



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3246021 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.03.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.11.13
(86)	European Application Nr.	17175864.2
(86)	European Filing Date	2011.02.24
(87)	The European Application's Publication Date	2017.11.22
(30)	Priority	2010.02.25, US, 308056 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 ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(62)	Divided application	EP3017811, 2011.02.24
(73)	Proprietor	Bristol-Myers Squibb Holdings Ireland Unlimited Company, Hinterbergstrasse 16, 6312 Steinhäusen, Sveits Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA
(72)	Inventor	PATEL, Jatin, c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, Princeton, NJ New Jersey 08543, USA FROST, Charles, c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, Princeton, NJ New Jersey 08543, USA JIA, Jingpin, c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, Princeton, NJ New Jersey 08543, USA VEMA-VARAPU, Chandra, c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, Princeton, NJ New Jersey 08543, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	APIXABAN FORMULATIONS
------	-------	------------------------------

(56)	References Cited:	WO-A2-2011/106478 WO-A1-2008/031782 US-A1- 2006 160 841 WO-A1-2010/147978
------	----------------------	--

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.** Tablett omfattende opptil 5 mg krystallinske apiksabanpartikler som har en D_{90} mindre enn 89 μm , som målt ved laserlysspredning, og et farmasøytisk akseptabelt
- 5 fortynningsmiddel eller bærer, hvori formuleringen viser oppløsningsegenskaper slik at en mengde av legemidlet ekvivalent med minst 77 % løses opp i løpet av 30 minutter, hvori oppløsningstesten utføres i et vandig medium bufret til et pH-område fra 1 til 7,4 og kontrolleres ved 37 °C.
- 10 **2.** Tablett som definert i krav 1, hvori
- (a) resultatet opprettes som et gjennomsnitt av 6 tabletter; og/eller
- (b) oppløsningstesten utføres i 900 ml oppløsningsmedium som inneholder 0,05 M natriumfosfat ved pH 6,8 med 0,05 % SDS ved 37 °C ved hjelp av USP-apparat 2 (skovler) ved en rotasjonshastighet på 75 o/min, og prøvene analyseres for apiksaban
- 15 ved HPLC ved 280 nm.
- 3.** Tablett som definert i krav 1 eller 2, hvori sammensetningen omfatter form N-1 av apiksaban.
- 20 **4.** Tablett som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori apiksabanet er i form av krystallinske partikler som har en D_{90} mindre enn 50 μm , en D_{90} mindre enn 30 μm eller en D_{90} mindre enn 25 μm som målt ved laserlysspredning.
- 5.** Tablett som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori apiksabanet er i
- 25 form av krystallinske partikler som har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse mindre enn 89 μm , som målt ved laserlysspredning.
- 6.** Tablet for anvendelse i behandling av en tromboembolisk lidelse, hvori tablett er en tablett som definert i ett av kravene 1 til 5.
- 30 **7.** Tablett for anvendelse i behandling av en tromboembolisk lidelse som definert i krav 6, hvori tablett administreres oralt to ganger om dagen.
- 8.** Fremgangsmåte for fremstilling av apiksabantabletter, hvori hver tablett har en
- 35 sammensetning omfattende opptil 5 mg krystallinske apiksabanpartikler og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer, omfattende trinnene:
- (1) blande råmaterialene som kreves før granulering;

- (2) granulere råmaterialene fra trinn (1) ved hjelp av en tørrgranuleringsprosess, hvori apiksabanpartiklene har en D_{90} på mindre enn 89 μm , som målt ved laserlysspredning;
- (3) blande de dimensjonerte granulene fra trinn (2) med ekstragranulære råmaterialer;
- (4) komprimere blandingen fra trinn (3) til tabletter; og
- 5 (5) filmbelegge tablettene fra trinn (4),
- hvor formuleringen viser oppløsningsegenskaper slik at en mengde av legemidlet ekvivalent med minst 77 % løses opp i løpet av 30 minutter, hvori oppløsningstesten utføres i et vandig medium bufret til et pH-område fra 1 til 7,4 og kontrolleres ved 37 °C.
- 10 **9.** Fremgangsmåte for fremstilling av apiksabantabletter som definert i krav 8, hvori oppløsningsegenskapene opprettes som et gjennomsnitt på 6 tabletter.
- 10.** Fremgangsmåte for fremstilling av apiksabantabletter som definert i krav 8 eller 9, omfattende trinnene:
- 15 (1) blande råmaterialene, med apiksaban med kontrollert partikkelstørrelse;
- (2) inkludere intragranulære deler av bindemiddel, desintegrasjonsmiddel og andre fyllstoffer i blandingen fra trinn (1);
- (3) granulere materialene fra trinn (2) ved hjelp av en tørrgranuleringsprosess, omfattende:
- 20 (a) avklumpe det intragranulære smøremidlet ved hjelp av en egnet sil eller mølle;
- (b) tilsette smøremidlet til blandingen fra trinn (2) og blande;
- (c) komprimere den smurte blandingen til bånd med tetthet i området på 1,1 til 1,2 g/cm^3 og dimensjonere de komprimerte båndene ved hjelp av en valsekomprimerer;
- (4) blande de dimensjonerte granulene fra trinn (3) og det ekstragranulære
- 25 desintegreringsmidlet i en hensiktsmessig blender;
- (5) avklumpe det ekstragranulære smøremidlet ved hjelp av en hensiktsmessig sil/mølle og blande med granuler fra trinn (4);
- (6) komprimere blandingen fra trinn (5) til tabletter;
- (7) filmbelegge tablettene fra trinn (6).