



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2217241 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/538 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.10.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.04.25
(86)	European Application Nr.	08848427.4
(86)	European Filing Date	2008.11.06
(87)	The European Application's Publication Date	2010.08.18
(30)	Priority	2007.11.07, US, 986237 P
(84)	Designated Contracting States:	AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR
	Designated Extension States:	AL BA MK RS
(73)	Proprietor	Rigel Pharmaceuticals, Inc., 1180 Veterans Boulevard, South San Francisco, CA 94080, US-USA
(72)	Inventor	SUN, Thomas, 4378 Othello Drive, FremontCalifornia 94555, US-USA LO, Ray, 15187 DiscoveryRoad, San LeandroCalifornia 94579, US-USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	WET GRANULATION USING A WATER SEQUESTERING AGENT
(56)	References Cited:	WO-A-2006/078846, BAJPAI MALINI: "Fostamatinib, a Syk inhibitor prodrug for the treatment of inflammatorydiseases." IDRUGS: THE INVESTIGATIONAL DRUGS JOURNAL MAR 2009, vol. 12, no. 3, March 2009 (2009-03), pages 174-185, XP009122338 ISSN: 2040-3410

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

5 **1.** Våtgranuleringsprosess, som omfatter:

a) å blande en sammensetning som omfatter (6-(5-fluor-2-(3,4,5-trimetoksyfenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-2,2-dimetyl-3-okso-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oksazin-4(3H)-yl)metylfosfatdinatriumsalt og stivelse for å danne en blandet blanding;

10 b) å granulere den blandede blandingen i a) under tilsetning av vann for å danne våte granuler;

c) å tørke de våte granulene i b) ved < 65 °C til det oppnås en mengde som er tapt ved tørking (LOD) på mellom 5 og 11 % for å tilveiebringe tørkede granuler; og

d) å blande et smøremiddel i de tørkede granulene i c) for å tilveiebringe blandede granuler.

15

2. Fremgangsmåte for å formulere (6-(5-fluor-2-(3,4,5-trimetoksyfenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-2,2-dimetyl-3-okso-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oksazin-4(3H)-yl)metylfosfatdinatriumsalt som omfatter å utføre våtgranuleringsprosessen ifølge krav 1 og videre omfatter:

20 e) å komprimere de blandede granulene for å danne tabletter.

3. Våtgranulert formulering oppnådd av prosessen ifølge krav 1, idet formuleringen omfatter fra 10 til 50 vekt-% av (6-(5-fluor-2-(3,4,5-trimetoksyfenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-2,2-dimetyl-3-okso-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oksazin-4(3H)-

25 yl)metylfosfatdinatriumsalt, fra 100 til 140 vekt-% stivelse, basert på mengden av (6-(5-fluor-2-(3,4,5-trimetoksyfenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-2,2-dimetyl-3-okso-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oksazin-4(3H)-yl)metylfosfatdinatrium, og fra 90 til 120 vekt-% vann basert på totalvekten av tørrformuleringen før våtgranulering, hvori formuleringen, etter tørking, har en bulk tetthet på mellom 0,35 til 0,65 g/ml.

30

4. Tablett oppnådd av fremgangsmåten ifølge krav 2, idet tablett har en hardhet i området fra 59 N (6 kp) til 294 N (30 kp).

5. Tablett ifølge krav 4, hvori tablett oppviser minst 75 % oppløsning på mindre enn
35 45 minutter i en vandig løsning opprettholdt ved pH 7,4, en temperatur på 37 °C ± 0,5 °C og en spinnhastighet på 75 omdr./min.

6. Tabletten ifølge krav 4 eller 5, hvori tabletten omfatter fra mer enn 25 mg til 200 mg av (6-(5-fluor-2-(3,4,5-trimetoksyfenylamino) pyrimidin-4-ylamino)-2,2-dimetyl-3-okso-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oksazin-4(3H)-yl)metylfosfatdinatriumsalt.

5 **7.** Tabletten ifølge krav 6, hvori tabletten omfatter 100 mg av (6-(5-fluor-2-(3,4,5-trimetoksyfenylamino) pyrimidin-4-ylamino)-2,2-dimetyl-3-okso-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oksazin-4(3H)-yl)metylfosfatdinatriumsalt.

10 **8.** Fremgangsmåte for å formulere (6-(5-fluor-2-(3,4,5-trimetoksyfenylamino) pyrimidin-4-ylamino)-2,2-dimetyl-3-okso-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oksazin-4(3H)-yl)metylfosfatdinatriumsalt til en formulering for tablettkomprimering idet fremgangsmåten omfatter:

a) å blande (6-(5-fluor-2-(3,4,5-trimetoksyfenylamino) pyrimidin-4-ylamino)-2,2-dimetyl-3-okso-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oksazin-4(3H)-yl)metylfosfatdinatriumsalt med
15 stivelse og eventuelt minst ett av et fyllstoff, et smøremiddel, et suspensjons/dispersjons-middel, et bindemiddel og et desintegreringsmiddel, med en impellerhastighet tilstrekkelig til å danne en homogen pulverblanding som har en bulk tetthet etter tørking på 0,35 g/ml til 0,65 g/ml, tilstrekkelig for å danne tabletter med en hardhet i området på 59 N (6 kp) til 294 N (30 kp);
20 b) å sprøyte mellom 15 og 40 vektprosent vann inn i den homogene pulverblandingen i a) og blande for å danne forstørrede granuler; og
d) å tørke de forstørrede granulene i b) til det oppnås en mengde som er tapt ved tørking (LOD) på mellom 5 og 11 % for å tilveiebringe tørkede granuler.

25 **9.** Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvori de tørkede granulene er dimensjonert mellom 25 µm og 900 µm i diameter.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori de tørkede granulene oppmales slik at 90 vektprosent av de oppmalte granulene har en partikkelstørrelse mellom 25 og 900 µm i
30 diameter.

11. Fremgangsmåten ifølge krav 10, som videre omfatter å blande de oppmalede granulene med et smøremiddel til de er homogene, og deretter tablettene den resulterende formuleringen.

35 **12.** Våtgranulert formulering oppnådd av fremgangsmåten ifølge ett av kravene 8 til 10, som omfatter fra 10 til 50 vekt-% av (6-(5-fluor-2-(3,4,5-trimetoksyfenylamino) pyrimidin-4-ylamino)-2,2-dimetyl-3-okso-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oksazin-4(3H)-

yl)metylfosfatdinatriumsalt, stivelse, et smøremiddel og 5 til 11 % vann.

13. Den våtgranulerte formuleringen ifølge krav 12, hvori formuleringen har en bulktetthet på mellom 0,35 og 0,65 g/ml.

5

14. Tablett oppnådd av fremgangsmåten ifølge krav 11.