



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3251660 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

(21) Translation Published 2020.01.20

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2019.10.16

(86) European Application Nr. 17175788.3

(86) European Filing Date 2011.02.24

(87) The European Application's Publication Date 2017.12.06

(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 Steinhausen, 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: US-A1- 2006 160 841
WO-A1-2010/147978
WO-A1-2008/031782

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.** Tablett omfattende en sammensetning omfattende opptil 5 mg krystallinske apiksabanpartikler som har en D_{90} mindre enn 50 μm , målt ved laserlysspredning og videre omfattende et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer hvori sammensetningen fremstilles ved å anvende en tørrgranuleringsprosess.
- 10 **2.** Tablett som definert i krav 1, hvori sammensetningen omfatter form N-1 av apiksaban.
- 3.** Tablett som definert i krav 1 eller 2, hvori partiklene har en D_{90} mindre enn 30 μm eller en D_{90} mindre enn 25 μm , målt ved laserlysspredning.
- 15 **4.** Tablett som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori mengden av apiksaban inneholdt i tablett er:
(a) mellom 2,5 og 5 mg; eller
(b) 2,5 mg eller 5 mg.
- 20 **5.** Tablett som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori formuleringen oppviser oppløsningsegenskaper slik at en mengde av legemiddelekvivalenten til minst 77 % oppløses innen 30 minutter, hvori oppløsningstesten utføres i et vandig medium bufret til et pH-område fra 1 til 7,4 og kontrolleres ved 37 °C.
- 25 **6.** Tablett som definert i krav 5, hvori
(a) resultatet opprettes som et gjennomsnitt på 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 anvendelse av USP-apparat 2 (skovler) ved en rotasjonshastighet på 75 o/min, og prøvene analyseres for apiksaban ved HPLC ved 280 nm.
- 30 **7.** Tablett som definert i ett av kravene 1 til 6 for anvendelse i behandling av en tromboembolisk lidelse.
- 35 **8.** Fremgangsmåte for fremstilling av apiksabantabletter, hvori hver tablett har en sammensetning omfattende opptil 5 mg krystallinske apiksabanpartikler og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer, omfattende trinnene:
(1) å blande råmaterialene som kreves før granulering;

(2) å granulere råmaterialene fra trinn (1) ved anvendelse av en tørrgranuleringsprosess, hvori apiksabanpartiklene har en D_{90} på mindre enn 50 μm , som målt ved laserlysspredning;

(3) å blande de dimensjonerte granulene fra trinn (2) med ekstragranulære råmaterialer;

5 (4) å komprimere blandingen fra trinn (3) til tabletter; og

(5) å filmebelegge tablettene fra trinn (4).

9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvori formuleringen viser oppløsningsegenskaper slik at en mengde av legemiddel ekvivalent med minst 77 % oppløses i løpet av 30 minutter, hvori oppløsningstesten utføres i et vandig medium som bufres til et pH-område fra 1 til 7,4 og kontrolleres ved 37 °C.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori

(a) resultatet opprettes som et gjennomsnitt av 6 tabletter; og/eller

15 (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 anvendelse av USP-apparat 2 (skovler) ved en rotasjonshastighet på 75 o/min, og prøvene analyseres for apiksaban ved HPLC ved 280 nm.

20 **11.** Fremgangsmåte for fremstilling av apiksabantabletter som definert i krav 8, omfattende trinnene:

(1) å blande råmaterialene, med apiksaban med kontrollert partikkelstørrelse;

(2) å inkludere intragranulære deler av bindemiddel, desintegreringsmiddel og andre fyllstoffer i blandingen fra trinn (1);

25 (3) å granulere materialene fra trinn (2) ved anvendelse av en tørrgranuleringsprosess, omfattende:

(a) å avklumpe det intragranulære smøremidlet ved anvendelse av en egnet sil eller mølle;

(b) å tilsette smøremidlet til blandingen fra trinn (2) og blande;

30 (c) å komprimere den smurte blandingen til bånd med tetthet i området på 1,1 til 1,2 g/cm^3 og dimensjonere de komprimerte båndene med en valsekomprimerer;

(4) å blande de dimensjonerte granulene fra trinn (3) og det ekstragranulære desintegreringsmidlet i en hensiktsmessig blender;

(5) å avklumpe det ekstragranulære smøremidlet ved anvendelse av en hensiktsmessig sil/mølle og blande med granuler fra trinn (4);

(6) å komprimere blandingen fra trinn (5) til tabletter;

(7) å filmebelegge tablettene fra trinn (6).