

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

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

- (10) **FI/EP2395968 T3**
- (12) **EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**
- (45) Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning - **27.02.2024**
Translation available to the public
- (97) Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för **17.01.2024**
det europeiska patentet - Date of grant of European patent
- (51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
A61K 9/00 (2006 . 01)
A61K 9/16 (2006 . 01)
A61K 9/20 (2006 . 01)
A61K 31/431 (2006 . 01)
A61K 31/7004 (2006 . 01)
A61P 3/04 (2006 . 01)
A61P 3/06 (2006 . 01)
A61P 3/10 (2006 . 01)
A61K 9/48 (2006 . 01)
A61P 3/00 (2006 . 01)
A61P 3/08 (2006 . 01)
- (96) Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan - **EP10703652.7**
European patent application
- (22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **11.02.2010**
- (97) Patenttihakemuksen julkiseksitulopäivä - Patentansökans **21.12.2011**
publiceringsdag - Patent application available to the public
- (86) Kansainvälinen hakemus - Internationell **11.02.2010 PCT/EP2010051737**
ansökan - International application
- (30) Etuoikeus - Prioritet - Priority
13.02.2009 US US152317 P 22.10.2009 US US254033 P

(73) Haltija - Innehavare - Holder

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• EISENREICH, Wolfram , Boehringer Ingelheim GmbH CD Patents Binger Strasse 173 , 55216 Ingelheim Am Rhein , (DE)
2• LADYZHYNSKY, Nadia S. , Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. 900 Ridgebury Road , Ridgefield, CT 06877 , (US)
3• LI, Danping , Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. 900 Ridgebury Road , Ridgefield, CT 06877 , (US)
4• SCHULTZ, Leon , Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. 900 Ridgebury Road , Ridgefield, CT 06877 , (US)
5• WANG, Zeren , Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. 900 Ridgebury Road , Ridgefield, CT 06877 , (US)
6• MACHA, Sreeraj , Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. 900 Ridgebury Road , Ridgefield, CT 06877 , (US)
7• BARTA, Albert , Boehringer Ingelheim GmbH CD Patents Binger Strasse 173 , 55216 Ingelheim Am Rhein , (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

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

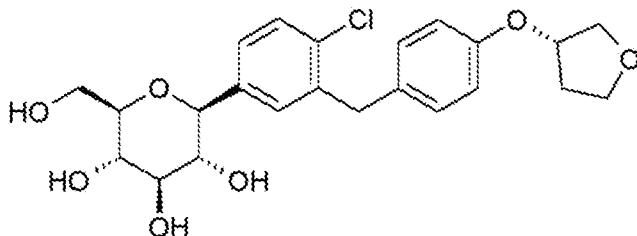
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**GLUKOPYRANOSYLIDIFENYLMETAANIJOHDANNAISIA SISÄLTÄVÄ FARMASEUTTINEN KOOSTUMUS, NIIDEN FARMASEUTTINEN
ANNOSTUSMUOTO, NIIDEN VALMISTUSMENETELMÄ JA NIIDEN KÄYTTÖ POTILAAN GLUKEMIASÄÄDÖN PARANTAMISEKSI
PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING GLUCOPYRANOSYL DIPHENYLMETHANE DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL DOSAGE
FORM THEREOF, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND USES THEREOF FOR IMPROVED GLYCEMIC CONTROL IN A PATIENT**

Patenttivaatimukset

1. Farmaseuttinen koostumus, joka sisältää yhdistettä 1-kloori-4-(β -D-glukopyranos-1-yyli)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yylioksi)bentsyyli]bentseeni, jolla on kaava (I.9),

5



10

(I.9)

jossa kaavan (I.9) mukaisen yhdisteen hiukkaskokojakauma mainitussa koostumuksessa on $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, jolloin hiukkasten kokojakauma on tilavuuden mukaan ja määritetty laserdiffraktiomenetelmällä, ja jossa mainittu kaavan (I.9) mukainen yhdiste edustaa 1,0–20 % mainitun koostumuksen painosta.

15

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa kaavan (I.9) mukainen yhdiste edustaa 2,0–15 % farmaseuttisen koostumuksen painosta.

20

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa kaavan (I.9) mukaisen yhdisteen hiukkaskokojakauma mainitussa koostumuksessa on $10 \mu\text{m} \leq x_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, jolloin hiukkaskokojakauma on tilavuuden mukaan ja määritetty laserdiffraktiomenetelmällä.

25

4. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa mainittu koostumus käsittää mainitun kaavan (I.9) mukaisen yhdisteen kiteisen muodon, jolloin edullisesti kaavan (I.9) mukaisen yhdisteen kiteinen muoto on, jolle on **tunnusomaista** röntgenjauhediffraktiokuva, joka käsittää piikit kohdissa 18,84, 20,36 ja 25,21 astetta 2θ ($\pm 0,1$ astetta 2θ), jolloin mainittu röntgenjauhediffraktiokuva (XRPD) on tehty $\text{CuK}_{\alpha 1}$ -säteilyä käyttämällä.

30

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa vähintään 50 paino-%, erityisesti vähintään 80 paino-% yhdisteestä (I.9) on kiteisessä muodossaan.
- 5 6. Jonkin patenttivaatimuksen 1–5 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa mainittu koostumus sisältää hajotusainetta ja sideainetta, jolloin mainitun hajotusaineen suhde mainittuun sideaineeseen on 1,5:3,5 ja 1:1 (paino/paino) välillä.
7. Jonkin patenttivaatimuksen 1–6 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa hajotusaine farmaseuttisessa koostumuksessa on kroskarmelloosinatrium.
- 10 8. Jonkin patenttivaatimuksen 1–7 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa sideaine farmaseuttisessa koostumuksessa on hydroksipropyyliselluloosa.
- 15 9. Jonkin patenttivaatimuksen 1–8 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa vähintään 99 % mainitun sideaineen hiukkasista (painon mukaan) on 250 µm tai pienempiä.
10. Jonkin patenttivaatimuksen 1–9 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa mainittu koostumus on saatu korkean leikkausvoiman märkärakeistuksen avulla, jolloin mainittu koostumus sisältää lisäksi laimennusainetta, jolloin 5–20 % (painosta) mainittua laimennusainetta lisätään mainittuun laimennusaineeseen. koostumus kuivana lisäyksenä mainitun märkärakeistuksen jälkeen.
- 20 11. Jonkin patenttivaatimuksen 1–10 mukainen farmaseuttinen koostumus, jolloin mainittu koostumus sisältää:

	Määrä (paino-%)
Kaavan (I.9) mukainen yhdiste	1,0–20
Yksi tai useampi laimennusaine	65–93
Yksi tai useampi sideaine	1–5
Yksi tai useampi hajotusaine	1–4
Valinnaisesti yksi tai useampi lisäaine	jopa 100 %

tai

	Määrä (paino-%)
Kaavan (I.9) mukainen yhdiste	1,0–20
Yksi tai useampi laimennusaine	65–90
Yksi tai useampi sideaine	1–5
Yksi tai useampi hajotusaine	1–3
Valinnaisesti lisäaineita	jopa 100 %

tai

	Määrä (paino-%)
Kaavan (I.9) mukainen yhdiste	1,0–20
Laktoosi monohydraatti	35–90
Mikrokiteinen selluloosa	0–30
Hydroksipropyyliselluloosa	1–5
Kroskarmelloosinatrium	1–3
Valinnaisesti lisäaineita	jopa 100 %

5 tai

	Määrä (paino-%)
Kaavan (I.9) mukainen yhdiste	1,0–20
Laktoosi monohydraatti	35–70
Mikrokiteinen selluloosa	20–40
Hydroksipropyyliselluloosa	1–5
Kroskarmelloosinatrium	1–3
Valinnaisesti lisäaineita	jopa 100 %

tai

	Määrä (paino-%)
Kaavan (I.9) mukainen yhdiste	1,0–17
Laktoosi monohydraatti	28–60
Mikrokiteinen selluloosa	30–50
Hydroksipropyyliselluloosa	1–5
Kroskarmelloosinatrium	1–4

tai

	Määrä (paino-%)
Kaavan (I.9) mukainen yhdiste	1–20
Laktoosi monohydraatti	39–63
Mikrokiteinen selluloosa	20–40
Hydroksipropyyliselluloosa	1–5
Kroskarmelloosinatrium	1–3
Valinnaisesti lisäaineita	jopa 100 %

5 12. Jonkin patenttivaatimuksen 1–11 mukainen farmaseuttinen koostumus, joka lisäksi sisältää yhtä tai useampaa voiteluainetta.

13. Jonkin patenttivaatimuksen 1–12 mukainen farmaseuttinen koostumus, joka lisäksi sisältää yhtä tai useampaa liukuainetta.

10

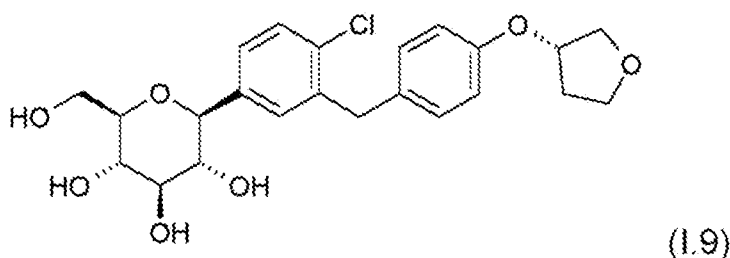
14. Jonkin patenttivaatimuksen 1–13 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa kaavan (I.9) mukaisen yhdisteen määrä on 1–25 mg, erityisesti 1, 2,5, 5, 10 tai 25 mg.

15 15. Farmaseuttinen annosmuoto, joka sisältää jonkin patenttivaatimuksen 1–14 mukaista farmaseuttista koostumusta.

16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen farmaseuttinen annosmuoto, jossa mainittu annosmuoto on kiinteä farmaseuttinen annosmuoto suun kautta otettavaksi, edullisesti tabletti, kapseli tai kalvopäällysteinen tabletti.

17. Märkärakeistusprosessi farmaseuttisen annosmuodon valmistamiseksi, joka annosmuoto käsittää yhdisteen 1-kloori-4-(β -D-glukopyranos-1-yyli)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yylioksi)- kaavan (I.9) bentsyyli]bentseeni ja yksi tai useampi apuaine,

10



15

jolloin kaavan (I.9) mukaisen yhdisteen hiukkaskokojakauma mainitussa koostumuksessa on $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, jolloin hiukkaskokojakauma on tilavuuden mukaan ja määritetty laserdiffraktiomenetelmällä, ja jossa mainittu yhdiste kaava (I.9) edustaa 1,0–20 % mainitun koostumuksen painosta,

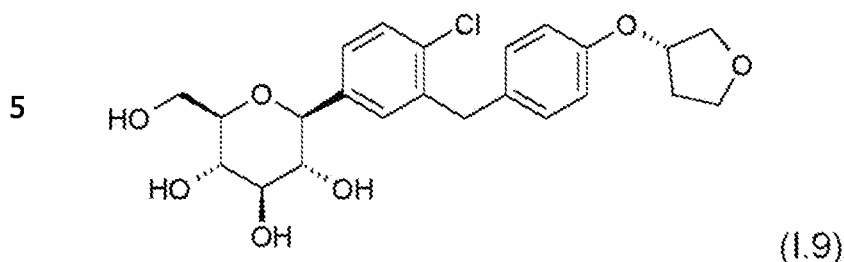
20

jolloin mainittu prosessi käsittää seuraavat vaiheet:

- (1) Esisekoitetaan mainittu kaavan (I.9) mukainen yhdiste ja pääosa täyteaineista, mukaan lukien sideaine, sekoittimessa esiseoksen saamiseksi;
- (2) rakeistetaan vaiheen (1) esiseos lisäämällä rakeistusnestettä, edullisesti vettä;
- 25 (3) vaiheen (2) rakeiden kuivaaminen leijukerroskuivaimessa tai kuivausuunissa;
- (4) valinnaisesti vaiheen (3) kuivattujen rakeiden kuivaseulonta;
- (5) vaiheen (4) kuivattujen rakeiden sekoittaminen muiden täyteaineiden kanssa sekoittimessa lopullisen seoksen saamiseksi;
- (6) tabletoidaan aiheen (5) lopullinen seos puristamalla se sopivassa tablettipuristimessa tablettiytimien valmistamiseksi;
- 30 (7) valinnaisesti vaiheen (6) tablettiytimien kalvopäällystäminen kalvopäällysteellä.

18. Suora puristusmenetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, joka koostumus sisältää yhdistettä 1-kloori-4-(β -D-glukopyranos-1-yyli)-2-[4-((S)-

tetrahydrofuran-3-yylioksi)bentsyyli]-bentseeni, jolla on kaava (I.9) ja yksi tai useampi apuaine,

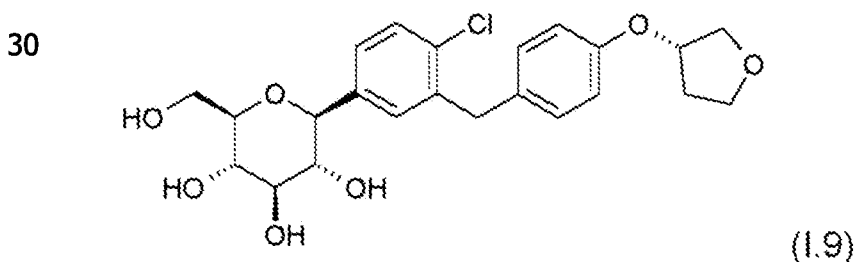


jolloin kaavan (I.9) mukaisen yhdisteen hiukkaskokojakauma mainitussa koostumuksessa on $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, jolloin hiukkaskokojakauma on tilavuuden mukaan ja määritetty laserdiffraktiomenetelmällä, ja jossa mainittu yhdiste kaava (I.9) edustaa 1,0–20 % mainitun koostumuksen painosta,

jolloin mainittu prosessi käsittää seuraavat vaiheet:

- 15 (1) Esisekoitetaan mainittu kaavan (I.9) mukainen yhdiste ja suurin osa täyteaineista sekoittimessa esiseoksen saamiseksi;
- (2) valinnaisesti kuivaseulotaan esiseos seulan läpi koheesiohiukkasten erottamiseksi ja sisällön tasaisuuden parantamiseksi;
- (3) sekoitetaan vaiheen (1) tai (2) esiseos sekoittimessa, valinnaisesti lisäämällä seokseen jäljellä olevia täyteaineita ja jatkamalla sekoittamista;
- 20 (4) tabletoidaan vaiheen (3) lopullinen seos puristamalla se sopivassa tablettipuristimessa tablettiytimien valmistamiseksi;
- (5) valinnaisesti vaiheen (4) tablettiytimien kalvopäällystäminen kalvopäällysteellä.

25 19. Kuivarakeistusprosessi farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, joka koostumus sisältää yhdistettä 1-kloori-4-(β-D-glukopyranos-1-yyli)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yylioksi)bentsyyli]-bentseeni, jolla on kaava (I.9) ja yksi tai useampi apuaine,



jolloin kaavan (I.9) mukaisen yhdisteen hiukkaskokojakauma mainitussa koostumuksessa on $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, jolloin hiukkaskokojakauma on tilavuuden mukaan ja määritetty laserdiffraktiomenetelmällä, ja jossa mainittu yhdiste kaava (I.9) edustaa 1,0–20 % mainitun koostumuksen painosta

5

jolloin mainittu prosessi käsittää seuraavat vaiheet:

- (1) sekoitetaan mainittu kaavan (I.9) mukainen yhdiste joko kaikkien tai osan täyteaineista sekoittimessa;
- (2) vaiheen (1) seoksen tiivistäminen sopivalla telapuristimella;
- 10 (3) pelkistetään vaiheessa (2) saadut nauhat rakeiksi sopivilla jauhatus- tai seulontavaiheilla;
- (4) valinnaisesti sekoitetaan vaiheen (3) rakeita jäljellä olevien täyteaineiden kanssa sekoittimessa lopullisen seoksen saamiseksi;
- (5) tabletoidaan vaiheen (3) rakeet tai vaiheen (4) lopullinen seos puristamalla se
- 15 (6) valinnaisesti vaiheen (5) tablettiytimien valmistamiseksi;
- (6) valinnaisesti vaiheen (5) tablettiytimien kalvopäällystäminen kalvopäällysteellä.