



Organización y
Digitalización CSA Ltd



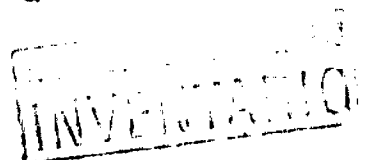
CSA836180

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-67826

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO **GRANULACIÓN EN HÚMEDO
QUE UTILIZA UN AGENTE
SECUESTRANTE DE AGUA**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE **RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.**

DOMICILIO **SOUTH SAN FRANCISCO, CA, USA**

74. APODERADO **CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ**

22. BOGOTÁ, D.C., **04 de JUNIO de 2010**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-067826-00000-0000

Fecha: 2010-06-04 14:34:30 Dep. 2020 DIR. NUEVASOR
Tra. 11 PATENTE/II Eje. 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 98

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1. SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2.

SOLICITANTE
(71)

Nombre:

RIGEL PHARMACEUTICALS, INC

Dirección:

1180 Veterans Boulevard, South San Francisco,
California 94080,

Nacionalidad o Domicilio:

South San Francisco, California 94080, USA

Lugar de Constitución:

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.:



NIT:



C.E.:



Otro:



Cual:

Número:

3.

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS ORLANDO MAYA
RODRIGUEZ

Dirección: Cr. 13 A No 28-38, Mz 2
Bufete 230. Parque Central Bavaria

Teléfono: 3419841 Fax: 3368592

E-mail: pct@tmtamayo.net

IDENTIFICACION

C.C.:



NIT:



C.E.:



Otro:



Cual:

Número: 17.117.818 TP: 17.402

4.

INVENTOR(ES)
(72)

Nombres: 1.- Thomas SUN.
2.- Ray LO.

Dirección: 1.- 4378 Othello Drive, Fremont, California 94555, USA
2.- 15187 Discovery Road, San Leandro, California 94579, USA

Nacionalidad o Domicilio: 1.- Nacionalidad: US.
2.- Nacionalidad: US.

5. PCT (86)

Solicitud internacional No. PCT/US2008/082618

Fecha: 06/11/2008

Publicación internacional No. WO 2009/061909 A2

Fecha: 14/05/2009

6. Título (54)

GRANULACIÓN EN HÚMEDO QUE UTILIZA UN AGENTE SECUESTRANTE DE AGUA

7. Clasificación Internacional (51)

8. Prioridad

Si



No



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

07/11/2007

(31) Número de Solicitud

60/986,237

9. Comprobante de pago No.

10-45,504

Fecha

JUNIO 03 DE 2010 Solicitud

Comprobante de pago No.

10-45,506

Fecha

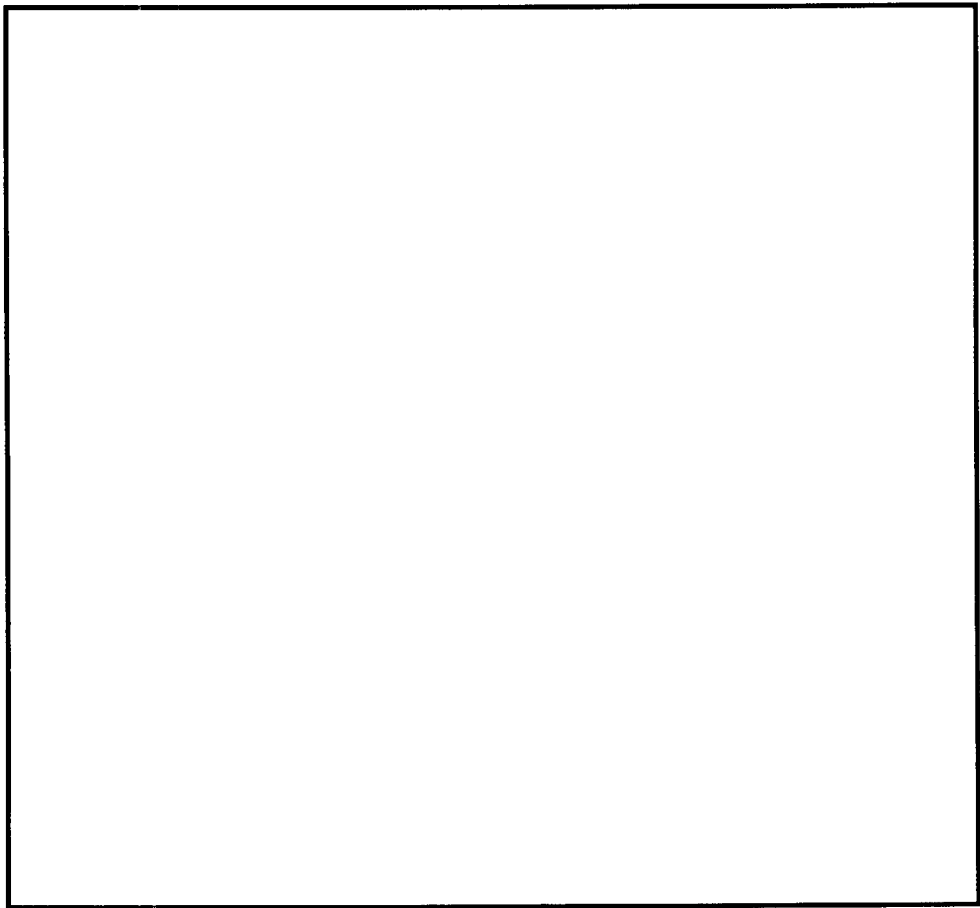
JUNIO 03 DE 2010 Reivindicaciones Adicionales

10.

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ OTROS: Recibos de pago excedentes de 10 Reivindicaciones

11. FIGURA CARACTERISTICA



12. Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

FIRMA:

C.C. 17.117.818 TP 17.402

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 45,504
FECHA : JUNIO 3 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-067826- -00000-0000

Fecha: 2010-06-04 14:34:36 Dep. 2020 DIR. NUEVASOR.
Tra. 11 PATENTE/II Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 96

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Mr. PAGO
CARLOS TAMAYO Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	329482304	03/06/2010	1,030,500.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN
			554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-067826- -00000-0000

Fecha: 2010-06-04 14:34:36 Dep. 2010 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 96

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 45,506
FECHA : JUNIO 3 DE 2010

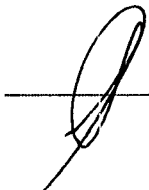
**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CARLOS TAMAYO Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	329482304	03/06/2010	1,030,500.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
13	50005-01-01	SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL
			TOTAL : \$ 338,000.00

SON: TRESCIENTOS TREINTA Y OCHO MIL PESOS

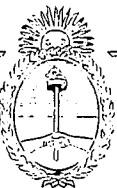
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CECERA - LEY 404 GCER
LEGALIZACION
100504 195542



11:43:09
04/05/2010



N 012130707

FOLIO 697.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NUMERO TRESCIENTOS CIN-

CUENTA Y DOS.- En la Ciudad de Buenos Aires, Capital de la República Argentina,

a veintiocho de abril de dos mil diez, ante mi, Escribano Autorizante, COMPARECE

don **Daniel GOYTIA**, argentino, mayor de edad, casado, Libreta de Enrolamiento

número 4.526.965, domiciliado en Bartolomé Mitre 226, 4º piso, de esta Ciudad.- El

compareciente es persona de mi conocimiento, doy fe, así como que DICE: I.- Que

por escritura de fecha 15 de mayo de 2007, pasada ante mí al folio 1.061 del Proto-

colo de este Registro, al que me remito, doy fe, se protocolizó un **Poder** otorgado

por **Rigel Pharmaceuticals, Inc.**, con domicilio en 1180 Veterans Blvd., South San

Francisco, CA 94080, EE.UU., a su favor, el que transcripto en sus partes pertinen-

tes DICE: " ... **Poder** - El abajo firmante - (1) - **Rigel Pharmaceuticals, Inc.** - domi-

ciliado en - (2) - 1180 Veterana Blvd., South San Francisco, CA 94080, EE.UU., por

el presente otorga a **DANIEL GOYTIA** domiciliado en Buenos Aires, Argentina, po-

der amplio y suficiente para recabar de las autoridades nacionales que corresponda,

sean estas administrativas y/o judiciales, la obtención de "**Patentes, Marcas, Mo-**

delos, Diseños y sus renovaciones" y realizar todos los trámites conducentes

para proteger los derechos de la mandante, a cuyo efecto, los faculta para efectuar

ante dichas autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales todos los trámites

necesarios a los objetos indicados; presentar solicitudes, alegatos, oposiciones,

protestas, apelaciones y demandas; desistir, arreglar y transigir; aceptar cesiones y

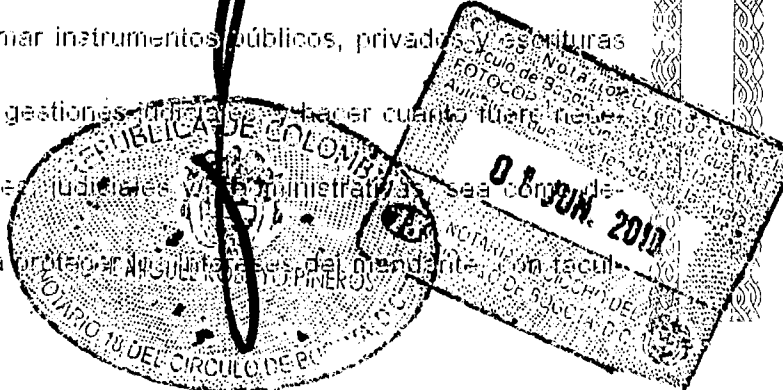
transferencias; solicitar testimonios; recibir documentos y otros valores; justificar

explotaciones; cobrar y percibir; firmar instrumentos públicos, privados y escrituras

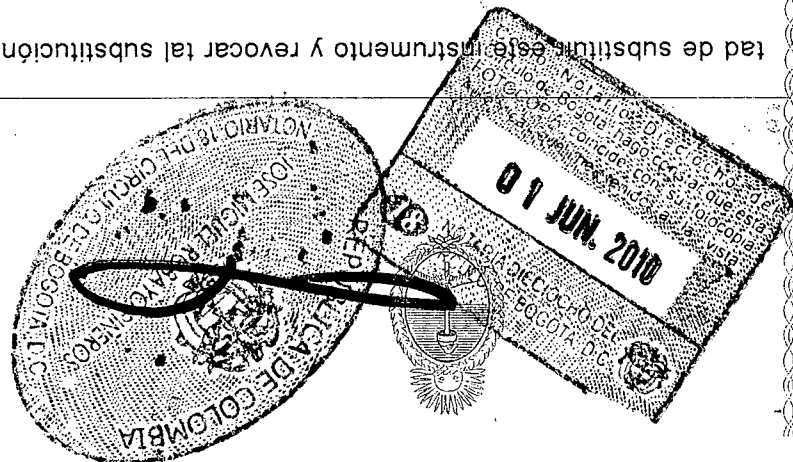
públicas; para renunciar o no a las gestiones judiciales y administrativas, sea como

mandante o como demandado, para proteger los intereses del mandante, con facul-

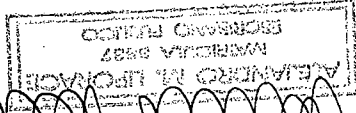
dad para subrogarse en los derechos del mandante, con facultad de subrogación.



N 012130707



lad de substituir este instrumento y revocar tal substitución. Se deja constancia que las facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuencia del objeto del presente poder y ya sea ello en razón de la legislación vigente y/o de legislación que en el futuro se promulgue. Este documento tendrá vigencia a partir del 7 de marzo de 2007 ... "- Lo transcripto es copia fiel, doy fe de las partes pertinentes del mandato blacionado. II.- Continúa diciendo el compareciente que viene por la presente a SUSTITUIR el citado mandato, reservándose para sí las facultades, a favor de "CARLOS TAMAYO & ASOCIADOS" y/o Carlos Orlando Maya Rodríguez y/o Luis Fernando Pinzon Galindo y/o Gustavo Calderon Rosero, con domicilio en Carrera 13A Nº 28-38, Buffette 245, Manzana 02, Parque Central Bavaria, Bogotá, COLOMBIA, para actuar en dicho país con todas y cada una de las facultades enumeradas precedentemente. - LEIDA y ratificada, así lo expreso, otorgó, aceptó y firmó, por ante mí, doy fe. - "SIGUE UNA FIRMA" - Esta mi sello. - Ante mí: ALEJAN- DRO M. LIPORACE. - CONCUERDA con su matriz que pasó ante mí, al folio 697 del Protocolo del Registro 1331 a mi cargo. - PARA LOS APODERADOS expido esta PRIMERA COPIA en UNA FOJA de Actuación Notarial número N 012130707 que sello y firmo en el mismo lugar y fecha de su otorgamiento, doy fe. -



[Handwritten signature of Alejandro M. Liporace]



EL C
Argen
y sel
obra
el No
el cont





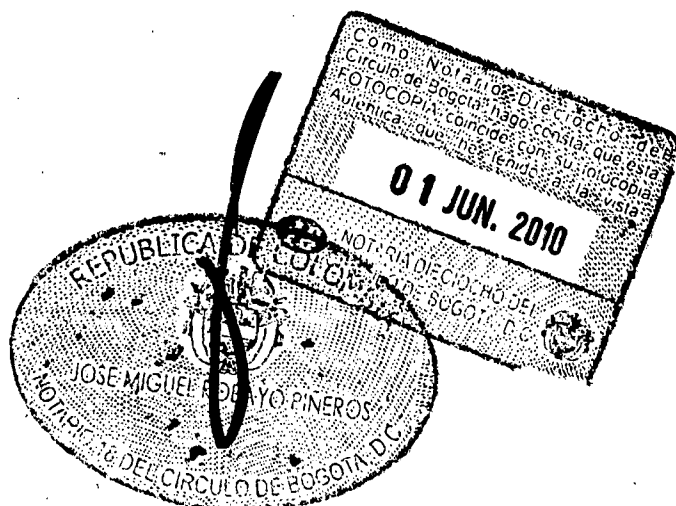
L 009436284

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley orgánica vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano ALEJANDRO MARIA LIPORACE obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 100504195542/B. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Martes 4 de Mayo de 2010.

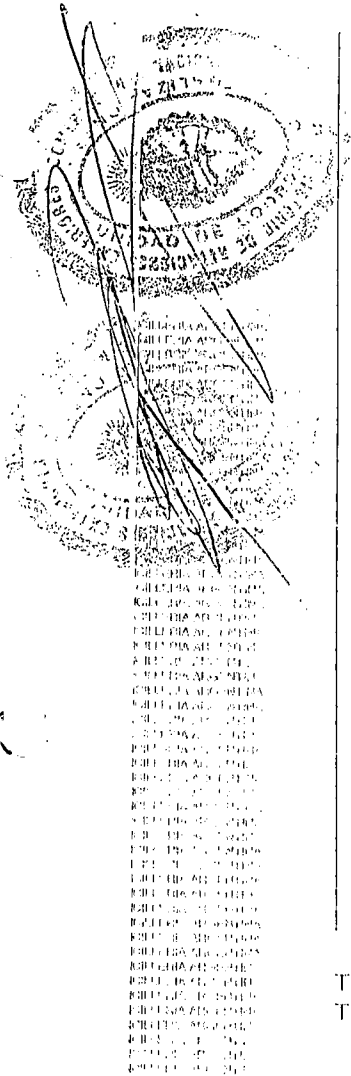


ESQ. CARLOS IGNACIO ALLENDE
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO





REPÚBLICA ARGENTINA
MINISTERIO de
RELACIONES EXTERIORES
COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO



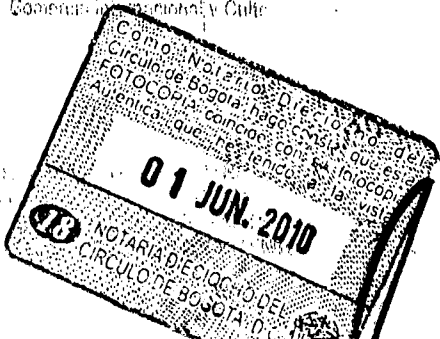
APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Pais ARGENTINA
El presente documento público
- 2. Ha sido firmado por CARLOS IGNACIO ALLENDE
- 3. Quien actúa en calidad de FUNCIONARIO HABILITANTE
- 4. Lleva el sello/timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
- 5. En BUENOS AIRES 6. El día 07/05/2010
- 7. Por UNIDAD DE COORDINACION LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO
INTERNACIONAL Y CULTO
- 8. Bajo el Número: 89769/2010
- 9. Sello/Timbre: 39

10. Firma

UNIDAD DE COORDINACION LEGALIZACIONES
Ministerio de Relaciones Exteriores
Comercio Internacional y Culto

Tipo de Documento: PODER
Titular del Documento: GOYTIA DANIEL



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 May 2009 (14.05.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/061909 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 31/506 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

(74) Agents: SWISS, Gerald F. et al.; FOLEY & LARDNER
LLP, 975 Page Mill Road, Palo Alto, California 94304-
1013 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2008/082618

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MZ, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(22) International Filing Date:

6 November 2008 (06.11.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/986,237 7 November 2007 (07.11.2007) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, ML, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GU, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): RIGEL
PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 1180 Veterans
Boulevard, South San Francisco, California 94080 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SUN, Thomas
[US/US]; 4378 Othello Drive, Fremont, California 94555
(US). LO, Ray [US/US]; 15187 Discovery Road, San
Leandro, California 94579 (US).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report



WO 2009/061909 A2

(54) Title: WET GRANULATION USING A WATER SEQUESTERING AGENT

(57) Abstract: Disclosed are tablets comprising hydrolytically stable formulations of (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino) pyrimidin-4-ylamino)-2,2-dimethyl-3-oxo-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)methyl phosphate disodium salt (Compound 1) prepared by a wet granulation process.

WET GRANULATION USING A WATER SEQUESTERING AGENT

INTRODUCTION

Cross reference to related applications

[0001] This application claims benefit under 35 U.S.C. § 119(c) to application
5 serial no. 60/986,237, filed November 7, 2007, the content of which is incorporated herein
by reference in its entirety.

Field of the Invention

[0002] This invention relates to pharmaceutical/formulation chemistry. The
invention is understood to apply generally to formulations of hydrolytically unstable
10 compounds. As a preferred embodiment, provided herein are higher density, hydrolytically
stable formulations of (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino) pyrimidin-4-ylamino)-
2,2-dimethyl-3-oxo-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)methyl phosphate disodium salt
(Compound 1) prepared by a wet granulation process. Such formulations inhibit
degradation of Compound 1 during prolonged storage under ambient conditions. The
15 formulations are useful for treating a variety of diseases including, but not limited to,
lymphoma, immune (idiopathic) thrombocytopenia purpura (ITP), and rheumatoid arthritis
(RA).

State of the Art

[0003] Compound 1 is currently in clinical studies for the treatment of a variety of
20 diseases such as lymphoma, ITP and RA. Dosing is currently done with orally delivered
tablets. Two sets of tablets used contain relatively high concentrations of Compound 1, i.e.,
50 mg and 100 mg of active.

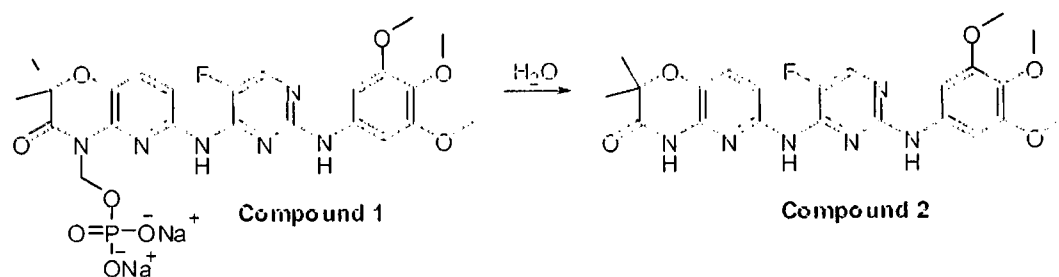
[0004] Compound 1, as synthesized, forms cotton like fluffy agglomerates with a
very low bulk density (~0.15 - 0.30 g/mL). This characteristic confers poor powder flow
25 and makes direct compression to tablets of the active impractical. Poor powder flow also
results in a wide weight variation within the final product owing to variable fill of tablet
dies, etc. Accordingly, it is desirable to formulate Compound 1 with higher density

excipients such as fillers, binders, disintegrants, etc. which increase the bulk density and render the flow property adequate for compression into tablets.

[0005] Granulation is a process well known in the pharmaceutical industry, involving the preparation of aggregates ("granules") of fine particles of materials. Such granules are often compacted to form tablets. Formulations of pharmaceutical powders are granulated for a variety of reasons falling into two main classes: processing and formulation. Processing reasons are exemplified by the need for densification and aggregation. A dense, granular material will flow more evenly and fill dies on high speed tablet machines better and with greater consistency than a simple mixture.

[0006] One method of making granules is so called "wet granulation." In its simplest form, wet granulation involves the addition of a granulating fluid, commonly water, functioning as a granulating liquid, to a stirred powder comprising the materials to be granulated. The granulating liquid can be used alone or as a solvent containing a binder (also referred to as a "dissolved adhesive") which is used to ensure particle adhesion once the granule is dry. If the drying and subsequent handling is done with care, the aggregates will retain their integrity, giving a material which is both denser and more free flowing than the original material. Wet granulation has also been carried out with organic solvents or water-organic solvent mixtures, but organic solvents can present fire or toxicity hazards.

[0007] Wet granulation adds a significant degree of difficulty especially where the active agent is sensitive to water or heat. This invention is contemplated for hydrolytically unstable compounds generally. Compound 1, including its hexahydrate, is water sensitive and undergoes decomposition according to the following reaction scheme:



[0008] Compound 1 is a prodrug of Compound 2. It is preferable, then, that any wet granulation process employing water be done in a manner where little or no degradation

of Compound 1 occurs either during the granulation, tablet formation, or storage so as to ensure that the proper systemic levels of Compound 2 are achieved.

[0009] In addition, it is preferable that the tablets formed be of sufficient hardness that they can be hand manipulated without breakage but disintegrate rapidly upon
5 administration.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0010] This invention is generally directed to hydrolytically stable formulations of hydrolytically unstable compounds, in particular to hydrolytically stable formulations of Compound 1 having a bulk density sufficient to form tablets having a hardness in the range
10 of about 6 kp to about 30 kp, wherein said formulations are prepared in a wet granulation process. The formulation is then converted to tablets by conventional compression techniques. In some embodiments, the tablets have a hardness in the range of about 12 kp to about 20 kp, more preferably between about 14 kp to about 18 kp. In some preferred embodiments, the tablets have a hardness of about 16 kp. This invention is further directed
15 to tablets formed from these hydrolytically stable formulations of Compound 1.

[0011] In particular, this invention is directed to the surprising and unexpected result that the inclusion of a higher bulk density, water sequestering agent with Compound 1 in the formulation, allows for use of water in a wet granulation process notwithstanding the hydrolytic instability of Compound 1.

[0012] This invention is further directed to the discovery that the bulk density of the resulting homogenous formulation correlates to compressed tablet hardness and that control of the bulk density to between about 0.35 g/mL and about 0.65 g/mL, and preferably
20 between about 0.35 g/mL and about 0.60 g/mL, provides for tablets having a hardness in the range of about 6 kp to about 30 kp. Such tablets also exhibit at least 75% dissolution in less
25 than 45 minutes in an aqueous solution maintained at pH 7.4 and a temperature of 37 °C ± 0.5 °C.

[0013] This invention is still further directed to the discovery that the tablets of this invention have surprisingly long shelf-life with minimal degradation of Compound 1

during storage under ambient conditions. Accordingly, the tablets so formed are suitable for oral delivery.

[0014] In view of the above, in one of its formulation aspects, this invention is directed to a wet granulated formulation comprising water, an effective amount of
5 Compound 1, a sufficient amount of a water sequestering agent to inhibit decomposition of Compound 1 wherein said formulation, after drying, has a bulk density sufficient to form tablets having a hardness in the range of about 6 kp to about 30 kp.

[0015] In one embodiment, the bulk density of the dried formulation is between about 0.35 g/mL to about 0.65 g/mL and preferably between about 0.35 g/mL to about 0.60
10 g/mL.

[0016] In another embodiment, the higher bulk density water sequestering agent is selected from the group consisting of starch (for example, partially pregelatinized starch), magnesium sulfate, calcium chloride, silica gel, kaolin and the like. Preferably, starch is employed and, more preferably, Starch 1500 available from Colorcon, Inc., West Point,
15 Pennsylvania, USA, is employed. In some embodiments, the starch is derived from Maize (corn). In a preferred embodiment, the pregelatinized starch is derived from Maize.

[0017] In another embodiment, the formulation further comprises one or more fillers such as microcrystalline celluloses (e.g., Avicel PH 102 (FMC Newark, DE 19711), Emcocel 90M (JRS Pharma Patterson, NY 12563), etc.) and/or one or more lubricants (e.g.,
20 magnesium stearate) and/or one or more suspending/binding agents (e.g., Plasdone K29/32 (ISP Wayne, NJ 07470)) and/or one or more disintegrants (e.g., Sodium Starch Glycolate (JRS Pharma Rosenberg, Germany), and the like.

[0018] In another aspect, this invention is directed to a tablet comprising water, an effective amount of Compound 1, and a sufficient amount of a water sequestering agent to
25 inhibit decomposition of Compound 1, wherein said tablet has a hardness in the range of about 6 kp to about 30 kp.

[0019] In another embodiment, the tablets of this invention exhibit at least 75% dissolution in less than 45 minutes in an aqueous solution maintained at pH 7.4 and a temperature of $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

[0020] In another embodiment, the tablet further comprises one or more fillers such as microcrystalline celluloses (e.g., MCC Avicel PH 102, Emcocel 90M, etc.) and/or one or more lubricants (e.g., magnesium stearate) and/or one or more suspending/binding agents (e.g., Placdone K29/32) and/or one or more disintegrants (e.g., ExpleTab), and the like.

[0021] In one of its method aspects, this invention is directed to a method for formulating Compound 1 into a formulation suitable for tablet compression which method comprises:

- a) blending Compound 1 with starch and filler and optionally in the presence of one or more suspending/dispersing agents and/or more or disintegrants at an impeller speed sufficient, e.g. 155 to 405 rpm on a KG-5 High Shear Granulator, to form a homogeneous mixture having a bulk density, after drying, sufficient to form tablets having a hardness of in the range of about 6 kp to about 30 kp;
- b) spraying between about 15% and 40% by weight of water into the homogeneous powder mixture of a) above and mixing to form enlarged granules; and
- c) drying the enlarged granules produced in b) above until an LOD of between about 5% and about 11% is achieved, to provide dried granules.

[0022] The dried granules prepared in the methods above are typically between about 25 μm and about 900 μm in diameter.

[0023] In another of its method aspects, this invention further comprises milling the dried granules. In one embodiment, the dried granules are milled so that about 90 weight percent have a particle size between about 25 μm to about 900 μm in diameter.

[0024] In still another aspect, the dried, milled granules are mixed with a lubricant until homogeneous, and then tableting the resulting formulation. Suitable lubricants include stearic acid, colloidal silica and talc.

[0025] The tablets of this invention preferably comprise from about 25 mg to about 200 mg of Compound 1. More preferably, the tablets comprise between about 50 mg to about 100 mg of Compound 1 and, even more preferably, about 100 mg of Compound 1.

[0026] In another aspect, this invention provides a wet granulating process, comprising the following steps in the order shown:

- a) blending a composition comprising Compound 1 and a water sequestering agent to form a blended mixture;
- 5 b) granulating the blended mixture of a) while adding water to form wet granules;
- c) drying the wet granules of b) at $< 65^{\circ}\text{C}$ until an LOD of between about 5% and 11% is achieved to provide dried granules; and
- d) blending a lubricant into the dried granules of c) to provide blended granules.

[0027] In another aspect, the method further comprises: (e) compressing the
10 blended granules to form tablets.

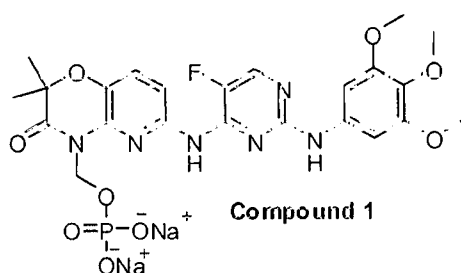
[0028] In another aspect, this invention provides a wet granulated formulation comprising a therapeutically effective amount of Compound 1, a water sequestering agent, a lubricant, and about 5% to about 11% water. In another aspect, the formulation has a bulk
15 density of between about 0.35 to about 0.60 g/mL. In another aspect, this invention provides a tablet formed by compressing the formulation.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0029] The invention provides higher density, hydrolytically stable formulations of Compound 1 prepared by a wet granulation process. Such formulations inhibit
20 degradation of Compound 1 during prolonged storage under ambient conditions.

Definitions

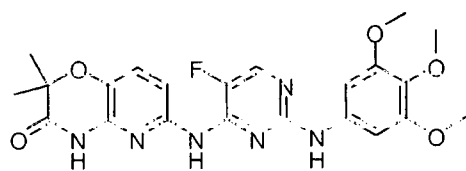
[0030] The term "Compound 1" refers to the following compound and hydrates thereof including its hexahydrate:



[0031] Compound 1 is sometimes referred to herein as 6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-2,2-dimethyl-3-oxo-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-ylmethyl phosphate disodium salt. It is understood that the disodium salt is used for exemplary purposes only and that other pharmaceutically acceptable salts such as, but not limited to, the dipotassium salt or calcium salt, or magnesium salt can be used in place thereof. Compound 1 includes any of such other salts. Compound 1 also includes hydrates thereof, including but not limited to the hexahydrate of Compound 1.

[0032] Compound 1 is disclosed in US Patent Application serial number 11/453,731, published as US 2006-0234983 A1 which is incorporated by reference in its entirety.

[0033] The term “Compound 2” refers to the following compound and hydrates thereof:



Compound 2

[0034] Compound 2 is sometimes referred to herein as 6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-2,2-dimethyl-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-one.

[0035] As used herein, the term “water sequestering agent” refers to pharmaceutically acceptable agents capable of absorbing water. Examples of suitable water sequestering agents include, but are not limited to, starch, calcium chloride, silica gel, kaolin, etc.

[0036] As used herein, the term “suspending/dispersing agent” refers to a pharmaceutically acceptable compound or composition that prevents or retards the settling of solid particles of the formulation of compound 1. Examples of suitable suspending/dispersing agents include, but are not limited to, Plasdane K29/32, Plasdane S-630, hydropropyl cellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, aluminum stearate, hydroxypropylmethylcellulose and the like.

[0037] As used herein, the term "filler" refers to any pharmaceutically acceptable inert material or composition added to a formulation to add bulk. Suitable fillers include, for example, microcrystalline cellulose.

[0038] As used herein, the term "lubricant" refers to any pharmaceutically acceptable agent which reduces surface friction, lubricates the surface of the granule, decreases tendency to build-up of static electricity, and/or reduces friability of the granules. Lubricants can also play a related role in improving the coating process, by reducing the tackiness of binders in the coating. Thus, lubricants can serve as anti-agglomeration agents and wetting agents. Examples of suitable lubricants are magnesium stearate, stearic acid, or other hydrogenated vegetable oil or triglycerides.

[0039] As used herein, the term "disintegrant" refers to materials added to the composition to help it break apart (disintegrate) and release the medicaments. Examples of disintegrants include, but are not limited to, non-saccharide water soluble polymers, such as cross-linked povidone, can be added to the formulation to further enhance the rate of disintegration. Other disintegrants that can also be used include, e.g., croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, and the like; see, e.g., Khattab (1992) J. Pharm. Pharmacol. 45:687-691.

[0040] As used herein, the term "bulk density" refers to the uncompressed, untapped powder bulk density, as measured by pouring an excess of powder sample through a funnel into a smooth metal vessel (e.g., a 500 mL volume cylinder), scraping off the excess from the heap above the rim of the vessel, measuring the remaining mass of powder and dividing the mass by the volume of the vessel.

[0041] As used herein, the term "tapped density" refers to density at constant volume. That is, a loose powdered sample (with a corresponding "bulk density") is placed in a vessel, e.g. in a graduated cylinder, and the vessel tapped on a surface, e.g. on the order of tens to hundreds of times, to compact the sample to constant volume. The density of the sample, once constant volume is reached via tapping, is the tapped density.

[0042] As used herein, the term "flow index" refers to a simple technique for the determination of powder flow characteristics.

[0043] The term "drying" and "dried" refer to a process which decreases the water content of a composition to a desired level.

[0044] The terms "compressing," "pressing," "molding" and "press molding" refer to the process of applying compressive force to a formulation (powder or granules), as within a die, to form a tablet. The terms "compressed tablet" and "pressed tablet" mean any tablet formed by such a process.

[0045] The term "tablet" is used in its common context, and refers to a solid composition made by compressing and/or molding a mixture of compositions in a form convenient for swallowing or application to any body cavity.

10 **Formulations**

[0046] Prior to tableting, a wet granulated formulation is prepared, dried, milled and mixed, etc.

[0047] The wet granulated formulation comprises water, compound 1, and a sufficient amount of a higher bulk density water sequestering agent, such that after drying the wet formulation, the bulk density of the formulation is sufficient to provide for tablets having a hardness of between about 8 kp to about 24 kp.

[0048] The wet granulated formulation preferably comprises between about 10 to about 50 weight percent of Compound 1, about 100 to about 140 weight percent of a water sequestering agent based on the amount of Compound 1, and between about 90 to about 120 weight percent of water based on the total weight of the dry formulation prior to wet granulation.

[0049] Optional additives which can be added to the formulation include one or more of the following:

- 25 a) fillers which, when employed, preferably range between about 30 to about 45 weight percent of the dry formulation prior to wet granulation;
- b) suspending/dispersing agents or binding agents which, when employed preferably range between about 2 to about 5 weight percent of the dry formulation prior to wet granulation;
- 30 c) lubricants which, when employed, range from between about 0.25 and 2.0 weight percent of the dry formulation prior to wet granulation; and

d) disintegrants which, when employed, range from between about 0.5 and 10.0 weight percent of the dry formulation prior to wet granulation; each of which is described above.

5 **[0050]** Preferably, the wet granulated formulation comprises Compound 1, a water sequestering agent, water, filler, suspending/dispersing agent and a disintegrant.

[0051] The wet formulation can additionally and optionally include a colorant, as long as it is approved and certified by the FDA. For example, exemplary colors include allura red, acid fuchsin D, naphthalone red B, food orange 8, eosin Y, phyloxine B, erythrosine, natural red 4, carmine, to name a few.

10 **[0052]** Sweetening agents can also be added to the formulation or the outer core of the tablet to create or add to the sweetness. Saccharide fillers and binders, e.g., mannitol, lactose, and the like, can add to this effect. For example, cyclamates, saccharin, aspartame, acesulfame K (Multherjee (1997) Food Chem. Toxicol. 35:1177-1179), or the like (Polls (1991) Am. J. Clin. Nutr. 53:872-878), can be used. Sweeteners other than sugars have the
15 advantage of reducing the bulk volume of the tablet (core tablet and/or coat) and not effecting the physical properties of the tablet.

Manufacturing Processes

[0053] The preferred manufacturing process of this invention for wet granulation
20 comprises preblending all of the required formulation components except water until homogenous. In one preferred embodiment, preblending is conducted in a granulator such as a Fielder PMA 300 High Shear Granulator with 36 inch impeller diameter, and preblending comprises mixing the components together at impeller speeds ranging between about 30 to about 70 rpm for a period of between about 0.5 to about 5 minutes.

25 **[0054]** Water is then sprayed onto/into the dry composition to form the wet granulated formulation described herein. The water is preferably added at a constant rate over a period of from about 1 kg/min to about 5 kg/min with either constant mixing during addition or mixing after addition. In either event, mixing is continued until the wet granulated composition is homogenous.

30 **[0055]** The wet granulated formulation is then dried using conventional techniques to reduce water content to a predetermined level. Preferably, the water content of the dried

granulated formulation is between about 5% to about 11% by weight. Drying can be conducted at various temperatures and times. One skilled in the art could readily determine the appropriate drying times based on the initial water content, the desired final water content, and the drying temperature(s) employed.

5 **[0056]** The dried granulated formulation is milled using conventional techniques and machinery. In one embodiment, the formulation is milled through an appropriate mesh screen using commercially available milling equipment such as, e.g., Quadro Comil 196S (Quadro, Millburn, NJ).

[0057] In one embodiment, the milled, dried granulated formulation is evaluated
10 for degree of degradation of Compound 1 to Compound 2 as well as to confirm that the bulk density of the formulation will provide for tablet hardness of between about 8 to about 24 kp upon compression. Surprisingly, it has been found that the use of water in the wet granulation process as well as elevated temperatures during the drying protocol, does not significantly alter the amount of Compound 1 in the formulation. Typically, no more than
15 1% by weight of Compound 1 degrades during the granulation and drying process and even more preferably no more than 0.5% by weight.

[0058] The pressing or compression of the dried, granulated and milled formulation can be accomplished using any tablet press. Many alternative means to effect this step are available, and the invention is not limited by the use of any particular
20 equipment. In a preferred embodiment, the compression step is carried out using a rotary type tablet press. The rotary type tableting machine has a rotary board with multiple through-holes, or dies, for forming tablets. The formulation is inserted into the die and is subsequently press-molded.

[0059] The diameter and shape of the tablet depends on the die and punches
25 selected for the compression of the milled and mixed formulation. Tablets can be discoid, oval, oblong, round, cylindrical, triangular, and the like. The tablets may be scored to facilitate breaking. The top or lower surface can be embossed or debossed with symbols or letters.

[0060] The compression force can be selected based on the type/model of press, a
30 desired hardness of the resulting tablets of from about 3 kp to about 24 kp as well as other

attributes, such as friability, disintegration or dissolution characteristics, etc. Preferred embodiment are described in the Examples below.

Measuring Tablet Properties

5 **[0061]** Tablet hardness is a physical strength measurement of a tablet. The resistance of a tablet to chipping, abrasion, or breakage under conditions of storage, transportation, and handling before usage depends on its hardness, or "crushing strength." The tablet "crushing" or "tensile" strength is defined as the force required to break a tablet by compression in the radial direction. It is typically measured using one of the many
10 commonly available tablet hardness testers. For example, "Stokes" and "Moncanto" hardness testers measure the force required to break the tablet when the force generated by a coil spring is applied diametrically to the tablet. A "Strong-Cobb" hardness tester also measures the diametrically applied force required to break a tablet, the force applied by an air pump forcing a plunger against the tablet placed on an anvil. Electrically operated
15 hardness testers, such as the Schleuniger apparatus (also known as a "Heberlein") can be used. See also, TS-5011, Ohada Seiko Co., Japan; Bi (1996) Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 44:2121-2127.

[0062] Tablet friability is a physical strength measurement of a tablet, and is defined as the ability of the compressed tablet to resist abrasion and attrition. It is typically
20 measured by turning tablets in a rotating vessel and determining weight loss (see De Jong (1987) Pharm Weekbl (Sci) 9:24-28). These rotating devices are called "friabilators." The friabilator provides frictional abrasion to the tablet sample and is used to measure the resistance to abrasion or attrition of tablets. The loss of weight is measured after a fixed number of revolutions of a drum rotating at a controlled rate.

25 **[0063]** Friabilator apparatus typically use a 285 mm drum of transparent synthetic polymer with polished internal surfaces. One side of the drum is removable. The tablets are tumbled at each turn of the drum by a curved projection that extends from the middle of the drum to the outer wall. The drum is attached to the horizontal axis of a device that rotates at about 25 to 30 rpm. Thus, at each turn, the tablets roll or slide and fall onto the
30 drum wall or onto each other. Many such apparatus are commonly available, e.g., the Roche type friabilator (Van Kel Industries, Inc., Edison, N.J.); a Erweka Friability

Apparatus (Erweka Instruments, Milford, Conn.) (Bi (1996) *supra*, Chowhan (1982) J. of Pharm. Sci. 71:1371-1375), and the like.

[0064] In one exemplary protocol, the standard United States Pharmacopia (USP) protocol for measuring friability is used. Briefly, the tablets are placed in a friabilator that is
5 a 285 mm drum, about 39 mm in depth, of transparent synthetic polymer. The tablets are "tumbled" at each turn of the drum by a curved projection that extends from the middle of the drum. The drum is rotated for about four minutes at about 25 rpm, resulting in a total of 100 rotations. A minimum of about 20 tablets are used in any test, unless the tablets weigh over 650 mg, in which case only 10 tablets are used. After the allotted time, the tablets are
10 removed from the friabilator, and, with the aid of air pressure or a brush, adhering particles and dust are removed, and remaining tablets are accurately weighed. Percent loss of weight is calculated.

[0065] Tablet dissolution is measured by the amount of time for 75% of the tablet to dissolve in an aqueous solution buffered to pH 7.4 and maintained at 37 °C $\pm$ 0.5°C and
15 paddle mixed at an rpm of 75.

[0066] Further examples of tablet formation are provided in U.S. Patent No. 6,669,956 which is incorporated herein by reference in its entirety.

EXAMPLES

[0067] The invention is further understood by reference to the following examples,
20 which are intended to be purely exemplary of the invention. The present invention is not limited in scope by the exemplified embodiments, which are intended as illustrations of single aspects of the invention only. Any methods that are functionally equivalent are within the scope of the invention. Various modifications of the invention in addition to
25 those described herein will become apparent to those skilled in the art from the foregoing description and accompanying figures. Such modifications fall within the scope of the appended claims.

[0068] In the examples below as well as throughout the application, the following abbreviations have the following meanings. If not defined, the terms have their generally
30 accepted meanings.

mL	=	Milliliter
g	=	Gram
mg	=	Milligram
rpm	=	revolutions per minute
min	=	Minute
mm	=	Millimeter
v/v	=	volume/volume
°C	=	degree Celsius
LOD	=	lost on drying
kp	=	kilopond (= 1 kilogram (kg) or 9.807 Newtons of force)
API	=	active pharmaceutical ingredient

MATERIALS AND EQUIPMENT

- Compound 1
- Microcrystalline Cellulose Avicel 102 (Patheon)
- 5 • Emcocel 90M, JRS Pharma E9B4B11X
- Starch 1500, Colorcon, (Patheon)
- Plasdone S-630, ISP
- Plasdone K29/32, ISP (Patheon)
- Explotab JRS Pharma (Patheon)
- 10 • Magnesium Stearate, Mallinkrodt
- Punch & Die for 500 mg tablet, 0.3510" x 0.6299", Oval Shape
- Balance, AX105, Mettler-Toledo Inc.
- Balance, PG3001-S, Mettler-Toledo Inc.
- Tablet Friabilator (USP), Pharma Alliance
- 15 • Mini Blend V-Blender, Globe Pharma
- USA Standard Testing Sieves
- MiniGlatt Fluid Bed Dryer, Type 3, Glatt
- Tablet Hardness Tester, Holland C40 Tablet Hardness Tester, Engineering Systems
- Differential Scanning Calorimeter, DSC Q100 by TA Instruments
- 20 • Laboratory Humidity Chamber Mod. LH-1.5, Associated Environmental Systems
- X-Ray Powder Diffraction, Miniflex Tabletop XPD System by Rigaku/MSC, The Woodlands, TX
- Stokes B-2 Rotary Tablet Press

- HPLC System, Waters with Photodiode Array Detector
- Dissolution Tester, Sotax Dissolution with Rainbow Monitor System
- Moisture Analyzer HB43, Mettler-Toledo Inc.
- Flodex Powder Flow Tester, Hanson Research Corp.
- 5 • High Shear Granulator, Mod. KG-5, Key International, Inc.

Example 1

Preparation of Final Blend

[0069] A 125 g batch of Compound 1 granules were prepared by mixing Compound 1 with all the excipients except magnesium stearate (listed in Table 1) on a paper tray using a spatula, granulated with approximately 130 g of water. Granules were
10 dried in the fluid bed at 60 °C and collected at 7.3% and 6.5% LOD. They were then milled, and blended with 2% magnesium stearate for 2 minutes to make the final blend. The formulation is shown in Table 1. The final blend was characterized and pressed into tablets. The tablets were tested for potency and impurities, hardness and dissolution.
15 Example 2 shows a final blend composition (Table 2) using a KG-5 High Shear Granulator.

Table 1	
Excipient	wt(g)
Compound 1	32.5
Avicel PH102	38.75
Starch 1500	40
Plasdone K29/32	3.75
Explotab	7.5
Magnesium Stearate	2.5
Total	125

Example 2

Preparation of final Blend using a KG-5 High Shear Granulator

Table 2	
Excipient	wt(g)
Compound 1	130
MCC Avicel PH102	157.5
Starch 1500	160
Plasdone K29/32	15
Explotab	30
Magnesium Stearate	7.5
Total	500

Example 3

Preparation of Compound 1 Powder Blend

[0070] Three 500 g batches of Compound 1 powder blends (see Table 3) were prepared according to the following method. A K-G-5 High Shear Granulator with an 8-inch impeller diameter was used to preblend all ingredients (except magnesium stearate) at low (155 rpm), medium (405 rpm), or high (600 rpm) impeller speeds with the chopper speed of 1200 rpm for 2 minutes. Water was added at a rate of 30 to 31.5 g/min to the powder mix. After the full amount of water was added, the mixture was blended for an additional 2 minutes. The wet granules were dried with the MiniGlan Fluid Bed Dryer at 60 °C to targeted LODs and the granule texture, size, shape, stickiness, etc visually inspected. Drying at various temperatures and times are evaluated also. The granules were milled through CoMill U3 with 0 32P mesh screen (0.0331 inch diameter holes), 1.5% magnesium stearate was added and mixed for 2 minutes in the V-blender to make the final blends. The final blends were checked for degradation by HPLC, and physical properties determined such as, Bulk Density, Tapped Density, Carr's Index, Hausner Ratio and Flow Index by Flodex. The final blends were compressed into 500 mg tablets using Stokes B-2 Potary Press with 0.3071X0.6102 inches modified oval punches. The tablets were compressed with the same pressure settings to obtain maximum/achievable tablet hardness.

Table 3	
Excipient	wt(g)
Compound 1	130
MCC Avicel PH102	157.5
Starch 1500	160
Plasdone K29/32	15
Explotab	30
Magnesium Stearate	7.5
Total	500

[0071] Carr's Index is a measure of compressibility of powder and defined as percent of (Tapped Density – Bulk Density)/Tapped Density. The higher the index, the more compressible of the powder and the poorer the flow. An index is 5 to 15% indicates excellent to good flowability. The Hausner Ratio is the ratio of Tapped Density to Bulk Density and is an assessment of interparticulate friction. A ratio of < 1.6 is an indication of

acceptable friction, in other words good powder flow. The maximum achievable hardness is defined as the hardness achieved with the maximum compression force.

Example 4

Physical Properties of Final Blend

5 [0072] Compound 1 (as the hexahydrate) was granulated with the excipients (except magnesium stearate) in Table 4. The physical properties of the final blend made by granulating Compound 1 with all the excipients together and drying to 6.5% LOD were measured and are shown in Table 5.

Table 4	
Excipient	wt(g)
Compound 1	32.5
MCC Avicel PH102	38.75
Starch 1500	40
Plasdone K29/32	3.75
Explotab	7.5
Magnesium Stearate	2.5
Total	125

Table 5	
Bulk Density	0.374 g/mL
Tapped Density	0.420 g/mL
Carr's Index	11.0%
Hausner Ratio	1.12
Flow Index	16 mm

10 [0073] The Carr's Index of 15% and a flow index of 16 mm indicate an excellent powder flow of the final blend.

Example 5

15 Maximum Achievable Hardness of Tablets

 [0074] Tablets from final blends prepared as described in Example 4 with 7.27% and 6.47% LOD and were compressed and the hardness determined. The results are provided in Table 6. The tablet hardness was the maximum that was achievable. As demonstrated, tablets with hardness of 27.9 to 33.8 kp were obtained. All the tablets from
20 these final blends appeared off-white and highly homogeneous. The final blend with 6.47% was compressed to tablets with hardness of 20 kp and 30 kp. The tablets displayed >75%

dissolution after 30 minutes, indicating a large tolerance with respect to the hardness of tablets.

Table 6					
LOD of Final Blend = 7.27%			LOD of Final Blend = 6.47%		
Weight, mg	Hardness, kp	Thickness, mm	Weight, mg	Hardness, kp	Thickness, mm
500	27.9	4.98	505	33.8	5.06
504	29.8	5.05	506	32.2	5.08
501	29.1	5.04	505	33.8	5.08

5

Example 6

Stability of Compound 1 in Tablets

[0075] Tablets from Example 5 were stored under intensified shelf-life conditions (one month at 40 °C and 75% Relative Humidity) and analyzed for purity and potency by HPLC. Analysis results for tablets after one month at the aforementioned showed a purity of 98.8-99.1%.

10

Example 7

Dependence of Tablet Hardness on Density of Blend

[0076] Select batches of granules which were produced by methods described in Example 3, were further subjected to the various granulation parameters shown in Table 7. The impeller speed was varied and it was observed that low impeller speeds lead to less dense granules. In addition, the amount of water sprayed during the process was evaluated and it was found that less water sprayed may also help to lower the density of granules.

15

Table 7			
Batch	A	B	C
Batch Size, g	500	500	450
Impeller Speed, rpm	405	600	155
Chopper Speed, rpm	2000	2000	1200
Water added g/min	30	30	31.5
Water consumed, g	250	260	185
LOD of wet granules	37.1%	38.9%	33.7%
LOD of dry granules	6.5%	6.0%	6.6%
Bulk Density, g/mL	0.570	0.621	0.505
Tapped Density, g/mL	0.632	0.674	0.583

Table 7			
Batch	A	B	C
Hausner Ratio	1.11	1.09	1.15
Carr's Index	9.81	7.86	13.4
Flow Index	14 mm	14 mm	14 mm

* Batch C is a combination of three independent batches. Experimental procedures for Batch A, B, C are the same except the Impeller speed, chopper speed, rate and amount of water added.

5 **[0077]** All the granules possess excellent flow properties as measured by Hauser ratio, Carr's index and flow index. The LOD of dry granules, 6.0 to 6.6%, is close to 7.1% as in the starting blend. These blends appeared ideal for tablet compression.

[0078] Tablets were compressed from these blends after blending with magnesium stearate at the maximum compression force. Results are summarized in Table 8. The less
10 dense the blend, the harder the tablets. The blend with density of 0.65 g/mL resulted in tablets with the maximum hardness of 5-8 kp.

Table 8		
Maximum Tablet Hardness for Batch A: Bulk Density 0.570 g/ML		
Tablet wt, mg	Hardness, kp	Thickness, mm
517	20.8	5.09
521	20.2	5.18
516	19.2	5.21
Maximum Tablet Hardness for Batch B: Bulk Density 0.621 g/mL		
Tablet wt, mg	Hardness, kp	Thickness, mm
501	17.3	4.91
502	16.3	4.93
502	15.0	4.94
Maximum Tablet Hardness for Batch C: Bulk Density 0.505 g/mL		
Tablet wt, mg	Hardness, kp	Thickness, mm
507	35.9	5.01
502	35.4	4.99
500	33.7	4.98

Example 8

Moisture content (LOD) vs. hardness of tablets with density of the blend < 0.55 g/mL

[0079] The granules from Batch A (Example 7) were dried at 50 °C, 60 °C and 70 °C to LOD of 6.4 to 6.8 %. The dried granules were assayed by HPLC. The
5 purity/impurity profiles remained the same for the three drying conditions. Compared to API, there was 0.15% decrease in purity and the same amount of increase in Compound 2. The tablets compressed from Batch A were dried and analyzed *via* HPLC and gave similar results to the granules. The dissolution of the tablets was >75% after 30 min.

Example 9

10 Moisture content (LOD) vs. Hardness

[0080] Batch C (Example 7) was further dried in 6x65 g lots (Labeled C-1 to C-6) to LOD of 4.7, 5.6, 6.7, 7.6, 8.7 and 9.3%. All the dried granules were milled through CoMil with #25 mesh screen, and mixed with 1.5% magnesium stearate for 2 minutes. The physical properties of the final blends are summarized in Table 9.

Table 9						
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
LOD, %	4.70	5.58	7.55	6.74	8.74	9.33
Sample Weight, g	51.2	50.1	48.9	51.1	48.3	49.8
Bulk Density, g/mL	0.517	0.506	0.499	0.511	0.503	0.507
Tapped Density, g/mL	0.595	0.589	0.579	0.581	0.574	0.586
Carr's Index	13.1	14.1	13.8	12.1	12.4	13.5
Hausner Ratio	1.15	1.16	1.16	1.14	1.14	1.16

15

[0081] The final blends C-1 – C-6 from Table 9 were compressed separately into 500 mg tablets under the same maximum compression force. LOD of the final blends, weight, hardness and thickness of the tablets are provided in Table 10.

Table 10			
	wt, mg	Hardness, kp	Thickness, mm
Tablet C-1 LOD=4.70%	477	29.2	4.85
	513	32.5	5.08
	514	34.4	5.09
Tablet C-2 LOD=5.58%	516	35.2	5.04
	511	31.3	5.08
	500	31.9	4.99
Tablet C-4 LOD=6.74%	507	35.9	5.01
	502	35.4	4.99
	500	33.7	4.98
Tablet C-3 LOD=7.55%	502	33.0	4.94
	500	33.0	4.92
	503	32.7	4.95
Tablet C-5 LOD=8.74%	502	29.5	4.93
	500	29.0	4.94
	503	26.0	4.94
Tablet C-6 LOD=9.33%	506	26.9	4.97
	505	26.4	4.97
	505	27.0	4.99

[0082] All of the U.S. patents, U.S. patent application publications, U.S. patent applications, foreign patents, foreign patent applications and non-patent publications referred to in this specification and/or listed in the Application Data Sheet are incorporated herein by reference, in their entireties.

[0083] Although the foregoing invention has been described in some detail to facilitate understanding, it will be apparent that certain changes and modifications may be practiced within the scope of the appended claims. Accordingly, the described embodiments are to be considered as illustrative and not restrictive, and the invention is not to be limited to the details given herein, but may be modified within the scope and equivalents of the appended claims.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A wet granulated formulation comprising water, an effective amount of (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino) pyrimidin-4-ylamino)-2,2-dimethyl-3-oxo-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)methyl phosphate disodium salt and a sufficient amount of a water sequestering agent to inhibit decomposition of (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino) pyrimidin-4-ylamino)-2,2-dimethyl-3-oxo-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)methyl phosphate disodium salt, wherein said formulation, after drying, has a bulk density sufficient to form tablets having a hardness in the range of about 6 kp to about 30 kp.
2. The formulation of Claim 1, wherein after drying the formulation has a bulk density of between about 0.35 to about 0.65 g/mL.
3. The formulation of Claim 1, wherein the water sequestering agent is selected from the group consisting of starch, magnesium sulfate, calcium chloride, silica gel, and kaolin.
4. The formulation of Claim 3, wherein the water sequestering agent is starch.
5. The formulation of Claim 4, wherein the starch is partially pregelatinized.
6. The formulation of Claim 5, wherein the starch is derived from Maize.
7. The formulation of Claim 1 which further comprises at least one of a filler, a lubricant, a suspending/dispersing agent, a binding agent, and a disintegrant.
8. A tablet comprising water, a therapeutically effective amount of (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino) pyrimidin-4-ylamino)-2,2-dimethyl-3-oxo-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)methyl phosphate disodium salt and a sufficient amount of a water sequestering agent to inhibit decomposition of (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino) pyrimidin-4-ylamino)-2,2-dimethyl-3-oxo-2H-pyrido[3,2-

b)[1,4]oxazin-4(3H)-yl)methyl phosphate disodium salt, wherein said tablet has a hardness in the range of about 6 kp to about 30 kp.

9. The tablet of Claim 8, wherein said tablet exhibits at least 75% dissolution in less than 45 minutes in an aqueous solution maintained at pH 7.4, a temperature of 37 °C $\pm$ 0.5 °C, and a paddle speed of 75 rpm.

10. The tablet of Claim 8 which further comprises at least one of a filler, a lubricant, a suspending/dispersing agent, a binding agent, and a disintegrant.

10

11. The tablet of any of Claims 8, 9 or 10, wherein the tablet comprises from greater than 25 mg to about 200 mg of (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino) pyrimidin-4-ylamino)-2,2-dimethyl-3-oxo-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)methyl phosphate disodium salt.

15

12. The tablet of Claim 11, wherein the tablet comprises about 50 mg to about 100 mg of (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino) pyrimidin-4-ylamino)-2,2-dimethyl-3-oxo-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)methyl phosphate disodium salt.

20 13. The tablet of Claim 12, wherein the tablet comprises about 100 mg of (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino) pyrimidin-4-ylamino)-2,2-dimethyl-3-oxo-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)methyl phosphate disodium salt.

14. A method for formulating (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino) pyrimidin-4-ylamino)-2,2-dimethyl-3-oxo-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)methyl phosphate disodium salt into a formulation for tablet compression which method comprises:

25 a) blending (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino) pyrimidin-4-ylamino)-2,2-dimethyl-3-oxo-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)methyl phosphate disodium salt with starch and optionally at least one of a filler, a lubricant, a suspending/dispersing agent, a binding agent and a disintegrant, at an impeller speed sufficient to form a homogeneous powder mixture having a bulk density, after drying, of about 6 kp to about 30 kp;

30

b) spraying between about 15 percent and about 40 percent by weight of water into the homogenous powder mixture of a) and mixing to form enlarged granules; and
c) drying the enlarged granules of b) until an LOD of between about 5% and about 11% is achieved, to provide dried granules.

5

15. The method of Claim 14, wherein the dried granules are sized between about 25 μm to about 900 μm in diameter.

16. The method of Claim 14 which further comprises milling the dried granules, to
10 provide milled granules

17. The method of Claim 16, wherein the dried granules are milled so that about 90 weight percent of the milled granules have a particle size between about 25 to about 900 μm in diameter.

15

18. The method of Claim 17, further comprising mixing the milled granules with a lubricant until homogenous, and then tableting the resulting formulation.

19. A wet granulating process, comprising:

- 20 a) blending a composition comprising Compound 1 and a water sequestering agent to form a blended mixture;
b) granulating the blended mixture of a) while adding water to form wet granules;
c) drying the wet granules of b) at $\leq 65^\circ\text{C}$ until an LOD of between about 5% and 11% is achieved to provide dried granules; and
25 d) blending a lubricant into the dried granules of c) to provide blended granules.

20. The method of claim 19, further comprising:

e) compressing the blended granules to form tablets.

30 21. A wet granulated formulation comprising a therapeutically effective amount of Compound 1, a water sequestering agent, a lubricant, and about 5% to about 11% water.

22. The wet granulated formulation of claim 21, wherein the formulation has a bulk density of between about 0.35 to about 0.65 g/mL.

23. A tablet formed by compressing the wet granulated formulation of claim 21.

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intellectual
Oficina Internacional

(código de barras)

(43) Fecha de Publicación Internacional:
14 Mayo 2009 (14.05.2009)

(10) Número de Publicación Internacional:
WO 2009/061909 A3

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/538 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2008/082618

(22) Fecha de Presentación Internacional:
6 Noviembre 2008 (06.11.2008)

(25) Lenguaje de Presentación: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Fecha de Prioridad:
60/986,237 7 Noviembre 2007 (07.11.2007) US

(72) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto US): FIDEL PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 1180 Veterans Boulevard, South San Francisco, California 94080 (US).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes: (para US únicamente): SUN Thomas [US/US]; 4378 Othello Drive, Fremont, California 94555 (US). LO, Ray [US/US]; 15187 Discovery Road, San Leandro, California 94579 (US).

(74) Agents: GREENFIELD, Michael, S.; McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff LLP, 300 South Wacker Drive, 32vo Piso, Chicago, Illinois 60606 (US).

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera para cada tipo de protección nacional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

-- con el reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3)9

-- antes de que expire la fecha límite para enmendar las reivindicaciones y para ser republicadas en el caso de recepción de enmiendas (Regla 48.2(h))

(39) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional
5 Noviembre 2009

(54) Título: GRANULACION EN HUMEDO UTILIZANDO UN AGENTE SECUESTRANTE DE AGUA

Se describen tabletas que comprenden formulaciones estables hidrolíticamente de sal disódica de (6-(5-flúor-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato (compuesto 1) preparado por un proceso de granulación en húmedo.

**GRANULACIÓN EN HÚMEDO QUE UTILIZA UN AGENTE SECUESTRAANTE DE
AGUA**

Campo de la Invención

5 Esta invención se relaciona con química de
formulación/farmacéutica. La invención se entiende que se
aplica generalmente a formulaciones de compuestos
hidrolíticamente inestables. Como una modalidad preferida,
provista en la presente están formulaciones estables
10 hidrolíticamente, de densidad más alta de sal disódica de
(6-(5-flúor-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-
ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-
il)metil fosfato (compuesto 1) preparado por un proceso de
granulación en húmedo. Tales formulaciones inhiben la
15 degradación del compuesto 1 durante almacenamiento prolongado
bajo condiciones ambientales. Las formulaciones son útiles
para tratar una variedad de enfermedades incluyendo, pero no
limitado a, linfoma, púrpura trombocitopénica inmunitaria
(idiopática) PTI, y artritis reumatoide (AR).

20

Antecedentes de la Invención

El compuesto 1 está actualmente en estudios
clínicos para el tratamiento de una variedad de enfermedades
tales como linfoma, PTI y AR. La dosificación se hace
actualmente con tabletas suministradas oralmente. Dos
25 conjuntos de tabletas usadas contienen concentraciones del

compuesto 1 relativamente altas, es decir, 50 mg y 100 mg de activo.

El compuesto 1, como se sintetiza, forma aglomerados esponjados similares a algodón con una densidad en masa muy baja ($\sim 0.15 - 0.30$ g/mL). Esta característica confiere flujo de polvo deficiente y hace impráctico la compresión directa a tabletas del activo. Flujo de polvo deficiente también resulta en una variación de peso amplia dentro del producto final debido a llenado variable de los moldes de tableta, etc. En consecuencia, es deseable formular el compuesto 1 con excipientes de densidad mayor, tales como rellenos, aglutinantes, disgregantes, etc. los cuales incrementan la densidad en masa y crean la propiedad de flujo adecuada para compresión en tabletas.

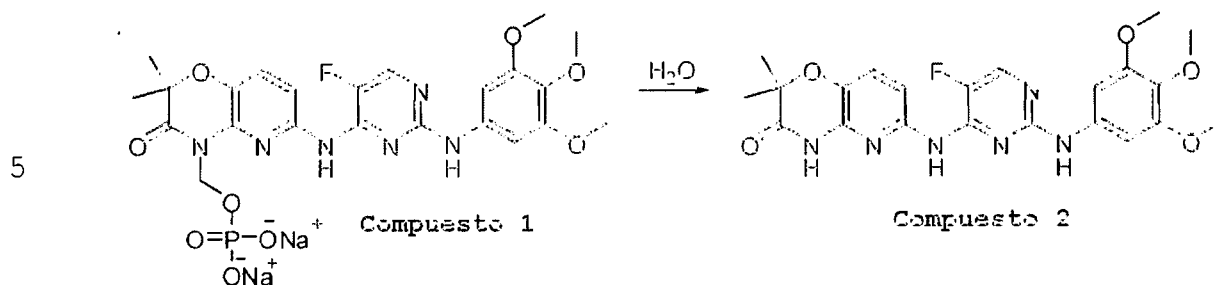
Granulación es un proceso bien conocido en la industria farmacéutica, que involucra la preparación de agregados ("gránulos") de partículas finas de materiales. Tales gránulos frecuentemente se compactan para formar tabletas. Formulaciones de polvos farmacéuticos son granuladas por una variedad de razones que caen dentro de dos clases principales: procesamiento y formulación. Razones de procesamiento se ejemplifican por la necesidad de densificación y agregación. Un material denso, granular fluirá más uniformemente y llenará mejor los moldes en máquinas para tabletas de alta velocidad y con mayor

consistencia que una mezcla simple.

Un método para elaborar gránulos es la llamada "granulación en húmedo". En su forma más simple, granulación en húmedo involucra la incorporación de un fluido de granulación, comúnmente agua, que funciona como un líquido de granulación, para un polvo agitado que comprende los materiales a ser granulados. El líquido de granulación puede usarse solo o como un solvente que contiene un aglutinante (también referido como un "adhesivo disuelto") el cual se usa para asegurar adhesión de partícula una vez que el gránulo está seco. Si se realiza con cuidado el secado y la manipulación subsecuente, los agregados conservarán su integridad, proporcionando un material el cual es más denso y más fluible de forma libre que el material original. También se ha llevado a cabo la granulación en húmedo con solventes orgánicos o mezclas de agua-solvente orgánico, pero los solventes orgánicos pueden presentar riesgos de fuego o toxicidad.

La granulación en húmedo incorpora un grado significativo de dificultad especialmente cuando el agente activo es sensible al agua o al calor. Esta invención está contemplada para compuestos hidrolíticamente inestables generalmente. El compuesto 1, incluyendo su hexahidrato, es sensible al agua y experimenta descomposición de conformidad

con el siguiente esquema de reacción:



El compuesto 1 es un profármaco del compuesto 2. Es preferible entonces, que cualquier proceso de granulación en húmedo que emplea agua se realice de una manera donde ocurra poca o ninguna degradación del compuesto 1 durante la granulación, formación de tableta, o almacenamiento para asegurar que se logren los niveles sistémicos apropiados del compuesto 2.

Además, es preferible que las tabletas que se formen sean de suficiente dureza para que puedan manipularse con la mano sin romperse pero que se desintegren rápidamente durante su administración.

Sumario de la Invención

Esta invención está dirigida generalmente a formulaciones hidrolíticamente estables de compuestos hidrolíticamente inestables, en particular con formulaciones hidrolíticamente estables del compuesto 1 que tienen una densidad en masa suficiente para formar tabletas que tienen una dureza en el intervalo de aproximadamente 6 kp hasta

aproximadamente 30 kp, en donde las formulaciones se preparan en un proceso de granulación en húmedo. La formulación entonces se convierte en tabletas por técnicas de compresión convencionales. En algunas modalidades, las tabletas tienen una dureza en el intervalo de aproximadamente 12 kp hasta aproximadamente 20 kp, más preferiblemente entre aproximadamente 14 kp hasta aproximadamente 18 kp. En algunas modalidades preferidas, las tabletas tienen una dureza de aproximadamente 16 kp. Esta invención está dirigida adicionalmente a tabletas formadas de estas formulaciones hidrolíticamente estables del compuesto 1.

En particular, esta invención está dirigida al resultado sorprendente e inesperado de que la inclusión de una densidad en masa más alta, agente secuestrante de agua con el compuesto 1 en la formulación, permite el uso de agua en un proceso de granulación en húmedo a pesar de la inestabilidad hidrolítica del compuesto 1.

Esta invención está dirigida adicionalmente al descubrimiento de que la densidad en masa de la formulación homogénea resultante se correlaciona con la dureza de la tableta comprimida y que el control de la densidad en masa entre aproximadamente 0.35 g/mL y aproximadamente 0.65 g/mL, y preferiblemente entre aproximadamente 0.35 g/mL y aproximadamente 0.60 g/mL, proporciona tabletas que tienen una dureza en el intervalo de aproximadamente 6 kp hasta

aproximadamente 30 kp. Las tabletas también exhiben por lo menos 75% disolución en menos de 45 minutos en una solución acuosa mantenida con pH 7.4 y una temperatura de 37° C ±0.5 °C.

5 Esta invención está aún adicionalmente dirigida al descubrimiento de que las tabletas de esta invención tienen vida útil sorprendentemente larga con degradación mínima del compuesto 1 durante su almacenamiento bajo condiciones ambientales. En consecuencia, las tabletas así formadas son
10 apropiadas para administración oral.

 En vista de lo anterior, en uno de sus aspectos de formulación, esta invención está dirigida a una formulación granulada en húmedo que comprende agua, una cantidad eficaz del compuesto 1, una cantidad suficiente de un agente
15 secuestrante de agua para inhibir la descomposición del compuesto 1 donde la formulación, después de secado, tiene una densidad en masa suficiente para formar tabletas que tienen una dureza en el intervalo de aproximadamente 6 kp hasta aproximadamente 30 kp.

20 En una modalidad, la densidad en masa de la formulación seca está entre aproximadamente 0.35 g/mL hasta aproximadamente 0.65 g/mL y preferiblemente entre aproximadamente 0.35 g/mL hasta aproximadamente 0.60 g/mL.

 En otra modalidad, el agente secuestrante de agua
25 con densidad mayor de masa se selecciona a partir del grupo

que consiste de almidón (por ejemplo, almidón parcialmente pregelatinizado, sulfato de magnesio, cloruro de calcio, gel de sílice, caolín y similares. Preferiblemente, se emplea almidón y, más preferiblemente, se emplea Almidón 1500 disponible de Colorcon, Inc., West Point, Pensilvania, Estados Unidos. En algunas modalidades, el almidón proviene de Maíz (granos). En una modalidad preferida, el almidón pregelatinizado proviene de Maíz.

En otra modalidad, la formulación adicionalmente comprende uno o más rellenos tales como celulosas microcristalinas (por ejemplo, Avicel pH 102 (FMC Newark, DE 19711), Emcocel 90M (JRS Pharma Patterson, NY 12563), etc.) y/o uno o más lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio) y/o uno o más agentes de suspensión/aglutinantes (por ejemplo, Plasdone K29/32 (ISP Wayne, NJ 07470)) y/o uno o más disgregantes (por ejemplo, Sodium Starch Glycolate (JRS Pharma Rosenberg, Alemania), y similares.

En otro aspecto, esta invención está dirigida a una tableta que comprende agua, una cantidad eficaz del compuesto 1, y una cantidad suficiente de un agente secuestrante de agua para inhibir la descomposición del compuesto 1, en donde la tableta tiene una dureza en el intervalo de aproximadamente 6 kp hasta aproximadamente 30 kp.

En otra modalidad, las tabletas de esta invención exhiben por lo menos 75% disolución en menos de 45 minutos en

una solución acuosa mantenida a pH 7.4 y una temperatura de 37 °C ±0.5 °C.

En otra modalidad, la tableta adicionalmente comprende uno o más rellenos tales como celulosas microcristalinas (por ejemplo, MCC Avicel PH 102, Emcocel 90M, etc.) y/o uno o más lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio) y/o uno o más agentes de suspensión/aglutinantes (por ejemplo, Plasdone K29/32) y/o uno o más disgregantes (por ejemplo, Explo Tab), y similares.

10 En uno de sus aspectos del método, esta invención está dirigida a un método para formular el compuesto 1 en una formulación apropiada para compresión de tableta cuyo método comprende:

15 a) mezclar el compuesto 1 con almidón y relleno y opcionalmente en la presencia de uno o más agentes dispersantes/suspensión y/o más o disgregantes a una velocidad de impulsor suficiente, por ejemplo 155 a 405 rpm en un Granulador de Esfuerzo Cortante Alto KG-5, para formar una mezcla homogénea que
20 tiene una densidad en masa, después de secado, suficiente para formar tabletas que tienen una dureza en el intervalo de aproximadamente 6 kp hasta aproximadamente 30 kp;

25 b) rociar entre aproximadamente 15% y 40% en peso de agua en la mezcla de polvo homogénea de a)

arriba y mezclando para formar gránulos ampliados;
y

5 c) secar los gránulos ampliados producidos en b) arriba hasta que se logre un porcentaje de pérdida por secado (LOD por sus siglas en inglés) de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 11%, para proporcionar gránulos secos.

Los gránulos secos preparados en los métodos de arriba están típicamente entre aproximadamente 25 μm y
10 aproximadamente 900 μm en diámetro.

En otros de sus aspectos del método, esta invención adicionalmente comprende moler los gránulos secos. En una modalidad, los gránulos secos se muelen así de tal manera que aproximadamente 90 por ciento en peso tienen un tamaño de
15 partícula entre aproximadamente 25 μm hasta aproximadamente 900 μm en diámetro.

En aún otro aspecto, los gránulos secos, molidos se mezclan con un lubricante hasta volverse homogéneos, y después la formulación resultante es comprimida en tabletas.
20 Los lubricantes apropiados incluyen ácido esteárico, sílice coloidal y talco.

Las tabletas de esta invención preferiblemente comprenden desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 200 mg del compuesto 1. Más preferiblemente, las tabletas
25 comprenden entre aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente

100 mg del compuesto 1, y aún más preferiblemente, aproximadamente 100 mg del compuesto 1.

En otro aspecto, esta invención proporciona un proceso de granulación en húmedo, que comprende los
5 siguientes pasos en el orden mostrado:

- a) mezclar una composición que comprende el compuesto 1 y un agente secuestrante de agua para formar una mezcla combinada;
- 10 b) granular la mezcla combinada de a) mientras incorpora agua para formar gránulos húmedos;
- c) secar los gránulos húmedos de b) a $< 65^{\circ}\text{C}$ hasta que se logra un LOD de entre aproximadamente 5% y 11% para proporcionar gránulos secos; y
- 15 d) mezclar un lubricante dentro de los gránulos secos de c) para proporcionar gránulos mezclados.

En otro aspecto, el método adicionalmente comprende: (e) comprimir los gránulos mezclados para formar tabletas.

En otro aspecto, esta invención proporciona una
20 formulación granulada en húmedo que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto 1, un agente secuestrante de agua, un lubricante, y aproximadamente 5% hasta aproximadamente 11% de agua. En otro aspecto, la formulación tiene una densidad en masa de entre
25 aproximadamente 0.35 hasta aproximadamente 0.60 g/mL. En otro

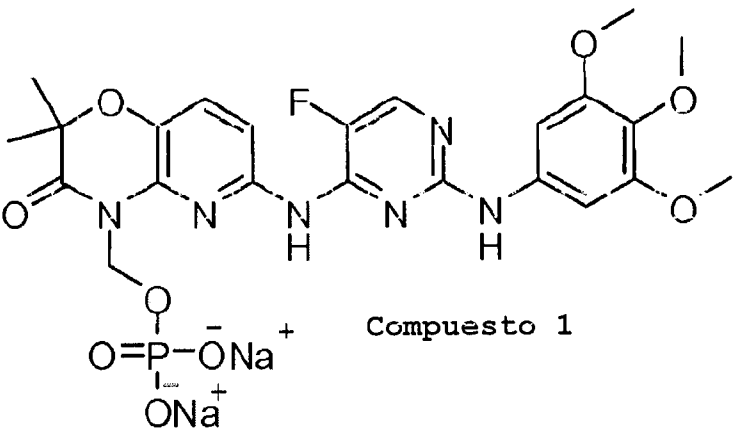
aspecto, esta invención proporciona una tableta formada comprimiendo la formulación.

Descripción Detallada de la Invención

La invención proporciona formulaciones hidrolíticamente estables del compuesto 1 de densidad más alta, preparadas por un proceso de granulación en húmedo. Tales formulaciones inhiben la degradación del compuesto 1 durante un almacenamiento prolongado bajo condiciones ambientales.

Definiciones

El término "compuesto 1" se refiere al siguiente compuesto e hidratos del mismo incluyendo su hexahidrato:

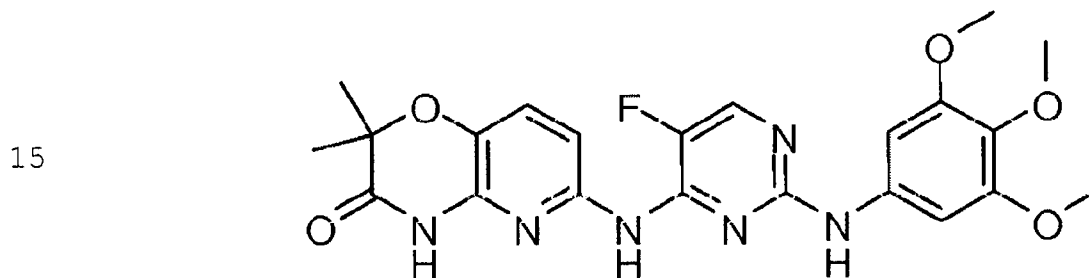


El compuesto 1 se refiere algunas veces en el presente documento como sal disódica de (6-(5-flúor-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidina-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato. Se entiende que la sal disódica se usa para propósitos ejemplificantes solamente y que otras sales aceptables

farmacéuticamente tales como, pero no limitadas a, sal
dipotásica o sal de calcio, o sal de magnesio pueden ser
usadas en lugar de la misma. El compuesto 1 incluye
cualquiera de tales otras sales. El compuesto 1 también
5 incluye los hidratos del mismo, incluyendo pero no limitado
al hexahidrato del compuesto 1.

El compuesto 1 se describe en la Solicitud de
Patente Estadounidense No. Serie 11/453,731, publicada como
US 2006-0234983 A1 la cual se incorpora para referencia en su
10 totalidad.

El termino "compuesto 2" se refiere al siguiente
compuesto e hidratos del mismo:



Compuesto 2

El compuesto 2 se refiere algunas veces en el
20 presente documento como 6-(5-flúor-2-(3,4,5-
trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-2H-
pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona.

Como se usa en el presente documento, el término
"agente secuestrante de agua" se refiere a agentes aceptables
25 farmacéuticamente capaces de absorber agua. Ejemplos de

agentes secuestrantes de agua apropiados incluyen, pero no están limitados a, almidón, cloruro de calcio, gel de sílice, caolín, etc.

Como se usa en el presente documento, el término
5 "agente dispersante o de suspensión" se refiere a un compuesto aceptable farmacéuticamente o composición que evita o retarda el asentamiento de partículas sólidas de la formulación del compuesto 1. Ejemplos de agentes dispersantes/suspensión apropiados incluyen, pero no están
10 limitados a, Plasdone K29/32, Plasdone S-630, hidropropilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, estearato de aluminio, hidroxipropilmetilcelulosa y similares.

Como se usa en el presente documento, el término
15 "relleno" se refiere a cualquier material inerte aceptable farmacéuticamente o composición incorporada a una formulación para incrementar masa. Rellenos apropiados incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina.

Como se usa en el presente documento, el término
20 "lubricante" se refiere a cualquier agente aceptable farmacéuticamente el cual reduce fricción superficial, lubrica la superficie del gránulo, disminuye la tendencia a acumular electricidad estática, y/o reduce friabilidad de los gránulos. Los lubricantes también pueden jugar un papel
25 relacionado en mejorar el proceso de revestimiento,

reduciendo la adhesividad de los aglutinantes en el revestimiento. Así, los lubricantes pueden servir como agentes anti-aglomerantes y agentes humectantes. Ejemplos de lubricantes apropiados son estearato de magnesio, ácido esteárico, u otros aceites vegetales hidrogenados o triglicéridos.

Como se usa en el presente documento, el término "disgregante" se refiere a materiales incorporados a la composición para ayudar a separar (disgregar) y liberar los medicamentos. Ejemplos de disgregantes incluyen, pero no están limitados a, polímeros solubles en agua no-sacáridos, tales como povidina reticulada, que pueden incorporarse a la formulación para mejorar adicionalmente la velocidad de disgregación. Otros disgregantes que también pueden usarse incluyen, por ejemplo, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, y similares; véase por ejemplo, Khattab (1992) J. Pharm. Pharmacol. 45:687-691.

Como se usa en el presente documento, el término "densidad en masa" se refiere a la densidad en masa del polvo no comprimido, no compactado, como se mide al vaciar un exceso de muestra de polvo a través de un embudo en un recipiente de metal liso (por ejemplo, un cilindro con 500 mL de volumen), eliminando el exceso de la acumulación sobre el reborde del recipiente, midiendo la masa restante de polvo y dividiendo la masa por el volumen del recipiente.

Como se usa en el presente documento, el término "densidad compactada" se refiere a la densidad a volumen constante. Esto es, una muestra en polvo suelto (con una "densidad en masa" correspondiente) se coloca en un
5 recipiente, por ejemplo, en un cilindro graduado, y el recipiente compactado sobre una superficie, por ejemplo del orden de decenas a centenas de veces, para compactar la muestra a volumen constante. La densidad de la muestra, una vez que se alcanza el volumen constante vía compactación, es
10 la densidad compactada.

Como se usa en el presente documento, el término "índice de flujo" se refiere a una técnica simple para la determinación de las características de flujo de polvo.

El término "secado" y "seco" se refiere a un
15 proceso el cual disminuye el contenido de agua de una composición hasta un nivel deseado.

Los términos "compresión", "prensado", "moldeado" y "moldeado a presión" se refieren al proceso de aplicar fuerza compresiva a una formulación (polvo o gránulos), como dentro
20 de un molde, para formar una tableta. Los términos "tableta comprimida" y "tableta prensada" significan cualquier tableta formada por tal proceso.

El término "tableta" es usado en su contexto común, y se refiere a una composición sólida hecha
25 comprimiendo y/o moldeando una mezcla de composiciones en

una forma conveniente para deglución o aplicación a cualquier cavidad del cuerpo.

Formulaciones

Antes de formar la tableta, se prepara una
5 formulación granulada en húmedo, se seca, se muele y se mezcla, etc.

La formulación granulada en húmedo comprende agua, compuesto 1, y una cantidad suficiente de un agente secuestrante de agua de densidad en masa mayor, de tal forma
10 que después de secar la formulación húmeda, la densidad en masa de la formulación es suficiente para proporcionar tabletas que tienen una dureza de entre aproximadamente 8 kp hasta aproximadamente 24 kp.

La formulación granulada en húmedo preferiblemente
15 comprende entre aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50 por ciento en peso del compuesto 1, aproximadamente 100 hasta aproximadamente 140 por ciento en peso de un agente secuestrante de agua con base en la cantidad del compuesto 1, y entre aproximadamente 90 hasta aproximadamente 120 por
20 ciento en peso de agua con base en el peso total de la formulación seca antes de granulación en húmedo.

Aditivos opcionales los cuales pueden incorporarse a la formulación incluyen uno o más de lo siguiente:

a) rellenos los cuales, cuando se emplean,
25 preferiblemente están en el intervalo entre

aproximadamente 30 hasta aproximadamente 45 por ciento en peso de la formulación seca antes de granulación en húmedo;

5 b) agentes dispersantes/suspensión o agentes aglutinantes los cuales, cuando se emplean preferiblemente están en el intervalo entre aproximadamente 2 hasta aproximadamente 5 por ciento en peso de la formulación seca antes de granulación en húmedo;

10 c) lubricantes los cuales, cuando se emplean, están en el intervalo desde entre aproximadamente 0.25 y 2.0 por ciento en peso de la formulación seca antes de granulación en húmedo; y

15 d) disgregantes los cuales, cuando se emplean, están en el intervalo desde entre aproximadamente 0.5 y 10.0 por ciento en peso de la formulación seca antes de granulación en húmedo;

cada uno de los cuales se describe arriba.

20 Preferiblemente, la formulación granulada en húmedo comprende el compuesto 1, un agente secuestrante de agua, agua, relleno, agente dispersante o de suspensión y un disgregante.

25 La formulación húmeda puede adicionalmente y opcionalmente incluir un colorante, siempre y cuando esté aprobado y certificado por la FDA. Por ejemplo, colores

ejemplificantes incluyen rojo allura, fucsina ácida D, rojo naftalona B, rojo alimento 8, eosina Y, filoxina B, eritrosina, rojo natural 4, carmín, por mencionar algunos.

También pueden incorporarse edulcorantes a la formulación o al núcleo exterior de la tableta para crear o incorporar dulzura. Rellenos sacáridos y aglutinantes, por ejemplo, manitol, lactosa, y similares pueden incorporarse para este efecto. Por ejemplo, ciclamatos, sacarina, aspartame, acesulfame K (Mukherjee (1997) Food Chem. Toxicol. 35:1177-1179), o similares (Rolls (1991) Am. J. Clin. Nutr. 53:872-878) pueden usarse. Edulcorantes además de azúcares tienen la ventaja de reducir el volumen de masa de la tableta (centro de tableta y/o revestimiento) y sin afectar las propiedades físicas de la tableta.

15 **Proceso de Fabricación**

El proceso de fabricación preferido de esta invención para granulación en húmedo comprende premezclar todos los componentes de la formulación requeridos excepto agua hasta que estén homogéneos. En una modalidad preferida, el premezclado se lleva a cabo en un granulador tal como un Granulador de Esfuerzo Cortante Alto Fielder PMA 300 con diámetro de impulsor de 91.44 centímetros (36 pulgadas), y el premezclado comprende mezclar todos los componentes juntos a velocidades de impulsor en el intervalo entre aproximadamente 20 30 hasta aproximadamente 70 rpm durante un período de entre 25

aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 5 minutos.

Después se rocía agua sobre/dentro de la composición seca para formar la formulación granulada en húmedo descrita en el presente documento. El agua se
5 incorpora preferiblemente a una velocidad constante durante un período desde aproximadamente 1 kg/min hasta aproximadamente 5 kg/min con mezclado constante durante incorporación o mezclado después de incorporación. En cualquier caso, el mezclado continúa hasta que la composición
10 granulada en húmedo es homogénea.

La formulación granulada en húmedo entonces se seca usando técnicas convencionales para reducir el contenido de agua hasta un nivel predeterminado. Preferiblemente, el contenido de agua de la formulación granulada secada está
15 entre aproximadamente 5% hasta aproximadamente 11% en peso. El secado puede realizarse a varias temperaturas y tiempos. Un experto en el arte podría determinar fácilmente los tiempos de secado apropiados con base en el contenido de agua inicial, el contenido de agua final deseado, y la
20 temperatura(s) de secado empleada.

La formulación granulada secada se muele usando maquinaria y técnicas convencionales. En una modalidad, la formulación se muele a través de una criba de malla apropiada usando equipo de molienda disponible comercialmente tal como,
25 por ejemplo, Quadro Comil 196S (Quadro, Millbum, NJ).

En una modalidad, la formulación granulada seca, se evalúa por grado de degradación de compuesto 1 a compuesto 2 así como para confirmar que la densidad en masa de la formulación proporcionará dureza de tableta de entre 5 aproximadamente 8 hasta aproximadamente 24 kp durante la compresión. Sorprendentemente, se ha encontrado que el uso de agua en el proceso de granulación en húmedo así como temperaturas elevadas durante el protocolo de secado, no altera significativamente la cantidad del compuesto 1 en la 10 formulación. Generalmente, no más de 1% en peso del compuesto 1 se degrada durante el proceso de granulación y secado y aún más preferiblemente no más de 0.5% en peso.

La presión o compresión de la formulación seca, granulada y molida puede lograrse usando cualquier prensa 15 para tableta. Están disponibles muchos medios alternativos para efectuar este paso, y la invención no está limitada por el uso de cualquier equipo particular. En una modalidad preferida, el paso de compresión se lleva a cabo usando una prensa para tableta tipo giratoria. La tableteadora tipo 20 giratoria tiene un tablero giratorio con múltiples orificios-pasantes, o moldes, para formar tabletas. La formulación se inserta dentro del molde y se moldea a presión.

El diámetro y forma de la tableta depende del molde y perforaciones seleccionadas para la compresión de la 25 formulación molida y mezclada. Las tabletas pueden ser

discoides, ovaladas, alargadas, redondas, cilíndricas, triangulares, y similares. Las tabletas pueden ser rayadas para facilitar el rompimiento. La superficie superior o inferior puede ser grabada en alto relieve o bajo relieve con
5 símbolos o letras.

La fuerza de compresión puede seleccionarse con base en el tipo/modelo de prensa, una dureza deseada de las tabletas resultantes desde aproximadamente 3 kp hasta aproximadamente 24 kp así como otros atributos, tales como
10 friabilidad, disgregación o características de disolución, etc. La modalidad preferida se describe en los Ejemplos abajo.

Medición de propiedades de Tableta

La dureza de la tableta es una medición de fuerza
15 física de una tableta. La resistencia de una tableta a despostillado, abrasión, o rompimiento bajo condiciones de almacenamiento, transportación, y manipulación antes de uso depende de su dureza, o "resistencia a trituración". La resistencia a "tensión" o "trituración" de la tableta se
20 define como la fuerza requerida para romper una tableta por compresión en la dirección radial. Esta se mide típicamente usando uno de los muchos probadores de dureza de tableta disponibles comúnmente. Por ejemplo, los probadores de dureza "Stokes" y "Monsanto" miden la fuerza requerida para romper
25 la tableta cuando la fuerza generada por un resorte

helicoidal se aplica diametralmente a la tableta. Un probador de dureza "Strong-Cobb" también mide la fuerza aplicada diametralmente para romper una tableta, la fuerza aplicada por una bomba de aire forzando un émbolo contra la tableta colocada sobre un bloque. Probadores de dureza operados eléctricamente, tal como el aparato Schleuniger (también conocido como un "Heberlein") puede usarse. Véase también, TS-50N, Okada Seiko Co., Japón; Bi (1996) Chem. Pharm. Bull. (Tokio) 44:2121-2127.

10 Friabilidad de tableta es una medida de resistencia física de una tableta, y se define como la capacidad de la tableta comprimida para resistir abrasión y desgaste. Esto se mide típicamente girando las tabletas en un recipiente giratorio y determinando pérdida de peso (véase De Jong 15 (1987) Pharm Weekbl (Sci)9:24-28). Estos dispositivos giratorios se llaman "friabiladores". El friabilador proporciona abrasión por fricción a la muestra de tableta y se usa para medir la resistencia a abrasión o desgaste de tabletas. La pérdida de peso se mide después de un número 20 fijo de revoluciones de un tambor giratorio a una velocidad controlada.

El aparato friabilador generalmente usa un tambor de 285 mm de polímero sintético transparente con superficies internas pulidas. Un lado del tambor es 25 desmontable. Las tabletas se voltean en cada vuelta del

tambor por una proyección curva que se extiende desde el centro del tambor hacia la pared exterior. El tambor se fija al eje horizontal de un dispositivo que gira a aproximadamente 25 a 30 rpm. Así, en cada vuelta, las tabletas se ruedan o deslizan y caen sobre la pared del tambor o sobre cada otra. Muchos de tales aparatos están disponibles comúnmente, por ejemplo, el friabilador tipo Roche (Van Kel Industries, Inc., Edison, N. J.); un Erweka Friability Apparatus (Erweka Instruments, Milford, Conn.) (Bi(1996)supra, Chowhan (1982) J. of Pharm. Sci. 71:1371-1375), y similares.

En un protocolo ejemplificante, se usa el protocolo estándar United States Pharmacopia (USP) para medir friabilidad. Brevemente, las tabletas se colocan en un friabilador que es un tambor de 285 mm, aproximadamente 39 mm en profundidad, de polímero sintético transparente. Las tabletas se "voltean" en cada vuelta del tambor por una proyección curva que se extiende desde el centro del tambor. El tambor se gira durante aproximadamente cuatro minutos a aproximadamente 25 rpm, resultando en un total de 100 rotaciones. Un mínimo de aproximadamente 20 tabletas se usa en cualquier prueba, a menos que las tabletas pesen sobre 650 mg, en cuyo caso se usan solamente 10 tabletas. Después del tiempo asignado, las tabletas se retiran del friabilador,

y, con la ayuda de presión de aire o un cepillo, se retiran las partículas adheridas y polvo, y permanecen las tabletas que se pesan con precisión. Se calcula el porcentaje de pérdida de peso.

5 La disolución de tableta se mide por la cantidad de tiempo para que el 75% de la tableta se disuelva en una solución acuosa amortiguada hasta pH 7.4 y mantenida a 37° C $\pm 0.5^\circ$ C y mezclada con paleta a 75 rpm.

10 Ejemplos adicionales de formación de tableta se proporcionan en la Patente Estadounidense No. 6,669,956 la cual se incorpora en el presente documento para referencia en su totalidad.

Ejemplos

15 La invención se entiende adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos, los cuales pretenden ser puramente ejemplificantes de la invención. La presente invención no está limitada en alcance por las modalidades ejemplificadas, las cuales se pretenden únicamente como ilustraciones de aspectos individuales de la invención.

20 Cualesquier métodos que son funcionalmente equivalentes están dentro del alcance de la invención. Varias modificaciones de la invención además de aquellas descritas en el presente documento serán evidentes a aquellos expertos en el arte a partir de la descripción antecedente. Tales modificaciones

25 caen dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

En los ejemplos descritos a continuación así como a través de la solicitud, las siguientes abreviaciones tienen los siguientes significados. Si no se definen, los términos tienen sus significados aceptados generalmente.

- mL = Mililitro
- g = Gramo
- mg = Miligramo
- rpm = revoluciones por minuto
- Min = minuto
- mm = Milímetro
- v/v = volumen/volumen
- °C = grados Celsius
- LOD = pérdida en secado
- kp = kilopondio (=1 kilogramo (kg) o 9.807 Newtons de fuerza)
- API = ingrediente farmacéutico activo

MATERIALES Y EQUIPO

- Compuesto 1
- Celulosa Microcristalina Avicel 102 (Patheon)
- Emcocel 90 M, JRS Pharma E9B4B11X
- Almidón 1500, Coloreon, (Patheon)
- Plasdone S-630, ISP
- Plasdone K29/32, ISP (Patheon)
- Explotab JRS Pharma (Patheon)

- Estearato de Magnesio, Mallinkrodt
- Punch & Die para tableta de 500 mg, 0.892 x 1.6 cm (0.3510" x 0.6299"), Forma Ovalada
- Balanza, AX105, Mettler-Toledo Inc.
- 5 • Balanza, PG3001-S, Mettler-Toledo Inc.
- Friabilador de Tableta (USP), Pharma Alliance
- Mini Mezclador Mezcladora-V, Globe Pharma
- Cribas de Prueba Estándar USA
- Secador de Lecho de Fluido MiniGlatt, Tipo 3, Glatt
- 10 • Probador de Dureza de Tableta, Holland C40 Tablet Hardness Tester, Engineering Systems
- Calorímetro de Exploración Diferencial, DSC Q100 por TA Instruments
- Cámara de Humedad de Laboratorio Mod. LH-1.5, Associated Environmental Systems
- 15 • Difracción de Polvo Rayos-X, Miniflex Tabletop XRD System por Rigaku/MSD, The Woodlands, TX
- Prensa de Tableta Giratoria Stokes B-2
- Sistema HPLC, Waters con Detector de Arreglo de Fotodiodo
- 20 • Probador de disolución, Sotax Dissolution con Rainbow Monitor System
- Analizador de Humedad HB43, Mettler-Toledo Inc.
- Probador de Flujo de Polvo Flodex, Hanson Research Corp.
- 25 • Granulador de Esfuerzo Cortante Alto, Mod. KG-5,

Key International, Inc.

Ejemplo 1

Preparación de la Mezcla Final

Se preparó un lote de 125 g de gránulos del compuesto 1
5 mezclando el compuesto 1 con todos los excipientes excepto estearato
de magnesio (listado en la Tabla 1) sobre una bandeja de papel usando
una espátula, granulado con aproximadamente 130 g de agua. Los
gránulos se secaron en el lecho fluidizado a 60 °C y se recolectaron
con 7.3% y 6.5% LOD. Estos entonces se molieron, mezclaron con 2% de
10 estearato de magnesio durante 2 minutos para hacer la mezcla final.
La formulación se muestra en la Tabla 1. La mezcla final se
caracterizó y presionó en tabletas. Las tabletas se probaron para
potencia e impurezas, dureza y disolución. El ejemplo 2 muestra una
composición de mezcla final (Tabla 2) usando un Granulador de
15 Esfuerzo Cortante Alto KG-5.

Tabla 1

Excipiente	p(g)
Compuesto 1	32.5
Avicel PH102	38.75
Almidón 1500	40
Plasdone K29/32	3.75
Explotab	7.5
Estearato de Magnesio	2.5
Total	125

20

25

Ejemplo 2

Tabla 2: Preparación de la Mezcla Final usando un Granulador de Esfuerzo Cortante Alto KG-5

5

Excipiente	p(g)
Compuesto 1	130
MCC Avicel PH102	157.5
Almidón 1500	160
Plasdone K29/32	15
Explotab	30
Estearato de Magnesio	7.5
Total	500

10

Ejemplo 3

15 **Preparación de la Mezcla en Polvo del Compuesto 1**

Se prepararon tres lotes de 500g de mezclas de polvo del compuesto 1 (véase la Tabla 3) de conformidad con el siguiente método. Se usó un Granulador de Esfuerzo Cortante Alto KG-5 con un diámetro de impulsor de 20.32 centímetros (8 pulgadas) para premezclar todos los ingredientes (excepto estearato de magnesio) a velocidades de impulsor baja (155 rpm), media (405 rpm), o alta (600 rpm) con la velocidad de cortadora de 1200 rpm

20

25

durante 2 minutos. Se incorporó agua a una velocidad de 30 a 31.5 g/min a la mezcla de polvo. Después de que se incorporó la cantidad de agua completa, la mezcla fue mezclada durante 2 minutos adicionales.

5 Los gránulos húmedos se secaron con el Secador de Lecho Fluido MiniGlatt a 60 °C con LODs objetivos y se inspeccionaron visualmente la textura, tamaño, forma, adhesividad, etc., del gránulo. También se evaluó el secado a varias temperaturas y tiempos. Los

10 gránulos se molieron a través de CoMill U3 con criba de malla 0 32R (agujeros con diámetro de 0.8407 milímetros (0.0331 pulgadas)), se incorporó 1.5% de estearato de magnesio y se mezcló durante 2 minutos en el mezclador-V para hacer las mezclas finales. Las

15 mezclas finales se verificaron por degradación mediante HPLC, y se determinaron propiedades físicas tales como, Densidad en masa, Densidad Compactada, Índice de Carr, Proporción de Hausner e Índice de Flujo mediante Flodex. Las mezclas finales se

20 comprimieron en tabletas de 500 mg usando Prensa Giratoria Stokes B-2 con perforaciones de óvalo modificadas de 7.8 x 15.5 milímetros (0.3071x0.6102 pulgadas). Las tabletas se comprimieron con las mismas configuraciones de presión para obtener dureza

25 de tableta máxima/realizable.

Tabla 3

Excipiente	p(g)
Compuesto 1	130
MCC Avicel PH102	157.5
Almidón 1500	160
Plasdone K29/32	15
Explotab	30
Estearato de Magnesio	7.5
Total	500

El índice de Carr es una medida de compresibilidad de polvo y definido como porcentaje de (Densidad Compactada - Densidad en masa)/Densidad Compactada. A mayor índice, más comprimible es el polvo y más deficiente el flujo. Un índice que es de 5 a 15% indica capacidad de flujo de excelente a buena. La Proporción de Hausner es la proporción de Densidad Compactada a Densidad en masa y es una evaluación de fricción interpartícula. Una proporción < 1.6 es una indicación de fricción aceptable, en otras palabras buen flujo de polvo. La máxima dureza alcanzable se define como la dureza lograda con la fuerza de compresión máxima.

Ejemplo 4

Propiedades Físicas de la Mezcla Final

El compuesto 1 (como el hexahidrato se granuló con los excipientes (excepto estearato de magnesio) en la Tabla

4. Se midieron las propiedades físicas de la mezcla final hecha por granulación del compuesto 1 con todos los excipientes juntos y secados hasta 6.5% LOD y se muestran en la Tabla 5.

5

Tabla 4

Excipiente	p(g)
Compuesto 1	32.5
MCC Avicel PH102	38.75
Almidón 1500	40
Plasdone K29/32	3.75
Explotab	7.5
Estearato de Magnesio	2.5
Total	125

10

15

Tabla 5

Densidad de Masa	0.374 g/mL
Densidad Compactada	0.420 g/mL
Indice de Carr	11.0 %
Proporción de Hausner	1.12
Indice de Flujo	16 mm

20

El Indice de Carr de 15% y un índice de flujo de 16 mm indican un flujo de polvo excelente de la mezcla final.

25

Ejemplo 5

Dureza de Tabletas Máxima Alcanzable

Tabletas de mezclas finales preparadas se describen en el Ejemplo 4 con 7.27% y 6.47% LOD y se comprimieron y se determinó la dureza. Los resultados se proporcionan en la Tabla 6. La dureza de la tableta fue la máxima que se alcanzó. Como se demostró, se obtuvieron tabletas con dureza de 27.9 a 33.8 kp. Todas las tabletas de estas mezclas finales aparecieron color crema y altamente homogéneas. La mezcla final con 6.47% se comprimió a tabletas con dureza de 20 kp y 30 kp. Las tabletas presentaron disolución > 75 % después de 30 minutos, indicando una tolerancia grande con respecto a la dureza de las tabletas.

Tabla 6

LOD de Mezcla Final = 7.27%			LOD de Mezcla Final = 6.47%		
Peso, mg	Dureza, kp	Espesor, mm	Peso, mg	Dureza, kp	Espesor, mm
500	27.9	4.98	505	33.8	5.06
504	29.8	5.05	506	32.2	5.08
501	29.1	5.04	505	33.8	5.08

Ejemplo 6

Estabilidad del compuesto 1 en Tabletas

Las tabletas del Ejemplo 5 se almacenaron bajo condiciones de vida útil intensificadas (un mes a 40 °C y 75%

Humedad Relativa) y se analizaron por pureza y potencia mediante HPLC. Los resultados de análisis para tabletas después de un mes mencionadas anteriormente mostraron una pureza de 98.8-99.1%.

5

Ejemplo 7

10

Lotes seleccionados de gránulos los cuales fueron producidos por los métodos descritos en el Ejemplo 3, se sometieron adicionalmente a varios parámetros de granulación mostrados en la Tabla 7. La velocidad de impulsor fue variada y se observó que velocidades de impulsor bajas conducen a gránulos menos densos. Además, la cantidad de agua rociada durante el proceso se evaluó y se encontró que menos agua rociada también puede ayudar a disminuir la densidad de gránulos.

Tabla 7

15

20

25

Lote	A	B	C
Tamaño de Lote, g	500	500	450
Velocidad de Impulsor, rpm	405	600	155
Velocidad de Corte, rpm	2000	2000	1200
Agua incorporada g/min	30	30	31.5
Agua consumida, g	250	260	185
LOD de gránulos húmedos	37.1%	38.9%	33.7%
LOD de gránulos secos	6.5%	6.0%	6.6%
Densidad de Masa, g/mL	0.570	0.621	0.505
Densidad Compactada, g/mL	0.632	0.674	0.583

5

Lote	A	B	C
Proporción de Hausner	1.11	1.09	1.15
Indice de Carr	9.81	7.86	13.4
Indice de Flujo	14 mm	14 mm	14 mm

* Lote C es una combinación de tres lotes independientes. Procedimientos experimentales para Lote A, B, C son los mismos excepto la velocidad de Impulsor, velocidad de corte, proporción y cantidad de agua incorporada.

Todos los gránulos poseen propiedades de flujo excelentes como se midió por la proporción de Hauser, índice de Carr e índice de flujo. El LOD de gránulos secos, 6.0 a 6.6%, está cercano a 7.1% como en la mezcla inicial. Estas mezclas aparecieron ideales para compresión de tableta.

Las tabletas se comprimieron a partir de estas mezclas después de mezclar con estearato de magnesio a la fuerza de compresión máxima. Los resultados se resumen en la Tabla 8. Mientras menos densa es la mezcla, son más duras las tabletas. La mezcla con densidad de 0.65 g/mL resultó en tabletas con la dureza máxima de 5-8 kp.

69

Tabla 8

5

Dureza de Tableta Máxima para Lote A: Densidad de Masa 0.570 g/Ml		
Tableta p, mg	Dureza, kp	Espesor, mm
517	20.8	5.09
521	20.2	5.18
516	19.2	5.21
Dureza de Tableta Máxima para Lote B: Densidad de Masa 0.621 g/mL		
Tableta p, mg	Dureza, kp	Espesor, mm
501	17.3	4.91
502	16.3	4.93
502	15.0	4.94
Dureza de Tableta Máxima para Lote C: Densidad de Masa 0.505 g/mL		
Tableta p, mg	Dureza, kp	Espesor, mm
507	35.9	5.01
502	35.4	4.99
500	33.7	4.98

10

15

Ejemplo 8

20

Contenido de humedad (LOD) vs. Dureza de las tabletas con densidad de la mezcla < 0.55 g/mL

25

Los gránulos del Lote A (Ejemplo 7) se secaron a 50 °C, 60 °C y 70 °C para LOD de 6.4 a 6.8%. Los gránulos secos se analizaron por HPLC. Permanecieron los mismos los perfiles de pureza/impureza para las tres condiciones de secado.

Comparado con API, hubo disminución 0.15% en pureza y la misma cantidad de incremento en el compuesto 2. Las tabletas comprimidas del Lote A se secaron y analizaron vía HPLC y proporcionó resultados similares a los gránulos. La disolución de las tabletas fue > 75% después de 30 min.

Ejemplo 9

Contenido de Humedad (LOD) vs. Dureza

El lote C (Ejemplo 7) se secó adicionalmente en grupos 6x65 g (Etiquetado C1 a C6) para LOD de 4.7, 5.6, 6.7 7.6, 8.7 y 9.3%. Todos los gránulos secos se molieron a través de CoMil con criba de malla #25, y mezclaron con 1.5% estearato de magnesio durante 2 minutos. Las propiedades físicas de las mezclas finales se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
LOD, %	4.70	5.58	7.55	6.74	8.74	9.33
Peso Muestra, g	51.2	50.1	48.9	51.1	48.3	49.8
Densidad de Masa, g/mL	0.517	0.506	0.499	0.511	0.503	0.507
Densidad Compactada, g/mL	0.595	0.589	0.579	0.581	0.574	0.586
Indice de Carr	13.1	14.1	13.8	12.1	12.4	13.5
Proporción de Hausner	1.15	1.16	1.16	1.14	1.14	1.16

Las mezclas finales C-1- a C-6 de la Tabla 9 se comprimieron de manera separada en tabletas de 500 mg bajo la misma fuerza de compresión máxima. LOD de las mezclas finales, peso, dureza y espesor de las tabletas se proporcionan en la Tabla 10.

Tabla 10

	p, mg	Dureza, kp	Espesor, mm
Tableta C-1 LOD=4.70%	477	29.2	4.85
	513	32.5	5.08
	514	34.4	5.09
Tableta C-2 LOD=5.58%	516	35.2	5.04
	511	31.3	5.08
	500	31.9	4.99
Tableta C-4 LOD=6.74%	507	35.9	5.01
	502	35.4	4.99
	500	33.7	4.98
Tableta C-3 LOD=7.55%	502	33.0	4.94
	500	33.0	4.92
	503	32.7	4.95
Tableta C-5 LOD=8.74%	502	29.5	4.93
	500	29.0	4.94
	503	26.0	4.94
Tableta C-6 LOD=9.33%	506	26.9	4.97
	505	26.4	4.97
	505	27.0	4.99

Todas las Patentes Estadounidenses, Publicaciones de Solicitud de Patente Estadounidense, Solicitudes de Patente Estadounidense, patentes extranjeras, solicitudes de patentes extranjeras, y publicaciones no patentadas referidas en esta especificación y/o listadas en la Hoja de Datos de Solicitud se incorporan en el presente documento para

referencia, en su totalidad.

Aunque la invención anterior se ha descrito con algún detalle para facilitar el entendimiento, será evidente que ciertos cambios y modificaciones pueden practicarse dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. En consecuencia, las modalidades descritas se consideran como ilustrativas y no restrictivas, y la invención no está limitada a los detalles proporcionados en la presente, sino que puede modificarse dentro del alcance y equivalentes de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación granulada en húmedo caracterizada porque comprende agua, una cantidad eficaz de sal disódica de (6-(5-flúor-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato y una cantidad suficiente de un agente secuestrante de agua para inhibir la descomposición de sal disódica de (6-(5-flúor-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato, en donde la formulación, después de secado, tiene una densidad en masa suficiente para formar tabletas que tienen una dureza en el intervalo de aproximadamente 6kp hasta aproximadamente 30 kp.
2. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque después de secar la formulación tiene una densidad en masa de entre aproximadamente 0.35 hasta aproximadamente 0.65 g/mL.
3. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente secuestrante de agua se selecciona a partir del grupo que consiste de almidón, sulfato de magnesio, cloruro de calcio, gel de sílice, y caolín.
4. La formulación de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque el agente secuestrante

de agua es almidón.

5. La formulación de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el almidón está parcialmente pregelatinizado.

5 6. La formulación de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque el almidón proviene de Maíz.

7. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque adicionalmente
10 comprende por lo menos uno de un relleno, un lubricante, un agente dispersante o de suspensión, un agente aglutinante y un disgregante.

8. Una tableta caracterizada porque comprende agua, una cantidad terapéuticamente eficaz de sal disódica de (6-
15 (5-flúor-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato y una cantidad suficiente de un agente secuestrante de agua para inhibir la descomposición de sal disódica de (6-
(5-flúor-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)-
20 2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato, en donde la tableta tiene una dureza en el intervalo de aproximadamente 6 kp hasta aproximadamente 30 kp.

9. La tableta de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque exhibe por lo menos 75% de disolución
25 en menos de 45 minutos en una solución acuosa mantenida con

pH 7.4, una temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, y una velocidad de pala de 75 rpm.

10. La tableta de conformidad con reivindicación 8, caracterizada porque adicionalmente comprende por lo menos uno de un relleno, un lubricante, un agente dispersante o de suspensión, un agente aglutinante, y un disgregante.

11. La tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8, 9 o 10, caracterizada porque comprende desde más de 25 mg hasta aproximadamente 200 mg de sal disódica de (6-(5-flúor-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato.

12. La tableta de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque comprende aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 100 mg de sal disódica de (6-(5-flúor-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato.

13. La tableta de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque comprende aproximadamente 100 mg de sal disódica de (6-(5-flúor-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato.

14. Un método para formular sal disódica de (6-(5-flúor-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-

oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato en una formulación para compresión de tableta caracterizado porque comprende:

- 5 a) mezclar sal disódica de (6-(5-flúor-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato con almidón y opcionalmente por lo menos uno de un relleno, un lubricante, un agente dispersante o de suspensión, un agente aglutinante
10 y un disgregante, con una velocidad de impulsor suficiente para formar una mezcla de polvo homogénea que tiene una densidad en masa, después de secado, de aproximadamente 6 kp hasta aproximadamente 30 kp;
- 15 b) rociar entre aproximadamente 15 por ciento y 40 por ciento en peso de agua en la mezcla de polvo homogénea de a) y mezclar para formar gránulos ampliados; y c)secar los gránulos ampliados de b)
20 hasta que se logra un LOD de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 11%, para proporcionar gránulos secos.

15. El método de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque los gránulos secos son dimensionados entre aproximadamente 25 µm hasta aproximadamente 900 µm en
25 diámetro.

16. El método de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque adicionalmente comprende moler los gránulos secos, para proporcionar gránulos molidos.

5 17. El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque los gránulos secos se muelen de tal manera que aproximadamente 90 por ciento en peso de los gránulos molidos tienen un tamaño de partícula entre aproximadamente 25 hasta aproximadamente 900 µm en diámetro.

10 18. El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque adicionalmente comprende mezclar los gránulos molidos con un lubricante hasta ser homogéneos, y después formar tabletas de la formulación resultante.

19. Un proceso de granulación en húmedo, caracterizado porque comprende:

- 15 a) mezclar una composición que comprende el compuesto 1 y un agente secuestrante de agua para formar una mezcla combinada;
- b) granular la mezcla combinada de a) mientras incorpora agua para formar gránulos húmedos;
- 20 c) secar los gránulos húmedos de b) a < 65°C hasta que se logra un LOD de entre aproximadamente 5% y 11% para proporcionar gránulos secos; y
- d) mezclar un lubricante en los gránulos secos de c) para proporcionar gránulos mezclados.

25 20. El método de conformidad con la reivindicación

19, caracterizado porque adicionalmente comprende:

e) comprimir los gránulos mezclados para formar tabletas.

21. Una formulación granulada en húmedo
5 caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto 1, un agente secuestrante de agua, un lubricante, y aproximadamente 5% hasta aproximadamente 11% de agua.

22. La formulación granulada en húmedo de
10 conformidad con la reivindicación 21, caracterizada porque tiene una densidad en masa de entre aproximadamente 0.35 hasta aproximadamente 0.65 g/mL.

23. Una tableta caracterizada porque se forma
comprimiendo la formulación granulada en húmedo de
15 conformidad con la reivindicación 21.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen tabletas que comprenden formulaciones estables hidrolíticamente de sal disódica de (6-(5-flúor-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-
5 3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato (compuesto 1) preparado por un proceso de granulación en húmedo.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 064311-2710	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2008/082618	International filing date (day/month/year) 06/11/2008	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/11/2007
Applicant RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 29.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6b/a).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/082618

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/20 A61K31/538

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WFI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/078846 A (RIGEL PHARMACEUTICALS INC [US]; SINGH RAJINDER [US]; BHAMIDIPATI SOMAS) 27 July 2006 (2006-07-27) cited in the application paragraphs [0182], [0190], [0191]	8-13
P,A	BAJPAI MALINI: "Fostamatinib, a Syk inhibitor prodrug for the treatment of inflammatory diseases." IDRUGS : THE INVESTIGATIONAL DRUGS JOURNAL MAR 2009, vol. 12, no. 3, March 2009 (2009-03), pages 174-185, XP009122338 ISSN: 2040-3410 the whole document	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 September 2009

Date of mailing of the international search report

14/09/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5318 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Friederich, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/082618

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006078846 A	27-07-2006	AU 2006206458 A1	27-07-2006
		BR PI0606318 A2	16-06-2009
		CA 2591948 A1	27-07-2006
		EP 1856135 A1	21-11-2007
		JP 2008527049 T	24-07-2008
		KR 20070098926 A	05-10-2007
		US 2009124580 A1	14-05-2009
		US 2006211657 A1	21-09-2006
		US 2006234983 A1	19-10-2006
		US 7563892 B1	21-07-2009

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To: see form PCT/ISA/220		WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)	
DOCKETED SEP 15 2008 DUE DATE 12-14-09 BY <u>AB</u>		Date of mailing (day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/US2008/082613	International filing date (day/month/year) 06.11.2008	Priority date (day/month/year) 07.11.2007	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC H1V. A61K9/20 A61K31/538			
Applicant RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.			
1. This opinion contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application 2. FURTHER ACTION If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 68.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered. If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later. For further options, see Form PCT/ISA/220. 3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.			
Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Friederich, Martin Telephone No. +49 89 2399-7860

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/082618

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/082618

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-7,14-23</u>
	No: Claims	<u>8-13</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-7,14-23</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-23</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following document:

D1: WO 2006/078846 A (RIGEL PHARMACEUTICALS INC [US]; SINGH RAJINDER [US]; BHAMIDIPATI SOMAS) 27 July 2006 (2006-07-27) cited in the application

If not indicated otherwise, the relevant passages are those mentioned in the International search report.

Art. 33(2) The present application does not meet the requirements of Article 33(2) PCT, because the subject-matter of **claims 8-13** does not appear to be new in the sense of Article 33(2) PCT. **Claims 1, 2, 8, 9, 14** attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved ("a sufficient amount", "wherein said formulation has a bulk density of", "wherein said tablet has a hardness of", "sufficient to form"), which merely amounts to a statement of the underlying problem, without providing the technical features necessary for achieving this result. said features are therefore not considered conferring novelty to said claims.

D1 discloses tablets comprising fostamatinib, silica and further ingredients. It is assumed that traces of water are always present.

The subject-matter of **claims 8-13** is therefore not considered to be new (Article 33(2) PCT).

The subject-matter of **claims 1-7 and 14-23** is considered to be new in the sense of Article 33(2) PCT since the wet granulation process delimits these claims from the prior art at hand.

Art. 33(3) The subject-matter of **claims 1-7 and 14-23** is considered to involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/US2008/082618

D1 discloses tablets comprising fostamatinib, from which the subject-matter of **claims 1-7 and 14-23** differs in that a wet granulation method is used.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as how to provide an improved tableting process.

The present application states existing problems with direct compression and water sensibility of the active ingredient (see the description of the present application, page 1, line 24 - page 3, line 5) and suggests to solve the problem posed by using a wet granulation process and a "water sequestering agent".

It has been shown in the examples of the present application that the claimed process provided stable fostamatinib tablets having a sufficient hardness and rapid disintegration.

It is therefore noted, that the solution proposed in **claims 1-7 and 14-23** of the present application, which are clearly restricted to said manufacturing process, is considered to be inventive in the sense of Article 33(3) PCT.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, CJ 11/2003, CJ 12/2003

84

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS

CPRTENFRDE

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES
PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Archivo de referencia del solicitante o agente 064311-2710	PARA ACCION ADICIONAL véase Forma PCT/ISA/220 así como, en donde aplique el inciso 5 posterior	
Solicitud Internacional No. PCT/US2008/082618	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 06/11/2008	Fecha de Prioridad (la más cercana) (día/mes/año) 07/11/2007
Solicitante RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.		
Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de la Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 18. Se transmite una copia a la Oficina Internacional. Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de <u>3</u> hojas. ☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica anterior citado en este reporte.		

1. Bases del reporte

a. Con respecto al Lenguaje, la búsqueda internacional se ha llevado a cabo en base

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el que se presentó

☐ una traducción de la solicitud internacional____, la cual está en lenguaje de una traducción elaborada para el propósito de la búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).

b. Este reporte de búsqueda internacional se ha establecido tomando en cuenta la rectificación de un error obvio autorizado o notificado a esta Autoridad bajo la Regla 91 (Regla 43.6bis(a)).

c. ☐ Con respecto a cualquier secuencia de aminoácido y/o nucleótido descrito en la solicitud internacional, véase el recuadro No. I.

2. ☐

3. ☐ Ciertas reivindicaciones no son localizables (véase Cuadro II).

La unidad de la invención es deficiente (véase Cuadro III).

4. Con respecto al título,

☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante,

☐ esta Autoridad ha establecido que el texto se lea como sigue:

5. Con respecto al resumen,

☒ El texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto, de acuerdo con la Regla 38.2(b), tal como aparece en el cuadro IV. El solicitante puede, dentro de un mes a partir de la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional, someter a consideración comentarios a esta autoridad.

6. Con respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos que se va a publicar con el resumen es la Figura No. ____

☐ Como lo sugirió el solicitante.

☐ Porque al solicitante le faltó sugerir una figura.

Porque esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☐ Ninguna de las figuras se publica con el resumen

Forma PCT/ISA/210 (primera hoja) (Abril 2007)

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/US2008/082618

A. CLASIFICACION DEL ASUNTO RELACIONADO INV. A61K9/20 A61K31/538 De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o ambas la clasificación nacional e IPC.		
E. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación) A61K		
Documentación buscada diferente de la documentación mínima, al grado que estos documentos se incluyen en los campos buscados.		
Base de datos, electrónica, consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, donde se puede practicar, términos de búsqueda usados). . EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES		
Categori a*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la reivindicación No.
E	WO 2006/078846 A (EIGEL PHARMACEUTICALS INC [US]; SINGH RAJINDER [US]; PHAMIDIPATI SOMAS) 27 Julio 2006 (2006-07-27) citado en la solicitud Párrafos [0182], [0190], [0191] -----	9-13
P,A	RAJFAT MALINI: "Fostamatinib, a Syk inhibitor prodrug for the treatment of Inflammatory diseases." IDRUGS: THE INVESTIGATIONAL DRUGS JOURNAL MAR 2009, vol. 12, no. 3, Marzo 2009 (2009-03), páginas 174-185, XP009122338 ISSN: 2040-3410 el documento completo -----	
☒ Documentos adicionales se listan en la ☒ Véase el anexo de la familia de patentes		
*	Categorías especiales de los documentos citados	
"A"	documento que define el estado general de la técnica, que no se considera que es de pertinencia particular	
"E"	documento que define el estado general de la técnica, que no se considera que es de pertinencia particular	
"L"	Documento anterior, pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional	
"O"	documento que puede crear dudas de la reivindicación(es) de prioridad	
"T"	documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad, y que no provoca conflicto con la solicitud, pero se cita para entender el principio o teoría que trata la invención	
"X"	documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo	
"Y"	documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo	

o que se cita para establecer la " fecha de publicación de otra " situación u otra razón especial (como se especifique) documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada	documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más de estos documentos, estas combinaciones son obvias para una persona experta en la técnica & " documento miembro de la familia de patentes
Fecha de la actual terminación de la búsqueda internacional 7 Septiembre 2009	Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional 14/09/2009
Nombre y dirección de envío de ISA Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Friederich, Martin

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2008/082618

C. (Continuación). DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES		
Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la reivindicación No.
A	EP 0 508 234 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 14 Octubre 1992 (1992-10-14) citado en la solicitud página 13; compuestos V, XIII A -- -----	1-25

98

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de la familia de patente

31/03/2007

Solicitud Internacional No.
PCT/US2008/062618

Documentación de la patente citada en el reporte de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patente	Fecha de Publicación.
WD 2006078846	A	27-07-2006	AU 2006206456 A1 27-07-2007
			EP PI0606318 A2 16-06-2009
			CA 2591946 A1 27-07-2006
			EP 1856135 A1 21-11-2007
			JP 2008527048 T 24-07-2008
			EP 20070098926 A 05-10-2007
			US 2009124580 A1 14-05-2009
			US 2006211657 A1 21-09-2006
			US 2006234983 A1 19-10-2006
			US 7563892 B1 21-07-2009

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: 04/06/2010 (30) Prioridad SI (31) No. Prioridad 60/986,237 (32) Fecha 07/11/2007 (33) Pais US		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) RIGEL PHARMACEUTICALS, INC (72) Inventor(es) Thomas SUN. Ray LO. (74) Apoderado: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ	
(05) Fecha limite inicio fase nacional: (06) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 06/11/2008 No. de solicitud: PCT/US2009/082618		(07) Publicación internacional Fecha: 14/05/2009 N° publicación: WO 2009/061909 A2	
(54) Título: GRANULACIÓN EN HÚMEDO QUE UTILIZA UN AGENTE SECUESTRANTE DE AGUA			

Reivindicación(es):

1. Una formulación granulada en húmedo caracterizada porque comprende agua, una cantidad eficaz de sal disódica de (6-(5-flúor-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato y una cantidad suficiente de un agente secuestrante de agua para inhibir la descomposición de sal disódica de (6-(5-flúor-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil fosfato, en donde la formulación, después de secado, tiene una densidad en masa suficiente para formar tabletas que tienen una dureza en el intervalo de aproximadamente 6kp hasta aproximadamente 30 kp.

2. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque después de secar la formulación tiene una densidad en masa de entre aproximadamente 0.35 hasta aproximadamente 0.65 g/mL.



No. 10-067826-00000-0000

Fecha: 2010-06-04 14:34:36

Dep. 2020 DIR. NUEVASOR

Tra. 11 PATENTE/III

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACIÓN

Folios: 98

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art.33 Decisión 486/00

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒
☒
☐
☒

Indicación que se solicita una PCT

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
MAYÁ RODRIGUEZ CARLOS ORLANDO
Apoderado(a) y/o Representante de
RIGEL PHARMACEUTICALS, INC

REFERENCIA	Radicación No.	10 067826
	Solicitud internacional	PCT/US2008/082618
	Fecha inicio fase nacional	07/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

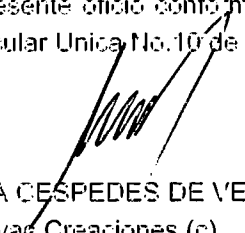
07881

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal f) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título II de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARPENZA CESPÉDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

18 JUN. 2020

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11