

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

- (10) **FI/EP3150200 T3**
- (12) **EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**
- (45) Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning - **21.05.2024**
Translation available to the public
- (97) Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för **10.04.2024**
det europeiska patentet - Date of grant of European patent
- (51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
A61K 9/20 (2006 . 01)
A61P 5/48 (2006 . 01)
A61P 3/00 (2006 . 01)
A61K 31/351 (2006 . 01)
A61K 31/155 (2006 . 01)
A61K 45/06 (2006 . 01)
A61K 9/24 (2006 . 01)
A61K 9/28 (2006 . 01)
- (96) Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan - **EP16195805.3**
European patent application
- (22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.10.2010**
- (97) Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans **05.04.2017**
publiceringsdag - Patent application available to the public
- (30) Etuoikeus - Prioritet - Priority
02.10.2009 EP EP09172081

(73) Haltija - Innehavare - Holder

1• Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• SCHNEIDER, Peter, Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, (DE)
2• EISENREICH, Wolfram, Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, (DE)
3• PEARNCHOB, Nantharat, Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, c/o Spaces Mannerheiminaukio 1A, 00100 Helsinki, (FI)

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

MENETELMÄ SGLT-2-INHIBIITTORIN JA METFORMIININ SISÄLTÄVÄN TABLETIN VALMISTAMISEKSI
METHOD FOR PREPARING A TABLET COMPRISING A SGLT-2 INHIBITOR AND METFORMIN

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yksikerroksisen tabletin valmistamiseksi, joka käsittää farmaseuttisen koostumuksen, joka menetelmä käsittää yhden tai useamman lopullisen seoksen
5 tabletoinnin rakeiden muodossa,

jolloin farmaseuttinen koostumus sisältää SGLT-2- inhibiittoria, kumppanilääkettä ja yhtä tai useampaa farmaseuttista apuainetta, jolloin kumppanilääke on metformiinihydrokloridi ja jossa SGLT-2-inhibiittori on 1-kloori-4-(β -D-glukopyranos) -1-yyli)-2-
10 [4-((S)-tetrahydrofuran-3-yylioksi)bentsyyli]bentseeni, jossa SGLT2- inhibiittorin määrä on 1-25 mg ja jossa metformiinihydrokloridin yksikköannosvahvuus on 100 mg - 2000 mg,

jolloin rakeet valmistetaan rakeistusprosessin mukaisesti, joka käsittää
15 i.) sideaineen ja SGLT-2-inhibiittorin yhdistetämisen (esim. liuotetaan tai dispergoidaan) liuottimessa tai liuottimien seoksessa, kuten puhdistetussa vedessä ympäristön lämpötilassa, rakeistusnesteen tuottamiseksi;
ii.) metformiini-HCl:n ja täyteaineen sekoittamisen sopivassa sekoittimessa (esim. leijukerrosrakeistimessa) esiseoksen tuottamiseksi, jolloin SGLT-2-inhibiittori on dispergoitunut rakeistusnesteeseen ja puuttuu esiseoksesta;
20 iii.) rakeistusnesteen ruiskuttamisen esiseokseen ja seoksen rakeistamisen esimerkiksi leijukerrosrakeistimessa, edullisesti kuivassa tilassa;
iv.) granulaatin kuivaamisen, esim. sisäänmenoilman noin 70 °C:ssa lämpötilassa, kunnes saavutetaan haluttu kuivaushäviö, joka on alueella 1–3 %, esimerkiksi 0,8–2
25 %;
v.) kuivatun granulaatin kokkareiden poistamisen esimerkiksi seulomalla seulan läpi, jonka silmäkoko on 0,5–1,0 mm;
vi.) seulotun granulaatin ja edullisesti seulotun liukuaineen sekoittamisen sopivassa sekoittimessa;
30 vii.) edullisesti seulotun voiteluaineen lisäämisen rakeisiin lopullista sekoittamista varten esimerkiksi vapaasti putoavassa sekoittimessa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jolloin SGLT-2-inhibiittoria on annosvahvuudessa 5 mg tai 12,5 mg.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, jolloin metformiinihydrokloridia on annosvahvuudessa 500 mg, 850 mg tai 1000 mg.

5 **4.** Jonkin patenttivaatimuksen 1–3 mukainen menetelmä, jolloin apuaineet käsittävät yhtä tai useampaa täyteainetta, mukaan lukien mikrokiteinen selluloosa (MCC), D-mannitoli, maissitärkkelys ja esigelatinoitu tärkkelys; kopovidonina sisältävä sideaine, magnesiumstearaattia tai natriumstearyylifumaraattia sisältävä voiteluaine; ja liukuaine, mukaan lukien kolloidinen vedetön piidioksidi.

10

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1–4 mukainen menetelmä, joka käsittää kopovidonia sideaineena.

15 **6.** Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, joka lisäksi käsittää yhtä tai useampaa seuraavista: täyteaineena maissitärkkelystä, voiteluaineena magnesiumstearaattia tai natriumstearyylifumaraattia ja liukuaineena kolloidista vedetöntä piidioksidia tai

täyteaineena mikrokiteistä selluloosaa, voiteluaineena magnesiumstearaattia tai natriumstearyylifumaraattia ja liukuaineena kolloidista vedetöntä piidioksidia, tai

20 täyteaineena mikrokiteistä selluloosaa, voiteluaineena natriumstearyylifumaraattia ja liukuaineena kolloidista vedetöntä piidioksidia.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1–6 mukainen menetelmä, jolloin tabletti käsittää kalvopäällysteen.

25

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, jolloin kalvopäällyste käsittää kalvopäällystysainetta, kuten esim. hypromelloosia; pehmitettä, kuten esim. propyleeniglykolia tai polyetyleeniglykolia; valinnaisesti liukuainetta, kuten esim. talkkia ja valinnaisesti yhtä tai useampaa pigmenttiä, kuten esim. titaanidioksidia, rautaoksidipunaista ja/tai rautaoksidikeltaista ja/tai rautaoksidimustaa ja niiden seosta.

30

9. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, jolloin yksi tai useampi seuraavista voi päteä:

- metformiinihydrokloridin prosenttiosuus on noin 84 painoprosenttia tabletin kokonaisytimen painosta,
 - SGLT-2-estäjän prosenttiosuus on noin 0,1–2,5 painoprosenttia tabletin kokonaisytimen painosta,
- 5
- tabletin murskauslujuus on suurempi tai yhtä suuri kuin 100 N,
 - tabletin murenevuus on pienempi tai yhtä suuri kuin 0,5 %,
 - tabletin ytimen paino on noin 550 - noin 1180 mg, ja
 - tabletin hajoamisaika on pienempi tai yhtä suuri kuin 15 minuuttia.
- 10
- 10.** Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, jolloin yksikerroksinen tabletti on välittömästi vapautuva annosmuoto, tunnettu siitä, että liukenemiskokeessa 45 minuutin kuluttua vähintään 75 paino-% kutakin SGLT-2-estäjää ja kumppanilääkettä on liuennut.
- 15
- 11.** Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että yksikerroksinen tabletti koostuu tai on valmistettu patenttivaatimuksen 1 mukaisesta SGLT-2-inhibiittorista 1, 1,25, 2,5, 5, 10 tai 12,5 mg määrässä, metformiinihydrokloridista 500 mg, 850 mg tai 1000 mg määrässä,
- 20
- ja yhdestä tai useammasta täyteaineesta (esim. maissitärkkelys), yhdestä tai useammasta sideaineesta (esim. kopovidoni), yhdestä tai useammasta liukuaineesta (esim. kolloidinen vedetön piidioksidi) ja yhdestä tai useammasta voiteluaineesta (esim. magnesiumstearaatti),
- 25
- sekä valinnaisesti kalvopäällysteestä, esim., joka sisältää yhtä tai useampaa kalvopäällysteainetta (esim. hypromelloosia), yhtä tai useampaa pehmitintä (esim. propyleeniglykolia, polyetyleeniglykolia tai trietyylisitraattia), yhtä tai useampaa pigmenttiä (esim. titaanidioksidia, punaista/keltaista/mustaa rautaoksidia tai niiden seosta) ja /tai yhtä tai useampaa liukuainetta (esim. talkki).
- 30
- 12.** Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, jossa SGLT2-estäjän hiukkaskokojakauma on esimerkiksi $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, edullisesti $X_{90} \leq 75 \mu\text{m}$, edullisesti $X_{90} \geq 10 \mu\text{m}$, edullisesti $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100$, esim. $20 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$, jossa hiukkaskokojakauma on tilavuuden mukaan ja määritetty laserdiffraktiomenetelmällä.

13. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, jolloin vähintään 50 paino-%, edullisesti vähintään 80 paino-%, edullisemmin vähintään 90 paino-% SGLT2-inhibiittorista on kiteisessä muodossaan, tunnettu röntgenjauhediffraktiokuvio, joka käsittää piikit kohdissa 18,84, 20,36 ja 25,21 astetta 2Θ ($\pm 0,1$ astetta 2Θ), jolloin mainittu jauheröntgendiffraktiokuvio (XRPD) on tehty $\text{CuK}\alpha_1$ -säteilyä käyttämällä.

14. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, jossa farmaseuttinen koostumus käsittää yhtä tai useampaa seuraavista määristä (paino-% päällystetyn tabletin kokonaismassasta):

0,1–2,11 % SGLT-2-inhibiittoria,

47–88 % metformiini HCl,

3,9–8,3 % sideainetta (esim. kopovidoni),

15 2,3–8,0 % täyteainetta 1 (esim. maissitärkkelys),

0–4,4 % täyteainetta 2 (esim. esigelatinoitu tärkkelys),

0–33 % täyteainetta 3 (esim. D-mannitoli),

0,7–1,5 % voiteluainetta (esim. magnesiumstearaattia),

0,05–0,5 % liukuainetta (esim. kolloidinen vedetön piidioksidi),

20 0,00–3,0 % hajotusainetta (esim. krosopovidoni tai kroskarmelloosinatrium).