

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Farmaceutski pripravak, **naznačen time, da** sadrži 4-[7-(6-cijano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-okso-6-tiokso-5,7-diaza-spiro[3.4]okt-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamid;

pri čemu 4-[7-(6-cijano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-okso-6-tiokso-5,7-diaza-spiro[3.4]okt-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamid jest kristalni Oblik B;

i pri čemu je kristalni Oblik B naznačen time da posjeduje najmanje jedno od sljedećih:

- a) isti uzorak rendgenske difrakcije na prahu (XRPD) kako je prikazan na **Slici 2**;
- b) uzorak rendgenske difrakcije na prahu (XRPD) s karakterističnim vršnim vrijednostima na $12,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $16,0 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $16,7 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $20,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $20,3 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta;
- c) jedinični stanični parametri koji su jednaki sljedećima na -173°C :

Kristalni sustav	Monoklinski				
Prostorna skupina	$P2_1/c$	a	$17,7796(4)\text{Å}$	a	90°
		b	$12,9832(3)\text{Å}$	b	$100,897(2)^\circ$
		c	$18,4740(4)\text{Å}$	g	90°
V	$4187,57(16)\text{Å}^3$				
Z	8				
Dc	$1,515 \text{ g.cm}^{-1}$				

d) isti uzorak rendgenske difrakcije na prahu (XRPD) kao za a) ili b) nakon skladištenja na 40°C i 75% RH u trajanju od najmanje tjedan dana; ili

e) isti uzorak rendgenske difrakcije na prahu (XRPD) kao za a) ili b) nakon skladištenja na 25°C i 92% RH u trajanju od 12 dana.

2. Farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time, da** je kristalni oblik naznačen time da posjeduje najmanje jedno od:

f) DSC termogram kao što je prikazan na **Slici 11**;

g) termogram termo-gravimetrijske analize (TGA) kao što je prikazan na **Slici 11**; ili

h) DSC termogram s endotermom koji ima početnu temperaturu na 194°C .

3. Farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 1 ili zahtjevu 2, **naznačen time, da** kristalni oblik ima uzorak rendgenske difrakcije na prahu (XRPD) s karakterističnim vršnim vrijednostima na $12,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $16,0 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $16,7 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $20,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $20,3 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta.

4. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** kristalni oblik ima isti uzorak rendgenske difrakcije na prahu (XRPD) kakav je prikazan na **Slici 2**.

5. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** kristalni oblik ima jedinične stanične parametre jednake sljedećima na -173°C :

Kristalni sustav	Monoklinski				
Prostorna skupina	$P2_1/c$	a	$17,7796(4)\text{Å}$	a	90°
		b	$12,9832(3)\text{Å}$	b	$100,897(2)^\circ$
		c	$18,4740(4)\text{Å}$	g	90°
V	$4187,57(16)\text{Å}^3$				
Z	8				
Dc	$1,515 \text{ g.cm}^{-1}$				

6. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** navedeni farmaceutski pripravak sadrži 0,3 mg do 1,5 g 4-[7-(6-cijano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-okso-6-tiokso-5,7-diaza-spiro[3.4]okt-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamida po dozi.

7. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** nadalje sadrži farmaceutski prihvatljiv nosač.

8. Postupak, **naznačen time, da** obuhvaća pripremu kristalnog Oblika B od 4-[7-(6-cijano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-okso-6-tiokso-5,7-diaza-spiro[3.4]okt-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamida;

pri čemu je kristalni Oblik B naznačen time da posjeduje najmanje jedno od sljedećih:

a) isti uzorak rendgenske difrakcije na prahu (XRPD) kako je prikazan na **Slici 2**;

b) uzorak rendgenske difrakcije na prahu (XRPD) s karakterističnim vršnim vrijednostima na $12,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $16,0 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $16,7 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $20,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $20,3 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta;

c) jedinični stanični parametri koji su jednaki sljedećima na -173°C :

Kristalni sustav	Monoklinski				
Prostorna skupina	$P2_1/c$	a	$17,7796(4)\text{Å}$	a	90°
		b	$12,9832(3)\text{Å}$	b	$100,897(2)^\circ$
		c	$18,4740(4)\text{Å}$	g	90°

V	4187,57(16)Å ³
Z	8
Dc	1,515 g.cm ⁻¹

d) isti uzorak rendgenske difrakcije na prahu (XRPD) kao za a) ili b) nakon skladištenja na 40°C i 75% RH u trajanju od najmanje tjedan dana; ili

e) isti uzorak rendgenske difrakcije na prahu (XRPD) kao za a) ili b) nakon skladištenja na 25°C i 92% RH u trajanju od 12 dana,

pri čemu se Oblik B dobiva iz vode, etil acetata, terc-butil metiletera (TBME), toluena, izopropilacetata ili metil etil ketona (MEK).

9. Postupak prema patentnom zahtjevu 8, **naznačen time, da** obuhvaća pripravu amorfne faze 4-[7-(6-cijano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-okso-6-tiokso-5,7-diaza-spiro[3.4]okt-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamida.

10. Uporaba 4-[7-(6-cijano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-okso-6-tiokso-5,7-diaza-spiro[3.4]okt-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamida Oblika B, **naznačena time, da** je za proizvodnju lijeka za liječenje ili prevenciju bolesti, poremećaja ili stanja povezanog s djelovanjem androgenog receptora;

pri čemu je kristalni Oblik B naznačen time da posjeduje najmanje jedno od sljedećih:

a) isti uzorak rendgenske difrakcije na prahu (XRPD) kako je prikazan na **Slici 2**;

b) uzorak rendgenske difrakcije na prahu (XRPD) s karakterističnim vršnim vrijednostima na 12,1±0,1° 2-Theta, 16,0±0,1° 2-Theta, 16,7±0,1° 2-Theta, 20,1±0,1° 2-Theta, 20,3±0,1° 2-Theta;

c) jedinični stanični parametri koji su jednaki sljedećima na -173°C:

Kristalni sustav	Monoklinski				
Prostorna skupina	P2 ₁ /c	a	17,7796(4)Å	a	90°
		b	12,9832(3)Å	b	100,897(2)°
		c	18,4740(4)Å	g	90°
V	4187,57(16)Å ³				
Z	8				
Dc	1,515 g.cm ⁻¹				

d) isti uzorak rendgenske difrakcije na prahu (XRPD) kao za a) ili b) nakon skladištenja na 40°C i 75% RH u trajanju od najmanje tjedan dana; ili

e) isti uzorak rendgenske difrakcije na prahu (XRPD) kao za a) ili b) nakon skladištenja na 25°C i 92% RH u trajanju od 12 dana.

11. Uporaba prema patentnom zahtjevu 10, **naznačena time, da** je za liječenje bolesti, poremećaja ili stanja povezanog s djelovanjem androgenog receptora, pri čemu se kod navedene bolesti, poremećaja ili stanja povezanog s djelovanjem androgenog receptora, radi o raku prostate.

12. Postupak, **naznačen time, da** obuhvaća formuliranje kristalnog Oblika B od 4-[7-(6-cijano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-okso-6-tiokso-5,7-diaza-spiro[3.4]okt-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamida za oralnu primjenu terapijski učinkovite količine 4-[7-(6-cijano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-okso-6-tiokso-5,7-diaza-spiro[3.4]okt-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamida;

pri čemu je kristalni Oblik B naznačen time da posjeduje najmanje jedno od sljedećih:

a) isti uzorak rendgenske difrakcije praha (XRPD) kako je prikazan na **Slici 2**;

b) uzorak rendgenske difrakcije na prahu (XRPD) s karakterističnim vršnim vrijednostima na 12,1±0,1° 2-Theta, 16,0±0,1° 2-Theta, 16,7±0,1° 2-Theta, 20,1±0,1° 2-Theta, 20,3±0,1° 2-Theta;

c) jedinični stanični parametri koji su jednaki sljedećima na -173°C:

Kristalni sustav	Monoklinski				
Prostorna skupina	P2 ₁ /c	a	17,7796(4)Å	a	90°
		b	12,9832(3)Å	b	100,897(2)°
		c	18,4740(4)Å	g	90°
V	4187,57(16)Å ³				
Z	8				
Dc	1,515 g.cm ⁻¹				

d) isti uzorak rendgenske difrakcije na prahu (XRPD) kao za a) ili b) nakon skladištenja na 40°C i 75% RH u trajanju od najmanje tjedan dana; ili

e) isti uzorak rendgenske difrakcije na prahu (XRPD) kao za a) ili b) nakon skladištenja na 25°C i 92% RH u trajanju od 12 dana,

i pri čemu se kristalni Oblik B od 4-[7-(6-cijano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-okso-6-tiokso-5,7-diaza-spiro[3.4]okt-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamida formulira u oralni oblik za doziranje.

13. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time, da** se kristalni Oblik B od 4-[7-(6-cijano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-okso-6-tio-5,7-diaza-spiro[3.4]okt-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamida formulira u tabletu, prašak, pilulu ili kapsulu.
14. Tableta, pilula ili kapsula, **naznačena time, da** se dobiva putem postupka u skladu s patentnim zahtjevom 13.