



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4233847 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/14 (2017.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61P 5/24 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.09.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.07.10
(86)	European Application Nr.	23172275.2
(86)	European Filing Date	2016.02.25
(87)	The European Application's Publication Date	2023.08.30
(30)	Priority	2015.02.26, JP, 2015037462
(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	EP3263110, 2016.02.25
(73)	Proprietor	Takeda Pharmaceutical Company Limited, 1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan
(72)	Inventor	YAMANE Ikuro, Osaka-shi, 532-0024, Japan NOMURA Yukihiro, Osaka-shi, 532-0024, Japan NISHIMOTO Yutaka, Osaka-shi, 532-0024, Japan HOSHINA Wataru, Osaka-shi, 532-0024, Japan
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54)	Title	A TABLET COMPRISING A METHOXYUREA DERIVATIVE AND MANNITOL PARTICLES
(56)	References Cited:	US-A1- 2014 199 236 EP-A1- 2 329 823

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:

(i) ikke mindre enn 25 masse-% av N-(4-(1-(2,6-difluorbenzyl)-5-((dimetylamino)metyl)-3-(6-metoksy-3-pyridaziny)-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydro-tieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)fenyl)-N'-metoksyurea eller et salt derav; og

(ii) D-mannitolpartikler som har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på 60 – 500 µm.

2. Tabletten ifølge krav 1, hvori D-mannitolpartiklene har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på 60 – 250 µm.

3. Tabletten ifølge krav 2, hvori D-mannitolpartiklene har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på 70 – 200 µm.

4. Tabletten ifølge krav 3, hvori D-mannitolpartiklene har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på 75 – 150 µm.

5. Tabletten ifølge krav 4, hvori D-mannitolpartiklene har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på 80 – 150 µm.

6. Tabletten ifølge et hvilket som helst foregående krav, omfattende ikke mindre enn 35 masse-% av N-(4-(1-(2,6-difluorbenzyl)-5-((dimetylamino)metyl)-3-(6-metoksy-3-pyridaziny)-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydro-tieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)fenyl)-N'-metoksyurea eller et salt derav.

7. Tabletten ifølge krav 6, omfattende ikke mindre enn 40 masse-% av N-(4-(1-(2,6-difluorbenzyl)-5-((dimetylamino)metyl)-3-(6-metoksy-3-pyridaziny)-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydro-tieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)fenyl)-N'-metoksyurea eller et salt derav.

8. Tabletten ifølge et hvilket som helst foregående krav, omfattende ikke mer enn 80 masse-% av N-(4-(1-(2,6-difluorbenzyl)-5-((dimetylamino)metyl)-3-(6-metoksy-3-pyridaziny)-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydro-tieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)fenyl)-N'-metoksyurea eller et salt derav.

9. Tabletten ifølge krav 8, omfattende ikke mer enn 75 masse-% av N-(4-(1-(2,6-difluorbenzyl)-5-((dimetylamino)metyl)-3-(6-metoksy-3-pyridaziny)-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydro-tieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)fenyl)-N'-metoksyurea eller et salt derav.

10. Tabletten ifølge et hvilket som helst foregående krav, videre omfattende 0,5 – 20 masse-% av et bindemiddel, hvori bindemidlet fortrinnsvis er hydroksypropylcellulose.

11. Tabletten ifølge et hvilket som helst foregående krav, videre omfattende 1 – 20 masse-% av et desintegreringsmiddel, hvori desintegreringsmidlet fortrinnsvis er krysskarmellosenatrium eller natriumstivelsesglykolat.

12. Tabletten ifølge et hvilket som helst foregående krav, videre omfattende 0,1 – 5 masse-% av et smøremiddel, hvori smøremidlet fortrinnsvis er magnesiumstearat.

13. Tabletten ifølge et hvilket som helst foregående krav, omfattende:

a) 40 mg av N-(4-(1-(2,6-difluorbenzyl)-5-((dimetylamino)metyl)-3-(6-metoksy-3-pyridaziny)-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydrotieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)fenyl)-N'-metoksyurea, 51 mg av D-mannitolpartikler, 5 mg av natriumstivelsesglykolat, 3 mg av hydroksypropylcellulose og 1 mg av magnesiumstearat;

b) 80 mg av N-(4-(1-(2,6-difluorbenzyl)-5-((dimetylamino)metyl)-3-(6-metoksy-3-pyridaziny)-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydrotieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)fenyl)-N'-metoksyurea, 102 mg av D-mannitolpartikler, 10 mg av natriumstivelsesglykolat, 6 mg av hydroksypropylcellulose og 2 mg av magnesiumstearat; eller

c) 120 mg av N-(4-(1-(2,6-difluorbenzyl)-5-((dimetylamino)metyl)-3-(6-metoksy-3-pyridaziny)-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydrotieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)fenyl)-N'-metoksyurea, 153 mg av D-mannitolpartikler, 15 mg av natriumstivelsesglykolat, 9 mg av hydroksypropylcellulose og 3 mg av magnesiumstearat.

14. Tabletten ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori tabletten er filmdrasjert, eventuelt hvori filmbelegget omfatter en beleggsbase og et beleggsadditiv.

15. Tabletten ifølge krav 14, hvori beleggsbasen velges fra hydroksypropylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksyetylcellulose og metylhydroksyetylcellulose.

16. Tabletten ifølge krav 14 eller 15, hvori beleggsadditivet velges fra lysskjermende midler, fluidiseringsmidler, fargestoffer, myknere og organiske syrer.

17. Tabletten ifølge krav 16, hvori lysskjermingsmidlet er titanoksid.

18. Tabletten ifølge krav 16 eller 17, hvori fargestoffet velges fra rødt jern (III) oksid og gult jern (III) oksid.

19. Fremgangsmåte for stabilisering av N-(4-(1-(2,6-difluorbenzyl)-5-
((dimetylamino)metyl)-3-(6-metoksy-3-pyridaziny)-2,4-diokso-1,2,3,4-
tetrahydrotieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)fenyl)-N'-metoksyurea eller et salt derav i en tablett,
5 omfattende tilsetning av:

- (i) ikke mindre enn 25 masse-% av N-(4-(1-(2,6-difluorbenzyl)-5-((dimetylamino)metyl)-
3-(6-metoksy-3-pyridaziny)-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydrotieno[2,3-d]pyrimidin-6-
yl)fenyl)-N'-metoksyurea eller et salt derav; og
- (ii) D-mannitolpartikler som har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på 60 – 500 µm.

10

20. Fremgangsmåte for å lage tablettene ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 18,
fremgangsmåten omfattende:

1) å blande N-(4-(1-(2,6-difluorbenzyl)-5-((dimetylamino)metyl)-3-(6-metoksy-3-
pyridaziny)-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydrotieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)fenyl)-N'-

15 metoksyurea eller et salt derav med D-mannitolpartikler som har en gjennomsnittlig
partikkelstørrelse på 60 – 500 µm og eventuelt et desintegreringsmiddel;

2) å granulere blandingen fra trinn 1) mens man sprayer en løsning oppnådd ved å oppløse
eller dispergere et bindemiddel i et løsningsmiddel eller dispergerende medium;

20 3) å tørke og eventuelt sikte en blanding av trinn 2) for å gi et granulert pulver eller et
siktet pulver;

4) eventuelt tilsette et smøremiddel til det granulerte pulveret eller det siktede pulveret
fra trinn 3) og å blande;

5) å tablettene for å gi en kjernetablett; og

25 6) eventuelt spraye en filmbeleggløsning på kjernetabletten i trinn 5) for å gi en
filmdrasjert tablett.