

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA GOSPODARSKI RAZVOJ IN TEHNOLOGIJO
URAD RS ZA INTELKTUALNO LASTNINO

(10) **SI/EP 2364142 T1**

(12)

PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **200931828**

(51) Int. Cl. (2018.01)

(22) Datum prijave: **27.10.2009**

A61K 9/00

A61K 31/00

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:

29.06.2018

(96) Evropska patentna prijava:

27.10.2009 EP 09752512.5

(30) Prednostna pravica:

28.10.2008 US 197542 P

(87) Objava mednarodne patentne prijave:

WO 2010/062323, 03.06.2010

(86) Mednarodna patentna prijava:

27.10.2009 WO PCT/US2009/005811

(97) Objava evropskega patenta:

EP 2364142 B1, 17.01.2018

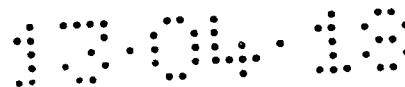
(72) Izumitelji: **SELVEY Lee Alani, Poway California 92064, US;**
CARLOS Marlon V., Chula Vista California 91913, US;
MAFFUID Paul, Carlsbad California 92009, US;
SHAN Yun, San Diego California 92130, US;
HART Ryan M., San Francisco, CA 94110, US;
BETTS William L. III, San Diego, CA 92115, US;
SHAO Zezhi Jesse, San Diego, CA 92130, US;
GIVEN Deam Windate III, San Diego, CA 92130, US

(73) Imetnik: **Arena Pharmaceuticals, Inc.,**
6154 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121, US

(74) Zastopnik: **MARK-INVENTA d.o.o., Glinška 14, 1000 Ljubljana, SI**

(54) **SESTAVKI MODULATORJA SEROTONINSKEGA 5-HT2A RECEPTORJA UPORABNI PRI ZDRAVLJENJU
MOTENJ POVEZANIH Z NJIM**

SI/EP 2364142 T1



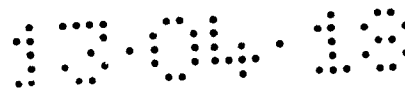
Arena Pharmaceuticals, Inc.
6154 Nancy Ridge Drive
San Diego, CA 92121, US

EP 2 364 142 B1
MIP – 9758 – SI

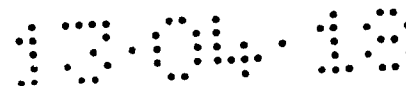
Sestavki modulatorja serotonininskega 5-HT_{2A} receptorja uporabni pri
zdravljenju motenj povezanih z njim

Patentni zahtevki

1. Farmacevtski sestavek, ki vsebuje:
 - a. 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-ureo; in
 - b. ekscipient izbran izmed: polivinilpirolidona (PVP) in kopolimera vinilpirolidon-vinil acetata (coPVP);kjer je omenjeni farmacevtski sestavke v obliki tablete ali praška v kapsuli (PIC).
2. Farmacevtski sestavek po zahtevku 1, kjer je omenjena 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea oblika I 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-uree, kjer je omenjena oblika I kristalinična oblika, ki ima vzorec rentgenske praškaste difrakcije, ki vsebuje vrhove v smislu 2θ , pri približno 5.6° , približno 7.4° , približno 11.2° , približno 21.1° in približno 25.0° .
3. Farmacevtski sestavek po zahtevku 1 ali 2, ki vsebuje omenjeno 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-ureo in omenjeni ekscipient v utežnem razmerju približno 1:8.
4. Farmacevtski sestavek po kateremkoli zahtevku od 1 do 3, ki nadalje vsebuje metil celulozo.



5. Farmacevtski sestavek po kateremkoli zahtevku od 1 do 4, kjer je omenjeni ekscipient PVP.
6. Farmacevtski sestavek po kateremkoli zahtevku od 1 do 4, kjer je omenjeni ekscipient coPVP.
7. Farmacevtski sestavek po kateremkoli zahtevku od 1 do 6, kjer omenjeni farmacevtski sestavek nadalje vsebuje vsaj eno sestavino izbrano izmed: laktoza monohidrata, mikrokristalinične celuloze, krospovidona, natrijevega lavril sulfata, magnezijevega stearata in silicijevega dioksida.
8. Farmacevtski sestavek po kateremkoli zahtevku od 1 do 7, ki vsebuje omenjeno 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-ureo v količini približno 5 utežnih odstotkov celotnega sestavka.
9. Farmacevtski sestavek po kateremkoli zahtevku od 1 do 8, ki vsebuje omenjeni ekscipient v količini približno 40 utežnih odstotkov celotnega sestavka.
10. Farmacevtski sestavek po zahtevku 1, ki vsebuje:
 - a. obliko I 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-uree v količini približno 5 utežnih odstotkov celotnega sestavka,
kjer je omenjena oblika I kristalinična oblika, ki ima vzorec rentgenske praškaste difrakcije, ki vsebuje vrhove v smislu 2θ , pri približno 5.6° , približno 7.4° , približno 11.2° , približno 21.1° in približno 25.0° ;
 - b. omenjeni ekscipient v količini približno 40 utežnih odstotkov celotnega sestavka; in
 - c. metil celulozo v količini približno 2 utežnih odstotkov celotnega sestavka.
11. Farmacevtski sestavek po zahtevku 1, ki vsebuje:



- a. oblika I 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-uree v količini približno 5 utežnih odstotkov celotnega sestavka,

kjer je omenjena oblika I kristalinična oblika, ki ima vzorec rentgenske praškaste difrakcije, ki vsebuje vrhove v smislu 2θ , pri približno 5.6° , približno 7.4° , približno 11.2° , približno 21.1° in približno 25.0° ;

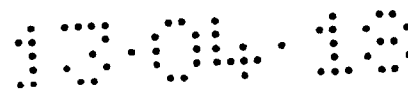
- b. Plasdon™ K-29/32 PVP ali Kollidon™ 30 PVP v količini približno 40 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
- c. 4000 cps metil celuloze v količini približno 2 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
- d. Fast-Flo™ 316 laktoza monohidrata v količini približno 21.25 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
- e. Avicel™ PH102 mikrokristalinično celulozo v količini približno 25 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
- f. Kollidon™ CL krospovidon v količini približno 4 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
- g. natrijev lavril sulfat v količini približno 2 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
- h. HyQual™ 5712 magnezijev stearat v količini približno 0.5 utežnih odstotkov celotnega sestavka; in
- i. Cab-o-sil™ koloidni silicijev dioksid v količini približno 0.25 utežnih odstotkov celotnega sestavka.

12. Farmacevtski sestavek po zahtevku 1, ki vsebuje:

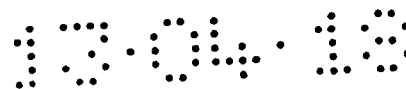
- a. obliko I 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-uree v količini približno 5 utežnih odstotkov celotnega sestavka,

kjer je omenjena oblika I kristalinična oblika, ki ima vzorec rentgenske praškaste difrakcije, ki vsebuje vrhove v smislu 2θ , pri približno 5.6° , približno 7.4° , približno 11.2° , približno 21.1° in približno 25.0° ;

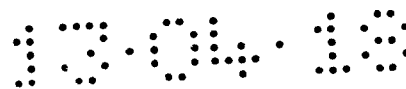
- b. Kollidon™ VA 64 coPVP v količini približno 40 utežnih odstotkov celotnega sestavka;



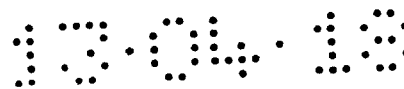
- c. 4000 cps metil celulozo v količini približno 2 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
 - d. Fast-Flo™ 316 laktoza monohidrata v količini približno 21.25 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
 - e. Avicel™ PH102 mikrokristalinično celulozo v količini približno 25 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
 - f. Kollidon™ CL krospovidon v količini približno 4 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
 - g. natrijev lavril sulfat v količini približno 2 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
 - h. HyQual™ 5712 magnezijev stearat v količini približno 0.5 utežnih odstotkov celotnega sestavka; in
 - i. Cab-o-sil™ koloidni silicijev dioksid v količini približno 0.25 utežnih odstotkov celotnega sestavka.
13. Farmacevtski sestavek po kateremkoli zahtevku od 1 do 12, kjer je omenjeni farmacevtski sestavek v obliki tableta.
14. Farmacevtski sestavek po kateremkoli zahtevku od 1 do 12, kjer je omenjeni farmacevtski sestavek v obliki praška v kapsuli (PIC).
15. Komplet za zdravljenje motnje povezane s serotoninskim 5-HT_{2A} receptorjem v posamezniku, ki vsebuje posodo in farmacevtski sestavek po kateremkoli zahtevku od 1 do 14.
16. Farmacevtski sestavek po kateremkoli zahtevku od 1 do 14, za uporabo v postopku zdravljenja človeškega ali živalskega telesa s terapijo.
17. Farmacevtski sestavek po kateremkoli zahtevku od 1 do 14, za uporabo v postopku za zdravljenje motnje povezane s serotoninskim 5-HT_{2A} receptorjem.



18. Farmacevtski sestavek po kateremkoli zahtevku od 1 do 14, za uporabo v postopku za zdravljenje motnje spanja.
19. Farmacevtski sestavek po kateremkoli zahtevku od 1 do 14, za uporabo v postopku za zdravljenje disomnije, insomnije ali parasomnije.
20. Farmacevtski sestavek po kateremkoli zahtevku od 1 do 14, za uporabo v postopku za povečanje globokega spanja, izboljšanje konsolidacije spanja, izboljšanje vzdrževanje spanja, izboljšanje količine spanja ali za zdravljenje nerestorativnega spanca.
21. Farmacevtski sestavek po kateremkoli zahtevku od 1 do 14, za uporabo v postopku za zdravljenje koronarne arterijske bolezni, miokardnega infarkta, prehodnega ishemičnega napada, angine, kapi, atrijske fibrilacije, stanja povezanega z agregacijo trombocitov, nastajanja krvnih strdkov, atrijske fibrilacije, z diabetesom povezane motnje, progresivne multifokalne levkoencefalopatije, hipertenzije ali bolečine.
22. Uporaba farmacevtskega sestavka po kateremkoli zahtevku od 1 do 14 v izdelavi zdravila za zdravljenje motnje povezane s serotoninским 5-HT_{2A} receptorjem.
23. Uporaba farmacevtskega sestavka po kateremkoli zahtevku od 1 do 14, v izdelavi zdravila za zdravljenje motnje spanja.
24. Uporaba farmacevtskega sestavka po kateremkoli zahtevku od 1 do 14, v izdelavi zdravila za zdravljenje disomnije, insomnije ali parasomnije.
25. Uporaba farmacevtskega sestavka po kateremkoli zahtevku od 1 do 14, v izdelavi zdravila za povečanje globokega spanja, izboljšanje konsolidacije spanja, izboljšanje vzdrževanje spanja, izboljšanje količine spanja ali za zdravljenje nerestorativnega spanca.



26. Uporaba farmacevtskega sestavka po kateremkoli zahtevku od 1 do 14 v izdelavi zdravila za zdravljenje koronarne arterijske bolezni, miokardnega infarkta, prehodnega ishemičnega napada, angine, kapi, atrijske fibrilacije, stanja povezanega z agregacijo trombocitov, nastajanja krvnih strdkov, atrijske fibrilacije, z diabetesom povezane motnje, progresivne multifokalne levkoencefalopatije, hipertenzije ali bolečine.
27. Postopek priprave farmacevtskega sestavka, ki obsega:
- 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-ureo; in
 - ekscipient izbran izmed: polivinilpirolidona (PVP) in kopolimer vinilpirolidon-vinil acetata (coPVP);
- ki obsega mešanje omenjene 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-uree in omenjenega ekscipienta v mešalniku;
- kjer je omenjeni farmacevtski sestavek v obliki tablete ali praška v kapsuli (PIC).
28. Postopek po zahtevku 27, kjer omenjeni postopek obsega:
- mešanje oblike 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, mikrokristalinične celuloze, kros повідona, natrijevega lavril sulfata in silicijevega dioksida, da izdelamo prvo mešanico, kjer je omenjena oblika I kristalinična oblika, ki ima vzorec rentgenske praškaste difrakcije, ki vsebuje vrhove v smislu 2θ , pri približno 5.6° , približno 7.4° , približno 11.2° , približno 21.1° in približno 25.0° ;
 - razpuščanje omenjene prve mešanice v koničnem mlinu; in
 - mešanje omenjene prve mešanice z magnezijevim stearatom.
29. Postopek po zahtevku 27, kjer omenjeni farmacevtski sestavek vsebuje:



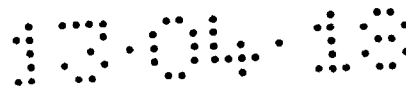
- a. obliko I 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-uree v količini približno 0.01 % do približno 5 utežnih odstotkov celotnega sestavka,

kjer je omenjena oblika I kristalinična oblika, ki ima vzorec rentgenske praškaste difrakcije, ki vsebuje vrhove v smislu 2θ , pri približno 5.6° , približno 7.4° , približno 11.2° , približno 21.1° in približno 25.0° ;

- b. Plasdon™ K-29/32 PVP ali Kollidon™ 30 PVP v količini približno 40 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
- c. metil celulozo v količini približno 2 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
- d. laktoza monohidrat, 316 v količini približno 21.25 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
- e. mikrokristalinično celulozo, PH-102 v količini približno 25 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
- f. Kollidon™ CL v količini približno 4 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
- g. natrijev lavril sulfat v količini približno 2 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
- h. magnezijev stearat v količini približno 0.5 utežnih odstotkov celotnega sestavka; in
- i. silicijev oksid v količini približno 0.25 utežnih odstotkov celotnega sestavka.

30. Postopek po zahtevku 27, kjer omenjeni postopek obsega:

- a. mešanje oblike I 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-uree, coPVP, metil celuloze, lactoktoza monohidrata, mikrokristalinične celuloze, krospovidona, natrijevega lavril sulfata in silicijevega oksida, da izdelamo prvo mešanico, kjer je omenjena oblika I kristalinična oblika, ki ima vzorec rentgenske praškaste difrakcije, ki vsebuje vrhove v smislu 2θ , pri približno 5.6° , približno 7.4° , približno 11.2° , približno 21.1° in približno 25.0° ;
- b. razpuščanje omenjene prve mešanice v koničnem mlinu; in



- c. mešanje omenjene prve mešanice z magnezijevim stearatom.

31. Postopek po zahtevku 27, kjer omenjeni farmacevtski sestavek vsebuje:

- a. obliko 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-uree v količini približno 0.01 % do približno 5 utežnih odstotkov celotnega sestavka,

kjer je omenjena oblika I kristalinična oblika, ki ima vzorec rentgenske praškaste difrakcije, ki vsebuje vrhove v smislu 2θ , pri približno 5.6° , približno 7.4° , približno 11.2° , približno 21.1° in približno 25.0° ;

- b. Kollidon™ VA 64 co PVP v količini približno 40 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
- c. metil celulozo v količini približno 2 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
- d. laktoza monohidrat, 316 v količini približno 21.25 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
- e. mikrokristalinično celulozo, PH-102 v količini približno 25 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
- f. Kollidon™ CL v količini približno 4 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
- g. natrijev lavril sulfat v količini približno 2 utežnih odstotkov celotnega sestavka;
- h. magnezijev stearat v količini približno 0.5 utežnih odstotkov celotnega sestavka; in
- i. silicijev dioksid v količini približno 0.25 utežnih odstotkov celotnega sestavka.

32. Postopek po kateremkoli zahtevku od 27 do 31, ki nadalje obsega korak stiskanja omenjenega farmacevtskega sestavka v tablete.

33. Dozirna oblika, ki vsebuje farmacevtski sestavek po zahtevku 1, kjer dozirna oblika vsebuje:

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

34. Dozirna oblika po zahtevku 33, ki vsebuje:

- a. obliko I 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-uree in Plasdon™ K-29/32 PVP ali Kollidon™ 30 PVP v utežnem razmerju približno 1:8,

kjer je omenjena oblika I kristalinična oblika, ki ima vzorec rentgenske praškaste difrakcije, ki vsebuje vrhove v smislu 2θ , pri približno 5.6° , približno 7.4° , približno 11.2° , približno 21.1° in približno 25.0° ; in

- b. približno 2 utežna odstotka celotnega sestavka 4000 cps metil celuloze.

35. Dozirna oblika po zahtevku 33, ki vsebuje:

- a. obliko I 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoksi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-uree in Kollidon™ VA 64 coPVP v utežnem razmerju približno 1:8,

kjer je omenjena oblika I kristalinična oblika, ki ima vzorec rentgenske praškaste difrakcije, ki vsebuje vrhove v smislu 2θ , pri približno 5.6° , približno 7.4° , približno 11.2° , približno 21.1° in približno 25.0° ; in

- b. približno 2 utežna odstotka celotnega sestavka 4000 cps metil celuloze.

36. Dozirna oblika po kateremkoli zahtevku od 33 do 35, ki je primerna za oralno administracijo.

DIJKIĆ DUŠAN
Zastopnik:

Marko Inventa