



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2432456 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.04.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.12.29
(86)	European Application Nr.	10723816.4
(86)	European Filing Date	2010.05.14
(87)	The European Application's Publication Date	2012.03.28
(30)	Priority	2009.05.18, US, 216493 P 2009.06.12, US, 268438 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; 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 ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ; ME ; RS
(73)	Proprietor	Millennium Pharmaceuticals, Inc., 40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139, USA
(72)	Inventor	MITTAL, Bhavishya, 51 Grampian Way, WeymouthMA 02188, USA
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

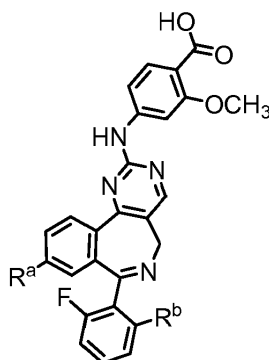
(54)	Title	SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND PROCESSES FOR THEIR PRODUCTION
(56)	References Cited:	US-A1- 2008 167 292, US-A1- 2007 104 785 FAURE A ET AL: "Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/S0939-6411(01)00184-9, vol. 52, no. 3, 1 November 2001 (2001-11-01), pages 269-277, XP004311166 ISSN: 0939-6411

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. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning omfattende trinnene:

(a-1) våtgranulering av minst én aktiv ingrediens som er en forbindelse av formel (I):



(I)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

R^a velges fra gruppen som består av C_{1-3} -alifatisk, C_{1-3} -fluoralifatisk, $-R^1$, $-T-R^1$, $-R^2$, og $-T-R^2$;

T er en C_{1-3} -alkylenkjede eventuelt substituert med fluor;

R^1 er en eventuelt substituert aryl-, heteroaryl- eller heterosyklylgruppe;

R^2 velges fra gruppen som består av halogen, $-C\equiv C-R^3$, $-CH=CH-R^3$, $-N(R^4)_2$ og $-OR^5$;

R^3 er hydrogen eller en eventuelt substituert alifatisk, aryl-, heteroaryl- eller heterosyklylgruppe;

hver R^4 uavhengig er hydrogen eller en eventuelt substituert alifatisk, aryl-, heteroaryl- eller heterosyklylgruppe; eller to R^4 på det samme nitrogenatomet, tatt sammen med nitrogenatomet danner en eventuelt substituert 5- til 6-leddet heteroaryl- eller 4- til 8-leddet heterosyklylring som i tillegg til nitrogenatomet har 0–2 ringheteroatomer valgt fra N, O og S;

R^5 er hydrogen eller en eventuelt substituert alifatisk, aryl-, heteroaryl- eller heterosyklylgruppe;

R^b velges fra gruppen som består av fluor, klor, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$ og $-OCH_2CF_3$;

og eventuelt én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser uavhengig valgt fra gruppen som består av overflateaktive midler, bindemidler og desintegreringsmidler i nærværet av et egnet løsningsmiddel for å danne en våt blanding;

(a-2) tørking av den våte blandingen fra trinn (a-1), for å danne tørkede granuler;

(a-3) oppmaling av de tørkede granulene fra trinn (a-2), for å danne oppmalte granuler;
og

(a-4) blanding av de oppmalte granulene fra trinn (a-3) med en buffer og eventuelt én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser uavhengig valgt fra gruppen som består av overflateaktive midler, bindemidler, desintegreringsmidler, smøremidler og glidemidler;

hvor et fyllstoff tilsettes under trinn (a-1), under trinn (a-4), eller under begge trinnene (a-1) og (a-4).

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori:

a) fremgangsmåten videre omfatter trinnet (b-1) som laster den resulterende blandingen fra trinn (a-4) inn i en kapsel; eller

b) smøremiddel tilsettes under trinn (a-4), og hvori fremgangsmåten videre omfatter trinnet (c-1) å tablettene den resulterende blandingen fra trinn (a-4) for å danne en tablett, eventuelt hvori fremgangsmåten videre omfatter trinnet (c-2) belegging av tabletten som er et resultat av trinn (c-1), eventuelt hvori (c-2) belegningstrinnet omfatter filmbelegging og enterisk belegging av tabletten som er et resultat av trinn (c-1).

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori våtgranuleringstrinnet innledes av trinn (a-0) tørrblanding av den minst ene aktive ingrediensen, og eventuelt én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser uavhengig valgt fra gruppen som består av overflateaktive midler, bindemidler, desintegreringsmidler og fyllstoffer.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori den aktive ingrediensen er natrium-4-{{9-klor-7-(2-fluor-6-metoksyfenyl)-5H-pyrimido[5,4-d][2]benzazepin-2-yl}amino}-2-metoksybenzoat, eller en krystallinsk form derav.

5. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori fyllstoffet velges fra gruppen som består av laktose, mikrokrySTALLinsk cellulose, mannitol, etylcellulose, sorbitol, stivelse, sukrose, kalsiumfosfat, pulverisert cellulose, silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose og isomalt, fortrinnsvis hvori fyllstoffet er mikrokrySTALLinsk cellulose.

6. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori det overflateaktive midlet i trinn (a-1) eller trinn (a-4) velges fra gruppen som består av natriumlaurylsulfat, natriumdodecylsulfat, polysorbater, poloksamerer og glyseylmonooleat, fortrinnsvis hvori det overflateaktive stoffet er natriumlaurylsulfat.

7. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori bindemidlet i trinn (a-1) eller trinn (a-4) velges fra gruppen som består av polyvinylpyrrolidon, etylcellulose, maltosenatriumalginat, hydroksypropylmetylcellulose, stearinsyre og pregelatinisert stivelse, fortrinnsvis hvor bindemidlet er polyvinylpyrrolidon.

8. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori desintegreringen av trinn (a-1) og/eller trinn (a-4) velges fra gruppen som består av kolloidalt silisiumdioksid, pulverisert cellulose, kalsiumsilikat, krysspovidon, kalsiumalginat, metylcellulose, kitosan, karboksymetylcellulose, krysskarmellosenatrium, karboksymetylstivelse, natriumalginat, natriumstivelsesglykolat, og pregelatinisert stivelse, fortrinnsvis hvori desintegreringsmidlet er krysskarmellosenatrium.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori smøremidlet velges fra gruppen som består av talkum, magnesiumstearat, natriumstearyl fumarat, glycerylbehenat, hydrogenert vegetabilsk olje, sinkstearat, kalsiumstearat, sukrorestearat, polyvinylalkohol og magnesiumlaurylsulfat, fortrinnsvis hvori smøremidlet er natriumstearyl fumarat.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori bufferen velges fra gruppen som består av natriumbikarbonat, mononatriumfosfat, dinatriumfosfat, monokaliumfosfat, dikaliumfosfat, kaliumbikarbonat, natriumkarbonat og kaliumkarbonat, fortrinnsvis hvori bufferen er natriumbikarbonat.

11. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori den farmasøytiske sammensetningen fremstilt etter trinn (a-4) omfatter ca. 1 vekt-% til ca. 60 vekt-% av aktiv ingrediens, ca. 10 vekt-% til ca. 80 vekt-% av buffer, og ca. 10 vekt-% til ca. 80 vekt-% av fyllstoff.

12. Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvori:

a) den farmasøytiske sammensetningen omfatter ca. 2 vekt-% til ca. 22 vekt-% av den aktive ingrediensen, hvori den aktive ingrediensen er natrium-4-[[9-klor-7-(2-fluor-6-metoksyfenyl)-5*H*-pyrimido[5,4-*d*][2]benzazepin-2-yl]amino]-2-metoksybenzoat eller en krystallinsk form derav; eller

b) den farmasøytiske sammensetningen omfatter ca. 10 vekt-% til ca. 60 vekt-% av bufferen, hvori bufferen er natriumbikarbonat; eller

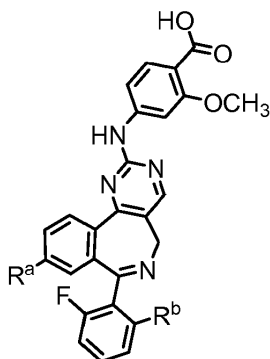
c) den farmasøytiske sammensetningen omfatter ca. 27 vekt-% til ca. 53 vekt-% av fyllstoffet, hvori fyllstoffet er mikrokrystallinsk cellulose; eller

d) den farmasøytiske sammensetningen videre omfatter fra ca. 0 vekt-% til ca. 3 vekt-% av smøremiddel, hvori smøremidlet er natriumstearylformarat.

13. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori bufferen er natriumbikarbonat og er til stede i en mengde fra ca. 20 vekt-% til ca. 40 vekt-%.

14. Farmasøytisk sammensetning, hvori den farmasøytiske sammensetningen fremstilles av fremgangsmåten ifølge krav 1, omfattende:

(a) granuler omfattende en aktiv ingrediens av formel (I):



(I)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

R^a velges fra gruppen som består av C_{1-3} -alifatisk, C_{1-3} -fluoralifatisk, $-R^1$, $-T-R^1$, $-R^2$ og $-T-R^2$;

T er en C_{1-3} -alkylenkjede eventuelt substituert med fluor;

R^1 er en eventuelt substituert aryl-, heteroaryl- eller heterosyklylgruppe;

R^2 velges fra gruppen som består av halogen, $-C\equiv C-R^3$, $-CH=CH-R^3$, $-N(R^4)_2$ og $-OR^5$;

R^3 er hydrogen eller en eventuelt substituert alifatisk, aryl-, heteroaryl- eller heterosyklylgruppe;

hver R^4 uavhengig er hydrogen eller en eventuelt substituert alifatisk, aryl-, heteroaryl- eller heterosyklylgruppe; eller to R^4 på det samme nitrogenatomet, tatt sammen med nitrogenatomet danner en eventuelt substituert 5- til 6-leddet heteroaryl- eller 4- til 8-leddet heterosyklylring som i tillegg til nitrogenatomet har 0–2 ringheteroatomer valgt fra N, O og S;

R^5 er hydrogen eller en eventuelt substituert alifatisk aryl-, heteroaryl- eller heterosyklylgruppe;

R^b velges fra gruppen som består av fluor, klor, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$ og $-OCH_2CF_3$;

og eventuelt én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser uavhengig valgt fra gruppen som består av overflateaktive midler, bindemidler og desintegreringsmidler; og

(b) en ekstragranulær komponent omfattende en buffer og eventuelt én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser uavhengig valgt fra gruppen som består av overflateaktive midler, bindemidler, desintegreringsmidler, smøremidler og glidemidler; hvori sammensetningen videre omfatter et fyllstoff i granulene, inne i den ekstragranulære komponenten, eller i begge granulene og den ekstragranulære komponenten.

15. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 14, hvori den aktive ingrediensen er natrium-4-[[9-klor-7-(2-fluor-6-metoksyfenyl)-5*H*-pyrimido[5,4-*d*][2]benzazepin-2-yl]amino}-2-metoksybenzoat, eller en krystallinsk form derav.

16. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 14, omfattende ca. 1 vekt-% til ca. 60 vekt-% av aktiv ingrediens, ca. 10 vekt-% til ca. 80 vekt-% av buffer, og ca. 10 vekt-% til ca. 80 vekt-% av fyllstoff, eventuelt hvori:

bufferen velges fra gruppen som består av natriumbikarbonat, mononatriumfosfat, dinatriumfosfat, monokaliumfosfat, dikaliumfosfat, kaliumbikarbonat, natriumkarbonat og kaliumkarbonat, fortrinnsvis hvori bufferen er natriumbikarbonat; og/eller fyllstoffet velges fra gruppen som består av laktose, mikrokrystallinsk cellulose, mannitol, etylcellulose, sorbitol, stivelse, sukrose, kalsiumfosfat, pulverisert cellulose, silisifisert mikrokrystallinsk cellulose og isomalt, fyllstoffet er fortrinnsvis mikrokrystallinsk cellulose.

17. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 15, omfattende:

- a) ca. 2 vekt-% til ca. 22 vekt-% av den aktive ingrediensen, hvori den aktive ingrediensen er natrium-4- $\{[9\text{-klor-7-(2\text{-fluor-6-metoksyfenyl})-5H-pyrimido}[5,4\text{-d}][2]\text{benzazepin-2-yl}]\text{amino}\}$ -2-metoksybenzoat eller en krystallinsk form derav; eller
- b) ca. 10 vekt-% til ca. 60 vekt-% av bufferen, hvori bufferen er natriumbikarbonat; eller
- c) ca. 27 vekt-% til ca. 53 vekt-% av fyllstoffet, hvori fyllstoffet er mikrokrystallinsk cellulose; eller
- d) fra ca. 0 vekt-% til ca. 3 vekt-% av smøremiddel, hvori smøremidlet er natriumstearyl fumarat.

18. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 14, hvori bufferen er natriumbikarbonat og er til stede i en mengde fra ca. 20 vekt-% til ca. 40 vekt-%.

19. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 14, omfattende ca. 1 vekt-% til ca. 60 vekt-% av natrium-4- $\{[9\text{-klor-7-(2\text{-fluor-6-metoksyfenyl})-5H-pyrimido}[5,4\text{-d}][2]\text{benzazepin-2-yl}]\text{amino}\}$ -2-metoksybenzoat, eller en krystallinsk form derav, ca. 10 vekt-% til ca. 80 vekt-% av natriumbikarbonat, ca. 10 vekt-% til ca. 80 vekt-% av mikrokrystallinsk cellulose, ca. 0 vekt-% til ca. 5 vekt-% av natriumstearyl fumarat, ca. 0 vekt-% til ca. 5 vekt-% av natriumlaurylsulfat, ca. 0 vekt-% til ca. 20 vekt-% av polyvinylpyrrolidon, og ca. 0 vekt-% til ca. 20 vekt-% av krysskarmellosenatrium.

20. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 14, omfattende ca. 13,6 vekt-% av natrium-4- $\{[9\text{-klor-7-(2\text{-fluor-6-metoksyfenyl})-5H-pyrimido}[5,4\text{-d}][2]\text{benzazepin-2-yl}\}$ amino}-2-metoksybenzoat, eller en krystallinsk form derav, ca. 30,0 vekt-% av natriumbikarbonat, og ca. 40,4 vekt-% av mikrokrySTALLinsk cellulose, ca. 1,0 vekt-% av natriumstearyl fumarat, ca. 2,0 vekt-% av natriumlaurylsulfat, ca. 5,0 vekt-% av polyvinylpyrrolidon, og ca. 8,0 vekt-% av krysskarmellosenatrium.

21. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 20, hvori den farmasøytiske sammensetningen er en fast oral farmasøytisk doseringsform.

22. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 14–21 for anvendelse i behandlingen av kreft.

23. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 22, hvori kreften er kolorektal kreft, eggstokkreft, brystkreft, magekreft, prostatakreft og kreft i bukspyttkjertelen.