117.9(3)

5 8. Ortrombični kristalni ingenol mebutat u skladu s patentnim zahtjevom 1, čija je čistoća najmanje 99,5%.

9. Ortorombični kristalni ingenol mebutat u skladu s patentnim zahtjevom 8, čija je čistoća najmanje 99,7%.
10. Ortorombični kristalni ingenol mebutat u skladu s patentnim zahtjevom 8, čija je čistoća najmanje 99,9%.
11. Ortorombični kristalni ingenol mebutat u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-10, najmjenjen upotrebi kao medikament.
- 5 12. Ortorombični kristalni ingenol mebutat u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-10, za liječenje karcinoma ili drugog stanja koje uključuje neoplastične stanice.
13. Ortorombični kristalni ingenol mebutat u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-10, za liječenje solarne keratoze ili aktinske keratoze.
- 10 14. Ortorombični kristalni ingenol mebutat u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-10, za liječenje karcinoma pri čemu je karcinom rak kože, melanom, maligni melanom, karcinom Merkelovih stanica, karcinom skvamoznih stanica, bazalni stanični karcinom ili površinski bazalni karcinom.
15. Ortorombični kristalni ingenol mebutat u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-10, za liječenje karcinoma.
16. Farmaceutski pripravak koji sadrži kristalni ingenol mebutat u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-10 i jedan ili više farmaceutski prihvatljivih nosača ili vehikula.
- 15 17. Farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 16 da je pogodan za topikalnu primjenu.
18. Postupak za pripremu farmaceutskog pripravka koji sadrži ortorombični kristalni ingenol mebutat prema patentnom zahtevu 1, postupak koji obuhvata kombinovanje ortorombičnog kristalnog ingenol mebutata sa farmaceutski prihvatljivim nosačem ili vehikulomom.
19. Postupak za pripremu ortorombičnog kristalnog ingenol mebutata u skladu s patentnim zahtjevom 1, te obuhvaća
20 (a) otapanje jedne količine ingenol mebutata u otapalu ili smjesi otapala, (b) opcionalno dodavanje vode, (c) hlađenje otopine na temperaturu pri kojoj približno puna količina ingenol mebutata nije više topljiva u otapalu, i (b) izoliranje filtriranjem bilo kojeg formata kristala ingenol mebutata.
20. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 19, naznačen time što se otapalo bira između C1-C6 linearnih ili
25 razgranatih alkil alkohola kao što je etanol, i C2-C6 linearni ili razgranati alkil nitrila kao što je acetonitril.
21. Ortorombični kristalni ingenol mebutat u skladu s patentnim zahtjevom 1, koji je u obliku šipke.
22. Ortorombični kristalni ingenol mebutat u skladu s patentnim zahtjevom 21, naznačen time da oblik šipke ima
veličinu od 0,3 mm x 0,05 mm x 0,05 mm.
23. Farmaceutski pripravak za topikalnu aplikaciju na područje liječenja subjekta, za lokalnu primjenu učinkovite
30 količine ortorombičnog kristalnog ingenol mebutata, za liječenje bolesti kože u području liječenja, navedeni farmaceutski pripravak sadrži učinkovitu količinu ortorombičnog kristalnog ingenol mebutata iz patentnog zahtjeva 1 i farmaceutski prihvatljiv nosač.
24. Farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 23, naznačen time što je farmaceutski pripravak gel.
25. Farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 23, naznačen time što je farmaceutski pripravak krema.
26. Farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 23, naznačen time što je farmaceutski pripravak mast.
- 35 27. Farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 23, naznačen time što je farmaceutski pripravak suspenzija.
28. Farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 23, naznačen time što je farmaceutski pripravak losion.
29. Farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 23, naznačen time što je farmaceutski pripravak melem.
30. Farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 23, naznačen time što je farmaceutski pripravak balzam.
- 40 31. Farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 23-30, naznačen time što je bolest kože aktinska keratoza.
32. Farmaceutski pripravak u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 23-30, naznačen time što je bolest kože
bradavica odabrana iz skupine bradavica koja se sastoji od običnih bradavica, genitalnih bradavica i perianalnih
bradavica.
33. Farmaceutski pripravak u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 23-30, naznačen time što je bolest kože
45 površinski karcinom bazalnih stanica.