



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3150200 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61P 5/48 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.07.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.04.10
(86)	European Application Nr.	16195805.3
(86)	European Filing Date	2010.10.01
(87)	The European Application's Publication Date	2017.04.05
(30)	Priority	2009.10.02, EP, 09172081
(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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(62)	Divided application	EP2482806, 2010.10.01
(73)	Proprietor	Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tyskland
(72)	Inventor	SCHNEIDER, Peter, Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, Tyskland EISENREICH, Wolfram, Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, Tyskland PEARNCOB, Nantharat, Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	METHOD FOR PREPARING A TABLET COMPRISING A SGLT-2 INHIBITOR AND METFORMIN
(56)	References Cited:	WO-A1-03/099836 WO-A1-2008/101943 WO-A2-2008/055940 WO-A1-2010/092125 WO-A1-2008/116179

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**1.**

- 5 En fremgangsmåte for fremstilling av en monolagstablett innbefattende en farmasøytisk sammensetning som innbefatter tabletering av en eller flere endelige blandinger i form av granuler, hvor den farmasøytiske sammensetningen innbefatter en SGLT-2-hemmer, et partnermedikament og ett eller flere farmasøytiske hjelpestoffer, hvor
- 10 partnermedikamentet er metformin hydroklorid, og hvor SGLT-2-hemmeren er 1-klor-4-(β -D-glukopyranos -1-yl)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yloksy)-benzyl]-benzen, hvor mengden av SGLT2-hemmeren er fra 1 til 25 mg, og hvor enhetsdosestyrken til metformin hydrokloridet er fra 100 mg til 2000 mg, hvor granulene er fremstilt i henhold til en granuleringsprosess som innbefatter
- 15 i.) kombinere (f.eks. oppløse eller dispergere) et bindemiddel og SGLT-2-inhibitoren i et løsningsmiddel eller blanding av løsningsmidler slik som rensset vann ved omgivelsestemperatur for å produsere en granuleringsvæske;
- ii.) blande metformin-HCl og et fyllstoff i en egnet blander (f.eks. fluidbed-granulator) for å produsere en forblending, hvor SGLT-2-inhibitoren er
- 20 dispergert i granuleringsvæsken og er fraværende i forblendingen;
- iii.) sprøyte granuleringsvæsken inn i forblendingen og granulere blandingen, for eksempel i en fluid-bed granulator, fortrinnsvis under tørre forhold;
- iv.) tørke granulatet, f.eks. ved ca. 70°C innløpslufttemperatur inntil ønsket tap ved tørking i området 1-3 %, f.eks. 0,8-2 %, er oppnådd;
- 25 v.) klumpfjerning av det tørkede granulatet for eksempel ved sikting gjennom en sikt med en maskevidde på 0,5 til 1,0 mm;
- vi.) blande det siktede granulatet og fortrinnsvis siktet glidemiddel i en egnet blender;
- vii.) tilsette fortrinnsvis siktet smøremiddel til granulatet for endelig blanding, for
- 30 eksempel i frittfallsblander.

2.

Fremgangsmåten i henhold til krav 1, hvor SGLT-2-inhibitoren er tilstede i en doseringsstyrke på 5 mg eller 12,5 mg.

3.

Fremgangsmåten i henhold til krav 1 eller 2, hvor metformin hydroklorid er tilstede i en doseringsstyrke på 500 mg, 850 mg eller 1000 mg.

5

4.

Fremgangsmåten i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor hjelpestoffene innbefatter ett eller flere fyllstoffer inkludert mikrokrySTALLinsk cellulose (MCC), D-mannitol, maisstivelse og pregelatinisert stivelse; et bindemiddel inkludert copovidon; et smøremiddel inkludert magnesiumstearat eller natriumstearyl fumarat; og et glidemiddel inkludert kolloidalt vannfritt silika.

10

5.

Fremgangsmåten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 4, innbefattende copovidon som bindemiddel.

15

6.

Fremgangsmåten i henhold til krav 5, videre innbefattende en eller flere av følgende: fyllstoffet maisstivelse, smøremidlet magnesiumstearat eller natriumstearyl fumarat og glidemidlet kolloidalt vannfritt silika, eller fyllstoffet mikrokrySTALLinsk cellulose, smøremidlet magnesiumstearat eller natriumstearyl fumarat og glidemidlet kolloidalt vannfritt silika, eller fyllstoffet mikrokrySTALLinsk cellulose, smøremidlet natriumstearyl fumarat og glidemidlet kolloidalt vannfritt silika.

20

25

7.

Fremgangsmåten i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor tabletten innbefatter et filmovertrekk.

30

8.

Fremgangsmåten i henhold til krav 7, hvor filmbelegget innbefatter et filmbeleggmiddel, slik som f.eks. hypromellose; en mykner, slik som f.eks. propylenglykol eller polyetylglykol; eventuelt et glidemiddel, slik som f.eks. talkum, og eventuelt ett eller flere pigmenter, slik som f.eks. titandioksyd, rødt

jernoksyd og/eller gult jernoksyd og/eller svart jernoksyd og blandinger derav.

9.

Fremgangsmåten i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, hvor ett

5 eller flere av følgende kan gjelde:

- prosentandelen metforminhydroklorid er ca. 84 vektprosent av total tablettkjerne,
- prosentandelen av SGLT-2-hemmer er ca. 0,1 % - 2,5 % av vekten av total tablettkjerne,
- 10 - tablettens knusestyrke er høyere enn eller lik 100 N,
- tablettskjørheten er mindre enn eller lik 0,5 %,
- tablettens kjernevekt er fra ca. 550 til ca. 1180 mg, og
- nedbrytningstiden for nettbrettet er mindre enn eller lik 15 min.

15 10.

Fremgangsmåten i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, hvor monolagstabletten er en doseringsform med øyeblikkelig frigjøring,

karakterisert ved at i en oppløsningstest etter 45 minutter er minst 75 vekt% av hver av SGLT-2-hemmeren og partnermedikamentet oppløst.

20

11.

Fremgangsmåten i henhold til hvilket som helst av de foregående kravene,

karakterisert ved at monolagstabletten innbefatter eller er fremstilt av

SGLT-2-hemmeren i henhold til krav 1 i en mengde på 1, 1,25, 2,5, 5, 10 eller
25 12,5 mg, metformin hydroklorid i en mengde på 500 mg, 850 mg eller 1000 mg,
og ett eller flere fyllstoffer (f.eks. maisstivelse), ett eller flere bindemidler (f.eks. copovidon), ett eller flere glidemidler (f.eks. kolloidalt vannfritt silika) og ett eller flere smøremidler (f.eks. magnesiumstearat),
så vel som eventuelt et filmbelegg, f.eks. som innbefatter ett eller flere
30 filmbeleggsmidler (f.eks. hypromellose), ett eller flere myknere (f.eks. propylenglykol, polyetylen glykol eller trietylsitrat), ett eller flere pigmenter (f.eks. titandioksid, jernoksid rødt/gult/svart eller blandinger derav) og /eller ett eller flere glidemidler (f.eks. talkum).

12.

Fremgangsmåten i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, hvor SGLT2-inhibitoren har en partikkelstørrelsesfordeling $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, fortrinnsvis $X_{90} \leq 75 \mu\text{m}$, fortrinnsvis $X_{90} \geq 10 \mu\text{m}$, fortrinnsvis $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$, for eksempel $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, hvor partikkelstørrelsesfordelingen er etter volum og bestemt ved laser-diffraksjonsmetode.

13.

Fremgangsmåten i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, hvor minst 50 vekt%, fortrinnsvis minst 80 vekt%, mer foretrukket minst 90 vekt%, av SGLT2-inhibitoren er i form av dens krystallinske form karakterisert ved en røntgenpulverdiffraksjonsmønster som innbefatter topper ved 18,84, 20,36 og 25,21 grader 2θ ($\pm 0,1$ grader 2θ), hvor nevnte røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD) er laget ved bruk av $\text{CuK}\alpha_1$ -stråling.

15

14.

Fremgangsmåten i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, hvor den farmasøytiske sammensetningen innbefatter én eller flere av følgende mengder (vekt% av total belagt tablettmasse):

20	0.1-2.11 %	SGLT-2-hemmeren,
	47-88 %	metformin HCl,
	3.9-8.3 %	bindemiddel (f.eks. copovidon)
	.3-8.0 %	yllstoff 1 (f.eks. maisstivelse),
	0-4.4 %	yllstoff 2 (f.eks. pregelatinisert stivelse),
25	0-33 %	yllstoff 3 (f.eks. D-mannitol),
	0.7-1.5 %	smøremiddel (f.eks. magnesiumstearat),
	0.05-0.5 %	glidemiddel (f.eks. kolloidal vannfri silika),
	0.00-3.0 %	desintegreringsmiddel (f.eks. crospovidon eller croscarmellosenatrium)

30