



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2498759 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21) Translation Published 2018.12.27

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2018.08.01

(86) European Application Nr. 10782116.7

(86) European Filing Date 2010.11.12

(87) The European Application's Publication Date 2012.09.19

(30) Priority 2009.11.13, US, 261173 P

(84) Designated Contracting States: AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR

(73) Proprietor AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Sverige
AstraZeneca UK Limited, 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus
Cambridge CB2 0AA, Storbritannia

(72) Inventor HALLGREN, Agneta, C/o Astrazeneca R&D Molndal, 431 83 Molndal, Sverige
SWENSON, Ralf Magnus Werner, c/o Astrazeneca R&d Molndal, 431 83 Molndal, Sverige

(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **IMMEDIATE RELEASE TABLET FORMULATIONS**

(56) References Cited: WO-A1-2008/116179, Anonymous: "View of NCT01002807 on 2009_10_26", ClinicalTrials.gov archive , 26 October 2009 (2009-10-26), pages 1-3, XP002663638, Retrieved from the Internet: URL:http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01002807/2009_10_26 [retrieved on 2011-11-15], Vipin Kukkar ET AL: "Mixing and formulation of low dose drugs: underlying problems and solutions", THAI JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 32, no. 3-4 31 December 2008 (2008-12-31), pages 43-58, XP55012249, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.thaiscience.info/journals/Article/Mixing%20and%20formulation%20of%20low%20dose%20drugs%20underlying%20problems%20and%20solutions.pdf> [retrieved on 2011-11-16], WO-A2-2010/045656, WO-A1-2005/117841

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

- 5 **1.** Farmasøytisk formulering med umiddelbar frigivelse i form av en tablett, lagergranulering eller kapsel som omfatter: (1) en SGLT2-hemmer valgt blant dapagliflozin og dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat; (2) metforminhydroklorid; hydroksypropylcellulose som bindemiddel; mikrokrystallinsk cellulose som fyllstoff; natriumstivelsesglykolat eller hydroksypropylcellulose, lavt substituert som et desintegreringsmiddel; og magnesiumstearat som smøremiddel.
- 10 **2.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, i form av en eventuelt belagt tablett.
- 3.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, i form av en lagergranulering.
- 15 **4.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 1, i form av en kapsel.
- 5.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori formuleringen er 0,1-2 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat; 55-85 % metforminhydroklorid; 1-15 % hydroksypropylcellulose; 20 2-25 % mikrokrystallinsk cellulose; 1-12 % natriumstivelsesglykolat eller 3-10 % hydroksypropylcellulose, lavt substituert; og 0,25-5 % magnesiumstearat.
- 6.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori formuleringen er 0,1-1 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat; 25 60-80 % metforminhydroklorid; 1-10 % hydroksypropylcellulose; 2-25 % mikrokrystallinsk cellulose; 4-10 % natriumstivelsesglykolat eller 3-10 % hydroksypropylcellulose, lavt substituert; og 0,25-2,5 % magnesiumstearat.
- 7.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori 30 formuleringen er 0,25-0,8 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat; 62-77 % metforminhydroklorid; 3-10 % hydroksypropylcellulose; 5-21 % mikrokrystallinsk cellulose; 5-9 % natriumstivelsesglykolat eller 5-8 % hydroksypropylcellulose, lavt substituert; og 0,6-1,4 % magnesiumstearat.
- 35 **8.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 6, hvori formuleringen er: (A) 0,5 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat; 70,5 % metforminhydroklorid; 8 % hydroksypropylcellulose; 12,5 % mikrokrystallinsk cellulose; 8 % natriumstivelsesglykolat; og 0,6 % magnesiumstearat;

- (B) 0,25 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat;
71 % metforminhydroklorid; 8 % hydroksypropylcellulose; 12,5 % mikrokrySTALLinsk cellulose; 8 % natriumstivelsesglykolat; og 0,6 % magnesiumstearat;
- (C) 0,4 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat;
5 61,5 % metforminhydroklorid; 8 % hydroksypropylcellulose; 21 % mikrokrySTALLinsk cellulose; 8,5 % natriumstivelsesglykolat; og 1,4 % magnesiumstearat;
- (D) 0,4 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat;
72 % metforminhydroklorid; 9 % hydroksypropylcellulose; 12,5 % mikrokrySTALLinsk cellulose; 5 % natriumstivelsesglykolat; og 1 % magnesiumstearat;
- 10 (E) 0,5 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat;
70,5 % metforminhydroklorid; 5,5 % hydroksypropylcellulose; 20,5 % mikrokrySTALLinsk cellulose; 5 % natriumstivelsesglykolat; og 1 % magnesiumstearat;
- (F) 0,5 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat;
75,5 % metforminhydroklorid; 6 % hydroksypropylcellulose; 12,5 % mikrokrySTALLinsk
15 cellulose; 5 % natriumstivelsesglykolat; og 0,6 % magnesiumstearat;
- (G) 0,5 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat;
77 % metforminhydroklorid; 10 % hydroksypropylcellulose; 5 % mikrokrySTALLinsk cellulose; 7,5 % natriumstivelsesglykolat; og 0,6 % magnesiumstearat;
- (H) 0,8 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat;
20 69 % metforminhydroklorid; 3 % hydroksypropylcellulose; 20 % mikrokrySTALLinsk cellulose; 6,5 % hydroksypropylcellulose, lavt substituert og 0,8 % magnesiumstearat;
- (I) 0,4 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat;
68 % metforminhydroklorid; 2,6 % hydroksypropylcellulose; 20 % mikrokrySTALLinsk cellulose; 8 % natriumstivelsesglykolat; og 0,6 % magnesiumstearat; eller
- 25 (J) 0,2 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat;
70,7 % metforminhydroklorid; 8 % hydroksypropylcellulose; 12,5 % mikrokrySTALLinsk cellulose; 8 % natriumstivelsesglykolat; og 0,6 % magnesiumstearat.

9. Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 8, hvori formuleringen er en tablett og
30 det er et belegg som omfatter polyvinylalkohol, polyetylen glykol, titandioksid og talkum eller et belegg som omfatter polyvinylalkohol, polyetylen glykol, titandioksid, talkum og gult jerndioksid.

10. Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 hvori
35 SGLT2-hemmeren er 2,5 mg dapagliflozin eller 3,08 mg dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat og metformin er 500 mg metforminhydroklorid.

- 11.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 10, som videre omfatter 19 mg hydroksypropylcellulose; 150 mg mikrokrystallinsk cellulose; 60 mg natriumstivelsesglykolat; og 4,5 mg magnesiumstearat.
- 5 **12.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 hvori SGLT2-hemmeren er 2,5 mg dapagliflozin eller 3,08 mg dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat og metforminet er 850 mg metforminhydroklorid.
- 13.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 12, som videre omfatter 96 mg
10 hydroksypropylcellulose; 150 mg mikrokrystallinsk cellulose; 96 mg natriumstivelsesglykolat; og 7 mg magnesiumstearat.
- 14.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 13, hvori formen er en tablett, og det er
15 et belegg som omfatter polyvinylalkohol, polyetylenglykol, titandioksid og talkum.
- 15.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 hvori SGLT2-hemmeren er 5 mg dapagliflozin eller 6,15 mg dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat og metforminet er 850 mg metforminhydroklorid.
- 20 **16.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 15, som videre omfatter 97 mg hydroksypropylcellulose; 151 mg mikrokrystallinsk cellulose; 97 mg natriumstivelsesglykolat; og 7 mg magnesiumstearat.
- 17.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 hvori
25 SGLT2-hemmeren er 2,5 mg dapagliflozin eller 3,08 mg dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat og metforminet er 1000 mg metforminhydroklorid.
- 18.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 17, som videre omfatter 113 mg
30 hydroksypropylcellulose; 177 mg mikrokrystallinsk cellulose; 113 mg natriumstivelsesglykolat; og 9 mg magnesiumstearat.
- 19.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 hvori SGLT2-hemmeren er 5 mg dapagliflozin eller 6,15 mg dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat og metforminet er 1000 mg metforminhydroklorid.
35
- 20.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 19, som videre omfatter 114 mg hydroksypropylcellulose; 177 mg mikrokrystallinsk cellulose; 114 mg

natriumstivelsesglykolat; og 9 mg magnesiumstearat.

5 **21.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge krav 20, hvori formen er en tablett, og det er et belegg som omfatter polyvinylalkohol, polyetylen glykol, titandioksid, talkum og gult jernoksid.

10 **22.** Den farmasøytiske formuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-21 for anvendelse ved behandling av en forstyrrelse eller sykdom forbundet med SGLT2-aktivitet som er diabetes (inkludert type I og type II diabetes), nedsatt glukosetoleranse, insulinresistens, nefropati, retinopati, nevropati og katarakter, hyperglykemi, hyperinsulinemi, hyperkolesterolemi, dyslipidemi, forhøyede blodnivåer av frie fettsyrer eller glyserol, hyperlipidemi, hypertriglyseridemi, fedme, sårheling, vevsiskemi, aterosklerose eller hypertensjon hos et pattedyr.

15 **23.** Den farmasøytiske formuleringen for anvendelse ifølge krav 22, hvori forstyrrelsen er type II diabetes og pattedyret er et menneske.

20 **24.** Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk formulering med umiddelbar frigivelse som omfatter: (1) en SGLT2-hemmer valgt blant dapagliflozin og dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat; (2) metformin eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav; og (3) eventuelt et belegg; idet fremgangsmåten omfatter:
(a) å løse opp et bindemiddel i vann;
(b) å tilsette SGLT2-hemmeren til bindemidlet og vannet for å oppnå en SGLT2-hemmer-bindemiddel-vannløsning eller en suspensjon av SGLT2-hemmer-bindemiddel-vann;
25 (c) å sprøyte SGLT2-hemmer-bindemiddel-vannløsningen eller suspensjonen på metformin i en fluidisert seng, for derved å utføre en fluidsenggranulasjon for å oppnå granuler;
(d) å male granulene;
(e) å blande granulene med et fyllmiddel og et desintegreringsmiddel;
30 (f) ytterligere å blande med et smøremiddel for å oppnå en endelig blanding;
(g) å komprimere den endelige blandingen til tabletter; og
(h) eventuelt å belegge tablettene.

35 **25.** Fremgangsmåten ifølge krav 24, hvori bindemidlet først løses opp i vann for å oppnå en bindemiddelløsning, og dapagliflozinet eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydratet tilsettes til bindemiddelløsningen for å danne SGLT2-hemmer-bindemiddel-vannløsningen eller en suspensjon av SGLT2-hemmer-bindemiddel-vann.

- 26.** Fremgangsmåten ifølge krav 24 eller krav 25, hvori den farmasøytiske formuleringen er 0,25-0,8 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat; 62-77 % metforminhydroklorid; 3-10 % hydroksypropylcellulose; 5-21 % mikrokrySTALLinsk cellulose; 5-9 % natriumstivelsesglykolat; og 5 0,6-1,4 % magnesiumstearat.
- 27.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 24-26, hvori i trinn (a) er bindemidlet hydroksypropylcellulose SSL; i trinn (e) er fyllstoffet mikrokrySTALLinsk cellulose og desintegreringsmidlet er 10 natriumstivelsesglykolat; og i trinn (f) er smøremidlet magnesiumstearat.
- 28.** Fremgangsmåten ifølge krav 27, hvori den farmasøytiske formuleringen er 0,1-1 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat; 15 60-80 % metforminhydroklorid; 1-10 % hydroksypropylcellulose; 2-25 % mikrokrySTALLinsk cellulose; 4-10 % natriumstivelsesglykolat eller 3-10 % hydroksypropylcellulose, lavt substituert; og 0,25-2,5 % magnesiumstearat.
- 29.** Fremgangsmåten ifølge krav 24, hvori 20 i trinn (a) er bindemidlet hydroksypropylcellulose SSL; og i trinn (a) tilsettes hydroksypropylcellulose SSL og en del av eller alt dapagliflozinet eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydratet til vannet samtidig.
- 30.** Fremgangsmåten ifølge krav 29, hvori den farmasøytiske formuleringen er 25 0,1-1 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat; 60-80 % metforminhydroklorid; 1-10 % hydroksypropylcellulose; 2-25 % mikrokrySTALLinsk cellulose; 4-10 % natriumstivelsesglykolat eller 3-10 % hydroksypropylcellulose, lavt substituert; og 0,25-2,5 % magnesiumstearat.
- 30 **31.** Belagt tablett som omfatter (1) en tablettkjerne ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 5-8, 10-13 og 15-20; (2) et første belegg som eventuelt omfatter saxagliptin; (3) et andre belegg som eventuelt omfatter saxagliptin; og (4) eventuelt et tredje belegg.
- 35 **32.** Den belagte tablettkjernen ifølge krav 31, hvori (2) det første belegget omfatter en polyvinylalkoholbasert polymer; (3) det andre belegget omfatter saxagliptin og en polyvinylalkoholbasert polymer; (4) og det tredje belegget omfatter en

polyvinylalkoholbasert polymer.

33. Den belagte tablettkjernen ifølge krav 32 hvori

- (1) tablettkjernen omfatter 0,1-1 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat; 60-80 % metforminhydroklorid; 1-10 % hydroksypropylcellulose; 2-25 % mikrokrySTALLinsk cellulose; 4-10 % natriumstivelsesglykolat eller 3-10 % hydroksypropylcellulose, lavt substituert; og 0,25-2,5 % magnesiumstearat;
- (2) et første belegg omfatter en sammensetning som omfatter 40 % polyvinylalkohol, 20 % polyetylglykol, 15 % talkum og 25 % titandioksid; (3) et andre belegg som omfatter saxagliptin og en sammensetning som består av 40 % polyvinylalkohol, 20 % polyetylglykol, 15 % talkum og 25 % titandioksid; og (4) et tredje belegg som omfatter en sammensetning som består av 40 % polyvinylalkohol, 20 % polyetylglykol, 15 % talkum og 25 % titandioksid.

15

34. Den belagte tablettkjernen ifølge krav 33, hvori

- (1) tablettkjernen omfatter:
- (A) 0,5 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat; 70,5 % metforminhydroklorid; 8 % hydroksypropylcellulose; 12,5 % mikrokrySTALLinsk cellulose; 8 % natriumstivelsesglykolat; og 0,6 % magnesiumstearat;
- (B) 0,25 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat; 71 % metforminhydroklorid; 8 % hydroksypropylcellulose; 12,5 % mikrokrySTALLinsk cellulose; 8 % natriumstivelsesglykolat; og 0,6 % magnesiumstearat;
- (C) 0,4 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat; 61,5 % metforminhydroklorid; 8 % hydroksypropylcellulose; 21 % mikrokrySTALLinsk cellulose; 8,5 % natriumstivelsesglykolat; og 1,4 % magnesiumstearat;
- (D) 0,4 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat; 72 % metforminhydroklorid; 9 % hydroksypropylcellulose; 12,5 % mikrokrySTALLinsk cellulose; 5 % natriumstivelsesglykolat; og 1 % magnesiumstearat;
- (E) 0,5 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat; 70,5 % metforminhydroklorid; 5,5 % hydroksypropylcellulose; ca. 20,5 % mikrokrySTALLinsk cellulose; ca. 5 % natriumstivelsesglykolat; og ca. 1 % magnesiumstearat;
- (F) ca. 0,5 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat; ca. 75,5 % metforminhydroklorid; ca. 6 % hydroksypropylcellulose; 12,5 % mikrokrySTALLinsk cellulose; 5 % natriumstivelsesglykolat; og 0,6 % magnesiumstearat.

35

- (G) 0,5 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat;
77 % metforminhydroklorid; 10 % hydroksypropylcellulose; 5 % mikrokrySTALLinsk cellulose; 7,5 % natriumstivelsesglykolat; og 0,6 % magnesiumstearat;
- (H) 0,8 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat;
- 5 69 % metforminhydroklorid; 3 % hydroksypropylcellulose; 20 % mikrokrySTALLinsk cellulose; 6,5 % hydroksypropylcellulose, lavt substituert og 0,8 % magnesiumstearat;
- (I) 0,4 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat;
68 % metforminhydroklorid; 2,6 % hydroksypropylcellulose; 20 % mikrokrySTALLinsk cellulose; 8 % natriumstivelsesglykolat; og 0,6 % magnesiumstearat; eller
- 10 (J) 0,2 % dapagliflozin eller dapagliflozin-(S)-propylenglykolhydrat;
70,7 % metforminhydroklorid; 8 % hydroksypropylcellulose; 12,5 % mikrokrySTALLinsk cellulose; 8 % natriumstivelsesglykolat; og 0,6 % magnesiumstearat; og
- (2) et første belegg omfatter en sammensetning som består av 40 % polyvinylalkohol, 20 % polyetylenglykol, 15 % talkum og 25 % titandioksid; (3) et andre belegg som
- 15 omfatter saxagliptin og en sammensetning som består av 40 % polyvinylalkohol, 20 % polyetylenglykol, 15 % talkum og 25 % titandioksid; og (4) et tredje belegg som omfatter en sammensetning som består av 40 % polyvinylalkohol, 20 % polyetylenglykol, 15 % talkum og 25 % titandioksid.
- 20 **35.** Farmasøytisk kombinasjon som omfatter en farmasøytisk formulering ifølge krav 1 og et anti-diabetesmiddel, hvori anti-diabetesmidlet er et sulfonylurea, tiazolidindion, alfaglukosidasehemmer, meglitinid, glukagonlignende peptidagonist (GLP-agonist), insulin, fruktose-1,6-bis-fosfatasehemmer, insulinsekretagog, insulinsensibilisator, glukokinaseaktivator, glukokortikoidantagonist, AMP-kinaseaktivator, modulatorer av
- 25 inkretinreaksjonsveien, så som inkretinsekretagog, inkretinetterligner, inkretinpotensiator, gallsyresekvestrant eller gallesyrereseptoragonist så som TGR5-agonist, dopaminreseptoragonist, aldoseduktasehemmer, PPAR γ -agonist, PPAR α -agonist, PPAR δ -antagonist eller -agonist, PPAR α/γ -dobbeltagonist, 11- β -HSD-1-hemmer, dipeptidylpeptidase-IV-hemmer (DPP4-hemmer) bortsett fra saxagliptin, SGLT2-hemmer
- 30 bortsett fra dapagliflozin, glukagonlignende peptid-1 (GLP-1), GLP-1-agonist eller PTP-1B-hemmer.
- 36.** Farmasøytisk kombinasjon som omfatter en farmasøytisk formulering ifølge krav 1 og et vektreduksjonsmiddel, hvori vektreduksjonsmidlet er sibutramin, en CB1-
- 35 antagonist, en 5HT_{2C}-agonist, en MCHR1-antagonist, Orlistat, en tyroetterligner, en amylinetterligner eller en grelinantagonist.