



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3257500 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.	17178613.0
(86)	European Filing Date	2011.02.24
(87)	The European Application's Publication Date	2017.12.20
(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-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. Sammensetning for tabletter omfattende krystallinske apiksabanpartikler som har en
gjennomsnittlig partikkelstørrelse mindre enn 89 μm og en D_{90} mindre enn 89 μm målt
5 ved laserlysspredning, hvori sammensetningen omfatter opptil 5 mg apiksaban, et
farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer og et overflateaktivt middel,
hvori det overflateaktive midlet er til stede i en konsentrasjon på 0,25 til 2 vekt-% og
tjener som et fuktingshjelpemiddel for apiksabanlegemiddelstoff, hvori sammensetningen
10 kan oppnås av en prosess omfattende en luft-strålefreseprosess for å redusere
apiksabanpartikkelstørrelse til ønsket størrelse og tørrgranulering.
2. Sammensetning som definert i krav 1, hvori mengden apiksaban i tablettene er 2,5
eller 5 mg eller mellom 2,5 og 5 mg.
- 15 3. Sammensetning som definert i krav 1 eller 2, omfattende krystallinske
apiksabanpartikler som har en D_{90} mindre enn 85 μm , krystallinske apiksabanpartikler
som har en D_{90} mindre enn 50 μm , krystallinske apiksabanpartikler som har en D_{90}
mindre enn 30 μm , eller krystallinske apiksabanpartikler som har en D_{90} mindre enn
25 μm målt ved laserlysspredning.
20
4. Sammensetning som definert i et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori
sammensetningen omfatter form N-1 av apiksaban.
5. Sammensetning som definert i et hvilket som helst av kravene 1-4, omfattende 1 til 2
25 vekt-% av det overflateaktive midlet.
6. Sammensetning som definert i et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori
sammensetningen er en tablett som viser oppløsningsegenskaper slik at en mengde av
legemidlet som tilsvarer minst 77 % løses opp i løpet av 30 minutter, hvori
30 oppløsningstesten utføres i en vandig medium bufret til et pH-område fra 1 til 7,4 og
kontrollert ved 37 °C.
7. Sammensetning som definert i krav 6, hvori
(a) resultatet opprettes som et gjennomsnitt på 6 tabletter; og/eller
35 (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.

8. Sammensetning som definert i et hvilket som helst av kravene 1-6, hvori det overflateaktive midlet er natriumlaurylsulfat, natriumstearat, polysorbat 80 eller poloksamerer.

9. Sammensetning som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori sammensetningen kan oppnås av en fremgangsmåte omfattende trinnene:

(1) blande råmaterialene som kreves før granulering;

(2) granulere råmaterialene fra trinn (1) ved anvendelse av en tørrgranuleringsprosess;

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

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

(5) filmbelegge tablettene fra trinn (4).

10. Sammensetning som definert i et hvilket som helst av kravene 1-9 for anvendelse i behandling av en tromboembolisk lidelse.

11. Fremgangsmåte for fremstilling av apiksabantabletter som har en sammensetning omfattende krystallinske apiksabanpartikler som har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse mindre enn 89 µm og en D₉₀ mindre enn 89 µm som målt ved laserlysspredning, hvori sammensetningen omfatter opptil 5 mg apiksaban, et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer og et overflateaktivt middel, hvori det overflateaktive midlet er til stede i en konsentrasjon på 0,25 til 2 vekt-% og tjener som et fuktingshjelpemiddel for apiksabanlegemiddelstoff, hvori prosessen omfatter trinnene:

(1) luftstrålefresing for å redusere apiksabanpartikkelstørrelse til ønsket størrelse;

(2) blande råmaterialer før granulering;

(3) granulere råmaterialene fra trinn (2) ved anvendelse av en tørrgranuleringsprosess;

(4) blande granulene oppnådd i trinn (3) med ekstragranulære råmaterialer;

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

(6) filmbelegge tablettene fra trinn (5).

12. Fremgangsmåte for fremstilling av apiksabantabletter ifølge krav 11, hvori fremgangsmåten omfatter trinnene:

(1) luftstrålefresing for å redusere apiksabanpartikkelstørrelse til ønsket størrelse;

(2) blande råmaterialer med apiksaban med kontrollert partikkelstørrelse for å danne en blanding;

(3) tilsette intragranulære deler av et bindemiddel, et desintegreringsmiddel og minst ett fyllstoff til blandingen fra trinn (2) for å danne en blanding;

(4) granulere materialene fra trinn (3) ved anvendelse av en tørrgranuleringsprosess, hvori tørrgranuleringsprosessen omfatter:
avklumpe et intragranulært smøremiddel ved hjelp av en sil eller mølle;
tilsette det intragranulære smøremidlet til blandingen fra trinn (3) og blande for å danne
5 en smurt blanding;
komprimere den smurte blandingen til bånd av tetthet i et område på 1,1 til 1.2 g/cm³
og
dimensjonere de komprimerte båndene ved hjelp av en rullekomprimator, og
(5) blande granulene oppnådd i trinn (4) og et ekstragranulært desintegreringsmiddel i
10 en blender;
(6) avklumpe et ekstragranulært smøremiddel ved hjelp av en sil eller mølle og blande
med granulene fra trinn (5);
(7) komprimere blandingen fra trinn (6) til tabletter; og
(8) filmbelegge tablettene fra trinn (7).

15 **13.** Fremgangsmåte for fremstilling av apiksabantabletter som definert i krav 11 eller 12, hvori mengden apiksaban i tablettene er 2,5 eller 5 mg eller mellom 2,5 og 5 mg.

20 **14.** Fremgangsmåte for fremstilling av apiksabantabletter som definert i ett av kravene 11 til 13, hvori tablettene viser oppløsningsegenskaper slik at en mengde av legemidlet som tilsvarer minst 77 % oppløses i løpet av 30 minutter, hvori oppløsningstesten utføres i et vandig medium bufret til et pH-område 1 til 7,4 og kontrollert ved 37 °C.

25 **15.** Fremgangsmåte for fremstilling av apiksabantabletter som definert i krav 14, 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.