



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20140759 T1

HR P20140759 T1

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

(51) MKP:

A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 24.10.2014.

(21) Broj predmeta: P20140759T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 11.08.2014.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IB2010003106
Datum podnošenja međunarodne prijave: 18.11.2010.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 10805301.8
Datum podnošenja europske prijave patenta: 18.11.2010.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2011061622
Datum međunarodne objave: 26.05.2011.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2361090 A1
Datum objave europske prijave patenta: 31.08.2011.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2361090 B1
Datum objave europskog patenta: 21.05.2014.

(31) Broj prve prijave: 262470 P
382709 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 18.11.2009.
14.09.2010.

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

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Helsinn Healthcare S.A., Via Pian Scairolo 9, 6912 Lugano-Pazzallo, CH
Fabio Trento, Via Alla Valle 20 B, 22020 Pare Como, IT
Sergio Cantoreggi, Via ai Ronchi 37, 6943 Vezia, CH
Giorgia Rossi, Via della Libertà 1A, 22012 Cernobbio Como, IT
Roberta Cannella, Via Al Colle 42, 21100 Varese, IT
Daniele Bonadeo, Via Ronco Capo Caccia 32, 21030 Casalzuigno Varese, IT
Riccardo Braglia, Via Pian Scairolo, 9, 6912 Lugano-Pazzallo, CH
ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(74) Zastupnik:

(54) Naziv izuma:

KOMPOZICIJE ZA LIJEČENJE SREDIŠNJE POSREDOVANE MUČNINE I POVRAĆANJA

HR P20140759 T1

PATENTNI ZAHTRAJEVI

5

1. Kombinacija (i) netupitanta ili njegove farmaceutske prihvatljive soli, (ii) 5-HT₃ antagonista ili njegove farmaceutske prihvatljive soli, (iii) deksametazona, za uporabu u liječenju mučnine i povraćanja tokom pet uzastopnih dana kod pacijenta kod kojeg postoji potreba za tim, gdje:
 - a) navedeni netupitant ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol je primjenjena na navedenog pacijenta na dan jedan, u terapijski efikasnoj količini koja je efikasna za liječenje mučnine i povraćanja u toku akutnih i odloženih faza emezisa, i koja ulazi u sustavnu cirkulaciju, prelazi krvno moždanu barijeru i zauzima najmanje 70% NK₁ receptora u strijatu sedamdeset i dva sata poslije navedene primjene;
 - b) 5-HT₃ antagonist ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol je primjenjena na navedenog pacijenta na dan jedan, u terapijski efikasnoj količini, koja je efikasna za liječenje mučnine i povraćanja u toku akutne i odgođene faze; i
 - c) deksametazon se primjenjuje na navedenog pacijenta na dan jedan u prvoj dozi koja je neefikasna protiv mučnine i povraćanja kada se primjenjuje pojedinačno, ali efikasna protiv mučnine i povraćanja kada se primjenjuje u kombinaciji sa navedenim netupitantom, pri čemu navedena prva doza sadrži od 50 do 70% minimalne efikasne doze kada se primjenjuje pojedinačno.
2. Kombinacija za uporabu prema patentnom zahtjevu 1, **naznačena time** što se na dane dva, tri i četiri, druga doza deksametazona, koji je neefikasna protiv mučnine i povraćanja kada se primjenjuje pojedinačno, ali efikasna protiv mučnine i povraćanja kada se primjenjuje u kombinaciji sa navedenim netupitantom, primjenjuje na navedenog pacijenta, pri čemu navedena druga doza sadrži od 40 do 60% minimalne efikasne doze kada se primjenjuje pojedinačno.
3. Kombinacija za uporabu prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, **naznačena time** što navedeni netupitant zauzima najmanje 80% NK₁ receptora u strijatu sedamdeset i dva sata poslije navedene primjene.
4. Kombinacija za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 3, **naznačena time** što se samo jedna doza netupitanta ili njegove farmaceutske prihvatljive soli primjenjuje u toku navedenih pet dana.
5. Kombinacija za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, **naznačena time** što se samo jedna doza netupitanta ili njegove farmaceutske prihvatljive soli primjenjuje u toku navedenih pet dana, i navedena jedna doza se primjenjuje oralno.
6. Kombinacija za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 5, **naznačena time** što navedena terapijski efikasna količina netupitanta sadrži od oko 200 do oko 400 mg netupitanta ili njegove farmaceutske prihvatljive soli.
7. Kombinacija za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 6, **naznačena time** što navedena terapijski efikasna količina netupitanta sadrži oko 300 mg netupitanta kao slobodnu bazu.
8. Kombinacija za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 7, **naznačena time** što navedena terapijski minimalna efikasna doza deksametazona kada se primjenjuje pojedinačno sadrži od oko 16 mg do oko 20 mg deksametazona.
9. Kombinacija za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 8, **naznačena time** što se samo jedna doza 5-HT₃ antagonista ili njegove farmaceutske prihvatljive soli primjenjuje u toku navedenih pet dana.
10. Kombinacija za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 9, **naznačena time** što 5-HT₃ antagonist je ondansetron ili palonosetron.
11. Kombinacija za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 10, **naznačena time** što navedena terapijski efikasna količina 5-HT₃ antagonista sadrži od oko 0.25 do oko 0.75 mg palonosetrona ili njegove farmaceutske prihvatljive soli.
12. Kombinacija za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 11, **naznačena time** što navedena terapijski efikasna količina 5-HT₃ antagonista sadrži oko 0.56 mg palonosetron hidroklorida, što odgovara oko 0.5 mg palonosetrona kao slobodna baza.
13. Kombinacija za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 12, **naznačena time** što se navedeni palonosetron primjenjuje oralno.
14. Kombinacija za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 13, **naznačena time** što se slijedeći primjenjuju oralno:
 - a) oko 300 mg netupitanta kao slobodna baza na dan jedan;
 - b) oko 0.56 mg palonosetron hidroklorida, što odgovara oko 0.5 mg palonosetrona kao slobodna baza, na dan jedan; i
 - c) oko 12 mg deksametazona na dan jedan.
15. Kombinacija za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 14, **naznačena time** što se slijedeći primjenjuju oralno:
 - a) oko 300 mg netupitanta kao slobodna baza na dan jedan;
 - b) oko 0.56 mg palonosetron hidroklorida (odgovara oko 0.5 mg palonosetrona kao slobodna baza) na dan jedan;
 - c) oko 12 mg deksametazona na dan jedan; i

- d) oko 8 mg deksametazona na dane dva, tri i četiri.
16. Netupitant ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, za uporabu u liječenju mučnine i povraćanja tokom razdoblja od pet uzastopnih dana kod pacijenta kod kojeg postoji potreba za tim, pri čemu se netupitant primjenjuje u terapijski efikasnoj količini koja je efikasna za liječenje mučnine i povraćanja u toku akutnih i odloženih faza emezisa, i koja ulazi u sustavnu cirkulaciju, prolazi kroz krvno moždanu barijeru i zauzima najmanje 70% NK₁ receptora u strijatu sedamdeset i dva sata poslije navedene primjene, gdje su slijedeći primjenjeni:
- a) na dan jedan, prva doza deksametazona koja je neefikasna protiv mučnine i povraćanja kada je primjenjena pojedinačno, ali efikasna protiv mučnine i povraćanja kada je primjenjena u kombinaciji sa navedenim netupitantom, gdje navedena prva doza sadrži od 50 do 70% minimalne efikasne doze kada se primjenjuje pojedinačno; i
 - b) ako je navedeni pacijent podvrgnut visoko emetogenoj kemoterapiji, na dane dva, tri i četiri, druga doza deksametazona koja je neefikasna protiv mučnine i povraćanja kada je primjenjena pojedinačno, ali efikasna protiv mučnine i povraćanja kada je primjenjena u kombinaciji sa navedenim netupitantom, pri čemu navedena druga doza sadrži od 40 do 60% minimalne efikasne doze kada je primjenjena pojedinačno.
17. Netupitant za uporabu prema patentnom zahtjevu 16, **naznačen time** što je terapijski efikasna količina 5-HT₃ antagonista dalje primjenjena.
18. Netupitant za uporabu prema patentnim zahtjevima 16-17, **naznačen time** što navedena terapijski efikasna količina netupitanta sadrži od oko 200 do oko 400 mg netupitanta ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, pri čemu navedena terapijski efikasna količina 5-HT₃ antagonista sadrži od oko 0.25 do oko 0.75 mg palonosetrona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, i navedena terapijski minimalna efikasna doza deksametazona kada se primjenjuje pojedinačno također sadrži od oko 16 mg do oko 20 mg deksametazona.
19. Netupitant za uporabu prema patentnim zahtjevima 16-18, **naznačen time** što:
- a) samo jedna doza netupitanta je primjenjena u toku navedenih pet dana na dan jedan, koja sadrži oko 300 mg netupitanta kao slobodnu bazu; i
 - b) oko 12 mg deksametazona je primjenjeno na dan jedan; i
 - c) ako se navedeni pacijent podvrgava visoko emetogenoj kemoterapiji, oko 8 mg deksametazona je primjenjeno na dane dva, tri i četiri.
20. Netupitant za uporabu prema patentnom zahtjevu 19, **naznačen time** što je samo jedna doza 5-HT₃ antagonista je primjenjena u toku navedenih pet dana na dan jedan, koja sadrži oko 0.56 mg palonosetron hidroklorida, što odgovara oko 0.5 mg palonosetrona kao slobodna baza.
21. Netupitant za uporabu prema patentnim zahtjevima 1-20, **naznačen time** što navedena mučnina i povraćanje je mučnina i povraćanje inducirani kemoterapijom ("CINV"), mučnina i povraćanje inducirani radijacijskom terapijom ("RINV"), ili post-operativna mučnina i povraćanje ("PONV").
22. Netupitant za uporabu prema patentnim zahtjevima 1-21, **naznačen time** što je navedena mučnina i povraćanje inducirana/inducirano srednje ili visoko emetogenom kemoterapijom.
23. Netupitant za uporabu prema patentnim zahtjevima 1-22, **naznačen time** što se srednje ili visoko emetogena kemoterapija primjenjuje u roku od oko jednog sata do oko dva sata navedene primjene navedenog netupitanta ili njegove farmaceutski prihvatljive soli.
24. Netupitant za uporabu prema patentnim zahtjevima 1-23, **naznačen time** što navedena uporaba sadrži tretman mučnine i povraćanja kao odgovor na visoko emetogenu kemoterapiju u toku akutne faze, ili kao odgovor na visoko emetogenu kemoterapiju u toku odgođene faze, ili kao odgovor na srednje emetogenu kemoterapiju u toku akutne faze, ili ako odgovor na srednje emetogenu kemoterapiju u toku odgođene faze.
25. Kombinacija terapijski efikasne količine netupitanta ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, i terapijski efikasne količine palonosetrona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, za uporabu u liječenju mučnine i povraćanja kod humanog subjekta kod kojeg postoji potreba za tim, u toku akutnih i/ili odgođenih faza CINV kao odgovor na srednje ili visoko emetogenu kemoterapiju, pri čemu se navedena kombinacija primjenjuje prije navedene kemoterapije.
26. Kombinacija za uporabu prema patentnom zahtjevu 25, **naznačena time** što se od oko 200 do oko 400 mg netupitanta ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, i od oko 0.25 do oko 0.75 mg palonosetrona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli primjenjuje oralno.
27. Kombinacija za uporabu prema patentnom zahtjevu 25 ili 26, **naznačena time** da se oko 300 mg netupitanta kao slobodna baza, i oko 0.56 mg palonosetron hidroklorida oralno primjenjuje.
28. Kombinacija za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 25-27, **naznačena time** što, ako je podvrgnut visoko emetogenoj kemoterapiji, na navedenog pacijenta je dalje primjenjivana pod-terapijska doza deksametazona na dane jedan, dva, tri i četiri.
29. Kombinacija za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 25-28, **naznačena time** što, ako je podvrgnut visoko emetogenoj kemoterapiji, na navedenog pacijenta je dalje oralno primjenjeno 12 mg deksametazona na dan jedan, i 8 mg deksametazona na dane dva, tri i četiri.
30. Kombinacija za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-29, **naznačena time** što netupitant stimulira terapijski efekt deksametazona.
31. Kombinacija netupitanta za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-30, **naznačena time** što netupitant stimulira biodostupnost palonosetrona.

32. Oralno primjenljiv oblik doze koji sadrži kombinaciju palonosetrona i netupitanta, ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, sadrži:

- a) vanjski omotač;
- b) jednu ili više jedinica netupitanta smještenih unutar navedenog vanjskog omotača, pri čemu svaka sadrži navedeni netupitant ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol i jedan ili više farmaceutski prihvatljivih inertnih punitelja i
- c) jednu ili više jedinica palonosetrona smještenih unutar navedenog vanjskog omotača, pri čemu svaka sadrži navedeni palonosetron i jedan ili više farmaceutski prihvatljivih inertnih punitelja;

gdje navedeni oblik doze sadrži (3S)-3-[(3aS)-1-okso-2,3,3a,4,5,6-heksahidro-1*H*-benzo[*de*]izoholin-2-il]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan-1-olatu količini koja ne prelazi 3 tež. %.

33. Oblik doze prema patentnom zahtjevu 32, **naznačen time** što sadrži oko 0.56 mg palonosetron hidroklorida i od oko 100 do oko 500 mg, ili od oko 200 do oko 400 mg, ili oko 300 mg netupitanta.

34. Oblik doze prema patentnom zahtjevu 32 ili 33, **naznačen time** što navedena jedna ili više jedinica netupitanta su u obliku jedne ili više oralno primjenljivih tableta, i navedene jedinice palonosetrona su u obliku jedne ili više oralno primjenjenih mekanih gel kapsula.

35. Oblik doze prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 32 do 34, **naznačen time** što svaka od navedenih tableta sadri od oko 50 do oko 200 mg, ili od oko 100 do oko 150 mg, ili oko 100 mg netupitanta.

36. Kapsula prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 32 do 35, **naznačena time** što svaka od navedenih mekanih gel kapsula sadrži kompoziciju unutrašnjeg punjenja koja sadrži od 0.1 do 2.0 mg palonosetron hidroklorida.

37. Kapsula prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 32 do 36, **naznačena time** što svaka od navedenih mekanih gel kapsula sadrži kompoziciju unutrašnjeg punjenja koja sadrži od 75 do 98 tež. % jedne ili više lipofilnih komponenti.

38. Oralno primjenljivi oblik doze kapsule koji sadrži:

- a) vanjski omotač;
- b) jednu ili više tableta smještenih unutar navedenog vanjskog omotača, pri čemu svaka sadrži netupitant ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol i jedan ili više farmaceutski prihvatljivih inertnih punitelja; i
- c) jednu ili više mekanih gel kapsula smještenih unutar navedenog vanjskog omotača, pri čemu svaka sadrži palonosetron i jedan ili više farmaceutski prihvatljivih inertnih punitelja;

gdje navedeni oblik doze sadrži (3S)-3-[(3aS)-1-okso-2,3,3a,4,5,6-heksahidro-1*H*-benzo[*de*]izoholin-2-il]-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktan-1-olatu količini koja ne prelazi 3 tež. %.

39. Kapsula prema patentnom zahtjevu 38 koja sadrži oko 0.56 mg palonosetron hidroklorida i od oko 100 do oko 500mg, ili od oko 200 do oko 400 mg, ili oko 300 mg netupitanta.

40. Kapsula prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 38 do 39, **naznačena time** što svaka od navedenih tableta sadrži od oko 50 do oko 200 mg, ili od oko 100 do oko 150 mg, ili oko 100 mg netupitanta.

41. Kapsula prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 38 do 40, **naznačena time** što navedena mekana gel kapsula sadrži kompoziciju unutrašnjeg punjenja koja sadrži od 0.1 do 2.0 mg palonosetron hidroklorida.

42. Kapsula prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 38 do 41, **naznačena time** što navedena mekana gel kapsula sadrži kompoziciju unutrašnjeg punjenja koja sadrži od 75 do 98 tež. % jedne ili više lipofilnih komponenti.

43. Oblik doze ili kapsula prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 32 do 42, **naznačen time** što su netupitant i palonosetron formulirani u posebnoj obliku i zatim kombinirani u jednoj dozi.

44. Oblik doze ili kapsula prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 32-43 za uporabu u liječenju emezisa.

45. Oblik doze prema patentnom zahtjevu 44 **naznačen time** što navedeni emezis je emezis sa odgođenim početkom.