



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2170279 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.05.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.12.27
(86)	European Application Nr.	08792242.3
(86)	European Filing Date	2008.07.30
(87)	The European Application's Publication Date	2010.04.07
(30)	Priority	2007.07.31, JP, 2007200088
(84)	Designated Contracting States:	AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR
(73)	Proprietor	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 9, Kanda-Tsukasa-machi 2-chome Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, JP-Japan
(72)	Inventor	HIRAOKA, Shogo, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD.1-7-1 Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP-Japan MATSUDA, Takakuni, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD.1-7-1 Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP-Japan HATANAKA, Junichi, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD.1-7-1 Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP-Japan
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS FOR PRODUCING ARIPIPRAZOLE SUSPENSION AND FREEZE-DRIED FORMULATION
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A-2005/041937, ILLIG K J ET AL: "Use of Microfluidizer processing for preparation of pharmaceutical suspensions" PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, ADVANSTAR COMMUNICATIONS, EUGENE, OR, US, vol. 20, no. 10, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 78-88, XP008097589 ISSN: 0147-8087 cited in the application, US-A1- 2007 148 100, WO-A-2005/041970
------	-------------------	---

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. Fremgangsmåte for fremstilling av en aripirazolsuspensjon, omfattende de trinn å:

5 (a) kombinere løst aripirazol og et hjelpestoff for å danne en primær suspensjon;

(b) utsette den primære suspensjonen for en første pulverisering for å danne en sekundær suspensjon; og

10 (c) utsette den sekundære suspensjonen for en andre pulverisering for å danne en endelig suspensjon,

hvor, i den første pulveriseringen i trinn (b), den sekundære suspensjonen dannes ved å pulverisere den primære suspensjonen med bruk av en pulveriseringsmaskin med høy skjærkraft eller en dispergeringsmaskin som påfører skjærkraft på et materiale som skal bearbeides, og, i den andre pulveriseringen i trinn 15 (c), den endelige suspensjonen dannes ved å pulverisere den sekundære suspensjonen med bruk av en høytrykkshomogenisator.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor, i trinn (c), høytrykkshomogenisatoren anvendes ved et pulveriseringstrykk på 300 til 1000 bar.

20

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor, i trinn (c), høytrykkshomogenisatoren anvendes ved en innløpstemperatur på 1 til 70 °C.

4. Fremgangsmåte for fremstilling av en aripirazolsuspensjon, omfattende de 25 trinn å:

(a) kombinere løst aripirazol og et hjelpestoff for å danne en primær suspensjon;

(b) utsette den primære suspensjonen for en første pulverisering for å danne en sekundær suspensjon; og

30 (c) utsette den sekundære suspensjonen for en andre pulverisering for å danne en endelig suspensjon,

hvor, i den første pulveriseringen i trinn (b), den sekundære suspensjonen dannes ved å pulverisere den primære suspensjonen med bruk av en høytrykkshomogenisator ved et pulveriseringstrykk på 50 til 200 bar, og, i den andre pulveriseringen i trinn (c), den endelige suspensjonen dannes ved å pulverisere den sekundære suspensjonen med bruk av en høytrykkshomogenisator ved et pulveriseringstrykk på 200 til 1000 bar, hvor differansen mellom pulveriseringstrykket i trinn (b) og pulveriseringstrykket i trinn (c) er 100 til 900 bar.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor, i trinn (b), pulveriseringstrykket i høytrykkshomogenisatoren er i området fra 50 til 200 bar, og, i trinn (c), pulveriseringen utføres flere ganger og pulveriseringstrykket heves stegvis innenfor området fra 200 til 1000 bar.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor, i trinnene (b) og (c), høytrykkshomogenisatoren anvendes ved en innløpstemperatur på 1 til 50 °C.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller krav 4, hvor hjelpestoffet inneholder minst ett suspenderingsmiddel valgt fra gruppen bestående av karboksymetylcellulose, karboksymetylcellulosesalter, hydroksypropylcellulose, hydroksypropyletylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose og polyvinylpyrrolidon.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller krav 4, hvor det løse aripiprazolet inneholder aripiprazolpartikler med en partikkelstørrelse på 100 µm eller mer i en mengde på 10 % eller mer, og har en volummidlet partikkelstørrelse på 20 µm til 1000 µm, målt med laserlysspredning (LLS).

9. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller krav 4, hvor det løse aripiprazolet har en volummidlet partikkelstørrelse på 110 µm til 1000 µm, målt med LLS.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller krav 4, hvor aripiprazolet i aripiprazol-suspensjonen har en volummidlet partikkelstørrelse på 1 til 10 µm, målt med LLS.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller krav 4, hvor aripiprazolet i aripiprazol-suspensjonen har en volummidlet partikkelstørrelse på 2 til 4 μm , målt med LLS.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 1, omfattende de trinn å:

5 (I) kombinere sterilt, løst aripiprazol med en volummidlet partikkelstørrelse på 200 μm til 400 μm , målt med LLS, og et sterilt hjelpestoff for å danne en steril primær suspensjon;

(II) utsette den sterile primære suspensjonen for en første pulverisering med bruk av en pulveriseringsmaskin med høy skjærkraft eller en dispergeringsmaskin som
10 påfører skjærkraft på et materiale som skal bearbeides, for å danne en steril sekundær suspensjon; og

(III) utsette den sterile sekundære suspensjonen for en andre pulverisering med bruk av en høytrykkshomogenisator for å danne en steril endelig suspensjon;

15 hvor aripiprazolet i den sterile endelige suspensjonen har en volummidlet partikkelstørrelse på 1 til 10 μm , målt med LLS.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller krav 4, hvor det løse aripiprazolet er i formen valgt fra gruppen bestående av monohydrat og anhydridkrystaller B.

20 14. Fremgangsmåte for fremstilling av en frysetørret formulering av aripiprazol-hydrat A, fremgangsmåten omfattende de trinn å: kjøle en suspensjon som er fremstilt med fremgangsmåten ifølge krav 1 eller krav 4 og som inneholder aripiprazol-hydrat A, til -20 til -55 °C for å fryse suspensjonen; og deretter utføre tørking ved under omtrent 0 °C.