



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20240752 T1

HR P20240752 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

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)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 13.09.2024.

(21) Broj predmeta: P20240752T

(22) Datum podnošenja: 01.10.2010.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 16195805.3
Datum podnošenja europske prijave patenta: 01.10.2010.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3150200 A1
Datum objave europske prijave patenta: 05.04.2017.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3150200 B1
Datum objave europskog patenta: 10.04.2024.

(31) Broj prve prijave: 09172081 (32) Datum podnošenja prve prijave: 02.10.2009. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta: 10759923.5 01.10.2010.

(73) Nositelj patenta:

**Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim am Rhein, DE**

(72) Izumitelji:

**Peter Schneider, Boehringer Ingelheim International GmbH, Corporate
Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE
Wolfram Eisenreich, Boehringer Ingelheim International GmbH,
Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE
Nantharat Pearnchob, Boehringer Ingelheim International GmbH,
Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE**

(74) Zastupnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

POSTUPAK ZA PROIZVODNJU TABLETE KOJA SADRŽI SGLT-2 INHIBITOR I METFORMIN

HR P20240752 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Postupak za proizvodnju jednoslojne tablete koja sadrži farmaceutski pripravak, **naznačen time, da** obuhvaća tabletiranje jedne ili više konačnih mješavina u obliku granula,
 - 5 pri čemu farmaceutski pripravak sadrži SGLT-2 inhibitor, sudjelujuću ljekovitu tvar, i jedno ili više farmaceutskih pomoćnih sredstava, pri čemu je sudjelujuća ljekovita tvar metformin hidroklorid, i pri čemu SGLT-2 inhibitor je 1-kloro-4-(β-D-glukopiranoz-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksi)-benzil]-benzen, gdje količina SGLT-2 inhibitora iznosi od 1 do 25 mg, i gdje je jačina jedinice za doziranje metformin hidroklorida od 100 mg do 2000 mg,
 - 10 pri čemu su granule pripravljene u skladu s granulacijskim procesom koji obuhvaća:
 - i.) sastavljanje (primjerice otapanje ili disperziranje) vezivnog sredstva i SGLT-2 inhibitora u otapalu ili smjesi otapala kao što je pročišćena voda na sobnoj temperaturi kako bi se proizvela granulacijska tekućina;
 - ii.) miješanje metformin HCl i punila u prikladnom mikseru (primjerice u granulatoru s fluidiziranim slojem) kako bi se proizvela predsmjesa, gdje je SGLT-2 inhibitor disperziran u granulacijskoj tekućini i nije dostupan u predsmjesi;
 - 15 iii.) sprejanje granulacijske tekućine u predsmjesu i granuliranje smjese, na primjer u granulatoru s fluidiziranim slojem, poželjno pod suhim uvjetima;
 - iv.) sušenje granulata, primjerice na oko 70°C temperature ulaznog zraka sve dok se ne dobije željeni gubitak vrijednosti sušenja u rasponu od 1-3%, primjerice 0,8-2%;
 - 20 v.) odstranjivanje grudica iz osušenog granulata, na primjer putem prosijavanja kroz sito s veličinom otvora od 0,5 do 1,0 mm;
 - vi.) miješanje prosijanog granulata i poželjno prosijanog kliznog sredstva u prikladnom mikseru;
 - vii.) dodavanje poželjno prosijanog lubrikanta u granulata za konačnu smjesu, na primjer u mikseru sa slobodnim padom.
- 25 2. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time, da** se SGLT-2 inhibitor nalazi u jačini za doziranje od 5 mg ili 12,5 mg.
3. Postupak prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time, da** se metformin hidroklorid nalazi u jačini za doziranje od 500 mg, 850 mg ili 1000 mg.
4. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 3, **naznačen time, da** pomoćna sredstva sadrže jedno ili više punila uključujući mikrokristalnu celulozu (MCC), D-manitol, kukuruzni škrob, i predželatizirani škrob; vezivno sredstvo koje uključuje kopovidon; lubrikant koji uključuje magnezijev stearat ili natrijev stearil-fumarat; i klizno sredstvo koje uključuje koloidni bezvodni silicijev dioksid.
- 30 5. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, **naznačen time, da** uključuje kopovidon kao vezivno sredstvo.
- 35 6. Postupak prema patentnom zahtjevu 5, **naznačen time, da** nadalje uključuje jedno ili više od sljedećih: punilo kukuruzni škrob, lubrikant magnezijev stearat ili natrijev stearil-fumarat i klizno sredstvo koloidni bezvodni silicijev dioksid, ili
 - 40 punilo mikrokristalna celuloza, lubrikant magnezijev stearat ili natrijev stearil-fumarat i klizno sredstvo koloidni bezvodni silicijev dioksid, ili
 - 40 punilo mikrokristalna celuloza, lubrikant natrijev stearil-fumarat i klizno sredstvo koloidni bezvodni silicijev dioksid.
7. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 6, **naznačen time, da** tableta posjeduje film oblogu.
8. Postupak prema patentnom zahtjevu 7, **naznačen time, da** film obloga sadrži sredstvo za oblaganje filmom, kao što je primjerice hipromeloza; plastifikator, kao što je primjerice propilen glikol ili polietilen glikol; opcionalno klizno sredstvo, kao što je primjerice talk, i opcionalno jedan ili više pigmenata, kao što su primjerice titanijev dioksid, željezni oksid crveni i/ili željezni oksid žuti i/ili željezni oksid crni, te njihove mješavine.
- 45 9. Postupak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** se može primjenjivati jedno ili više od sljedećih:
 - postotak metformin hidroklorida je oko 84% po masi od ukupne tabletno jezgre;
 - 50 - postotak SGLT-2 inhibitora je oko 0,1% do 2,5% po masi od ukupne tabletno jezgre;
 - jačina tiješnjenja tablete je veća od ili jednaka 100 N;
 - drobljivost tablete je manja od ili jednaka 0,5%;
 - masa tabletno jezgre iznosi od oko 550 do oko 1180 mg; i
 - dezintegracijsko vrijeme tablete je manje od ili jednako 15 min.
- 55 10. Postupak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, u kojem jednoslojna tableta je oblik za doziranje s trenutnim oslobađanjem, **naznačena time, da** se u testiranju otapanja nakon 45 minuta, svaka tvar od SGLT-2 inhibitora i sudjelujuće ljekovite tvari, rastopi najmanje 75% po masi.
11. Postupak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** jednoslojna tableta sadrži ili je načinjena od sljedećih:
 - 60 SGLT-2 inhibitor u skladu s patentnim zahtjevom 1, u količini od 1, 1,25, 2,5, 5, 10, ili 12,5 mg, metformin hidroklorid u količini od 500 mg, 850 mg, ili 1000 mg,

i jedno ili više punila (primjerice kukuruzni škrob), jedno ili više vezivnih sredstava (primjerice kopovidon), jedno ili više kliznih sredstava (primjerice koloidni bezvodni silicijev dioksid) i jedan ili više lubrikanata (primjerice magnezijev stearat),

- 5 kao i, opcionalno, film obloga koja primjerice sadrži jedno ili više sredstava za oblaganje filmom (primjerice hipromelozu), jedan ili više plastifikatora (primjerice propilen glikol, polietilen glikol ili trietil citrat), jedan ili više pigmenta (primjerice titanijev dioksid, željezni oksid crveni/žuti/crni ili njihove mješavine) i/ili jedno ili više kliznih sredstava (primjerice talk).
12. Postupak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** SGLT-2 inhibitor posjeduje distribuciju veličina čestica $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, poželjno $X_{90} \leq 75 \mu\text{m}$, poželjno $X_{90} \leq 10 \mu\text{m}$, poželjno $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, na primjer $20 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$, pri čemu se distribucija veličina čestica vodi po volumenu i određuje se pomoću metode laserske difrakcije.
- 10
13. Postupak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, gdje je najmanje 50% po masi, poželjno najmanje 80% po masi, više poželjno najmanje 90% po masi, SGLT-2 inhibitora formirano u njegovom kristalnom obliku koji je **naznačen time, da** posjeduje uzorak rendgenske difrakcije na prahu s maksimumima na 18,84, 20,36, i 15 25,21 stupnjeva 2θ ($\pm 0,1$ stupanj 2θ), pri čemu je navedeni uzorak rendgenske difrakcije na prahu (XRPD) napravljen uporabom $\text{CuK}\alpha_1$ radijacije.
14. Postupak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** farmaceutski pripravak sadrži jednu ili više od sljedećih količina (% po masi od ukupne mase obložene tablete):
- 20
- | | |
|--------------|---|
| 0,1-2,11 % | SGLT-2-inhibitor, |
| 47-88 % | metformin HCl, |
| 3,9-8,3 % | vezivno sredstvo (primjerice kopovidon), |
| 2,3-8,0 % | punilo 1 (primjerice kukuruzni škrob), |
| 0-4,4 % | punilo 2 (primjerice predželatinizirani škrob), |
| 0-33 % | punilo 3 (primjerice D-manitol), |
| 25 0,7-1,5 % | lubrikant (primjerice magnezijev stearat), |
| 0,05-0,5 % | klizno sredstvo (primjerice koloidni bezvodni silicijev dioksid), |
| 0,00-3,0 % | dezintegrator (primjerice krosopovidon ili kroskarmeloza natrij). |