



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2299971 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.10.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.05.25
(86)	European Application Nr.	09757619.3
(86)	European Filing Date	2009.06.05
(87)	The European Application's Publication Date	2011.03.30
(30)	Priority	2008.06.06, EP, 08157800 2009.05.14, EP, 09160297
(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 MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Designated Extension States:	BA RS
(73)	Proprietor	Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland
(72)	Inventor	MESSERSCHMID, Roman, Boehringer Ingelheim GmbHCD PatentsBinger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, DE-Tyskland FRIEDL, Thomas, Boehringer Ingelheim GmbHCD PatentsBinger Str. 173, 55216 IngelheimAm Rhein, DE-Tyskland
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	SOLID PHARMACEUTICAL FORMULATIONS COMPRISING BIBW 2992
(56)	References Cited:	WO-A-2007/054550 ESKENS FALM ET AL: "A phase I dose escalation study of BIBW 2992, an irreversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor 1 (EGFR) and 2 (HER2) tyrosine kinase in a 2-week on, 2-week off schedule in patients with advanced solid tumours" BRITISH JOURNAL OF CANCER, vol. 98, 20 November 2007 (2007-11-20), pages 80-85, XP002542320 Nature Publishing Group FRIDRUN PODCZECK ET AL: 'The influence of particle size and shape on the angle of internal friction and the flow factor of unlubricated and lubricated powders' INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS vol. 144, no. 2, 01 November 1996, pages 187 - 194, XP055016771 DOI: 10.1016/S0378-5173(96)04755-2 ISSN: 0378-5173 HERTING ET AL: "Roll compaction/dry granulation: Effect of raw material particle size on granule and tablet properties", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 338, no. 1-2, 23 May 2007 (2007-05-23), pages 110-118, XP022093444, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2007.01.035

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

1. Komprimert mellomprodukt bestående av 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-
 5 (N,N-dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloksy)-
 kinazolin dimaleat (BIBW 2992 dimaleat) i form av et pulver som kan oppnås ved et
 rulle-komprimeringsstrinn kombinert med minst et siktetrinn etter komprimering,
 eventuelt i blanding med et glattemiddel i en mengde på 0 til 1,0 % beregnet av
 mengden av BIBW 2992 dimaleat etter vekt karakterisert ved en partikkelstørrelse
 10 fordeling på
 $x_{10} < 200 \mu\text{m}$, $1\mu\text{m} < x_{50} < 300 \mu\text{m}$, $75 \mu\text{m} < x_{90} < 600 \mu\text{m}$.

2. Komprimert mellomprodukt ifølge krav 1, karakterisert ved en hellet densitet (ρ_p) i
 området $0,2 \text{ g/ml} < \rho_p < 1,0 \text{ g/ml}$ og/eller en Hausner Faktor (HF) i området $1,00 <$
 15 $\text{HF} < 1,30$, beregnet ved formelen bulk densitet/uttaks densitet, hvor bulk densiteten
 blir målt i henhold til Ph. Eur. 2,9,15 (Europeisk Farmakopoeia, 4. Ed.) som hellet
 densitet og uttaks densitet blir målt i henhold til Ph. Eur. 2,9,15.

3. Mellomprodukt eller endelig blanding fremstilt fra det komprimerte
 20 mellomproduktet ifølge krav 1 eller 2.

4. Mellomprodukt eller endelig blanding ifølge krav 3, videre karakterisert ved innhold
 valgt fra komponentene (a) til (g):
 (a) komprimert mellomprodukt av BIBW 2992 dimaleat i en mengde på 1 til 99
 25 vekt%,
 (b) eventuelt én eller flere bærere i en mengde på 10 til 99 vekt%,
 (c) én eller flere bindemidler i en mengde på 0 til 99 vekt%,
 (d) én eller flere flytfremmende midler i en mengde på 0 til 10 vekt%,
 (e) én eller flere desintegreringsmidler i en mengde på 0 til 10 vekt%,
 30 (f) én eller flere glattemidler i en mengde på 0 til 10 vekt% og
 (g) 0 til 10 vekt% av ytterligere tilsetningsmidler og/eller adjuvantia,
 hvor tilstedeværelse av minst én av komponentene (b) til (g) er obligatoriske, men
 også to opptil maksimalt alle seks av de eventuelle komponentene (b) til (g) får være
 til stede i tillegg til komponent (a) i mellomproduktet og endelig blanding, idet
 35 summen av alle komponentene utgjør 100%.

5. Faste orale formuleringer klar for anvendelse/inntak fremstilt fra det komprimerte mellomproduktet til BIBW 2992 dimaleat ifølge hvilket som helst av kravene 1 eller 2 eller fra en mellomprodukt blanding ifølge krav 3 eller 4.

5 6. Faste orale formuleringer ifølge krav 5 valgt fra pulvere, granuler, pellets, tabletter, kapsler, tyggbare tabletter, dispergerbare tabletter, sugetabletter og pastiller.

7. Fast oral tablett ifølge krav 5, oppnådd ved direkte kompresjon av en endelig blanding ifølge krav 3 eller 4 eller ved tabletteddannelse av pellets eller granuler
10 oppnådd ved konvensjonell våt-, tørr eller varm-smelte granulering av en mellomprodukt blanding ifølge krav 3 eller 4.

8. Tablett ifølge krav 7, idet nevnte tablett er ubelagt eller belagt, f.eks. film-belagt.

15 9. Tablett ifølge krav 7 eller 8, omfattende 1 til 150 mg BIBW 2992 (basert på den frie basen).

10. Tablett ifølge krav 7, 8 eller 9, omfattende 1 til 150 mg BIBW 2992,
50 til 500 mg bærer, binder eller en kombinasjon derav,
20 0,1 til 5 mg av et glidemiddel,
1 til 15 mg av et desintegreringsmiddel og
1 til 15 mg av et glattemiddel.

25 11. Tablett ifølge krav 7, 8 eller 9, omfattende 20 til 70 mg BIBW 2992,
120 til 500 mg bærer, binder eller kombinasjon derav
0,5 til 5 mg av et glidemiddel,
2,5 til 15 mg av et desintegreringsmiddel og
2,5 til 15 mg av et glattemiddel.

30

12. Tablett ifølge krav 7, 8 eller 9, karakterisert ved et preparat valgt fra formuleringene A, B, C, D og E:

Formulering	A	B	C	D	E
Bestanddel	mg pr. tablett	mg pr. tablett	mg pr. tablett	mg pr. tablett	mg pr. tablett

Formulering	A	B	C	D	E
Bestanddel	mg pr. tablett	mg pr. tablett	mg pr. tablett	mg pr. tablett	mg pr. tablett
BIBW 2992 dimaleat, umalt (= BIBW 2992 base)	29,5600 (20,0000)	44,3400 (30,0000)	59,1200 (40,0000)	73,9000 (50,0000)	103,4600 (70,0000)
Laktose-monohydrat	123,8600	185,7900	247,7200	309,6500	433,5100
Mikrokrystallinsk cellulose	18,4800	27,7200	36,9600	46,2000	64,6800
Crospovidon	3,6000	5,4000	7,2000	9,0000	12,6000
Kolloidal vannfri silika	0,9000	1,3500	1,8000	2,2500	3,1500
Magnesiumstearat	3,6000	5,4000	7,2000	9,0000	12,6000
Totalt	180,0000	270,0000	360,0000	450,0000	630,0000

som eventuelt er belagt med et film-belegg karakterisert ved de følgende preparater valgt for formuleringene A, B, C, D og E:

Belegg for Formulering	A	B	C	D	E
Bestanddel	mg pr. tablett				
Hypromellose	2,5000	3,5000	4,0000	5,0000	6,0000
Polyetylenglykol 400	0,5000	0,7000	0,8000	1,0000	1,2000
Titan dioksid	1,1300	0,6825	1,8080	0,9750	1,1700
Indigo Carmin aluminium lakk	0,0700	0,2450	0,1120	0,3500	0,4200
Talk	0,6500	1,6625	1,0400	2,3750	2,8500
Polysorbat 80	0,1500	0,2100	0,2400	0,3000	0,3600
Renset vann (flyktig komponent)	--	--	--	--	--
Totalt	5,0000	7,0000	8,0000	10,0000	12,0000

13. Tablett ifølge krav 7, 8 eller 9, karakterisert ved et preparat valgt fra formuleringene F, G, H, I, J og K:

Formulering	F	G	H	I	J	K
Bestanddel	mg pr. tablett	mg pr. tablett	mg pr. tablett	mg pr. tablett	mg pr. tablett	mg pr. tablett
BIBW 2992 dimaleat. umalt (= BIBW 2992 base)	7,390 (5,00)	29,560 (20,0000)	147,800 (100,0000)	7,390 (5,00)	29,560 (20,0000)	147,800 (100,00)
Laktose-monohydrat	58,048	232,190	550,200	65,435	261,740	616,200
Mikrokrystallinsk cellulose	7,500	30,000	80,000	-	-	-
Crospovidon	0,750	3,000	8,000	0,750	3,000	16,000
Kolloidal vannfri silika	0,375	1,500	4,000	0,300	1,200	8,000
Magnesiumstearat	0,937	3,750	10,000	1,125	4,500	12,000
Total	75,00	300,00	800,00	75,00	300,00	800,00

formuleringene F, G og H er eventuelt belagt med et film-belegg karakterisert ved de følgende preparatene:

Belegg for Formulering	F	G	H
Bestanddel	mg pr. tablett		
Hypromellose	1,500	5,000	10,000
Polyetylenglykol 400	0,150	0,500	1,000
Titan dioksid	0,750	2,500	5,000
Talk	0,600	2,000	4,000
Renset vann (flyktig komponent)	--	--	--
Totalt	3,000	10,000	20,000

14. Fast formulering ifølge hvilket som helst av kravene 5 til 13, pakket i PVC-blærer, PVDC-blærer eller et fuktighets-motstandsdyktig pakke materiale så som aluminium folie blære pakker, alu/alu blærer, gjennomsiktig eller opak polymer blære med lomme, polypropylenrør, fargete blære materialer, rør, brune glass flasker og HDPE flasker eventuelt inneholdende et barne-resistent trekk, eventuelt omfattende et

tørkemiddel så som molekylsikt eller silikagel.

15. Fremgangsmåte for å produsere det komprimerte mellomproduktet 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6- {[4-(N,N-dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloksy)-kinazolin dimaleat (BIBW 2992 dimaleat) i form av et pulver omfattende et rulle komprimeringstrinn, kombinert med minst et sikte trinn, hvor rulle komprimeringstrinnet blir utført med

- BIBW 2992 dimaleat alene eller, eventuelt, med
- en pre-blanding av BIBW 2992 dimaleat med 0 til 1,0% av et glattemiddel i en fritt fall eller omdreieende blender for å forhindre vesentlig klebing på komprimeringsrullene.

16. Fremgangsmåte ifølge krav 15, hvor rulle komprimeringstrinnet blir utført på en rulle komprimeringsinnretning

- eventuelt med horisontalt, vertikalt eller 45° vinkel oppstilling av komprimeringsrullene,
- som kan være glatte eller formet på deres overflate; ved anvendelse av en komprimeringskraft varierende
- mellom 1 kN/cm og 20 kN/cm,
- ved en komprimeringshastighet av komprimeringsrullene på
- mellom 1 rpm og 30 rpm,
- og en avstandsbredde mellom komprimeringsrullene på
- mellom 1 mm og 10 mm.

25