



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2717859 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.12.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.08.31
(86)	European Application Nr.	12731189.2
(86)	European Filing Date	2012.06.07
(87)	The European Application's Publication Date	2014.04.16
(30)	Priority	2011.06.07, US, 201161494088 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	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, JP-Japan
(72)	Inventor	HIRAOKA, Shogo, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD.1-7-1 DoshomachiChuo-ku, Osaka-shiOsaka 541-0045, JP-Japan
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **FREEZE-DRIED ARIPIRAZOLE FORMULATION**

(56) References
Cited:

WO-A1-2005/041970
WO-A1-2009/017250
WO-A2-2005/041937
US-A1- 2005 032 811
TRUE L ROGERS ET AL: "Enhanced Aqueous Dissolution of a Poorly Water Soluble Drug by Novel Particle Engineering Technology: Spray-Freezing into Liquid with Atmospheric Freeze-Drying", PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS-PLENUM PUBLISHERS, NL, vol. 20, no. 3, 1 March 2003 (2003-03-01), pages 485-493, XP019370643, ISSN: 1573-904X, DOI: 10.1023/A:1022628826404
JIAHUI HU ET AL: "Improvement of dissolution rates of poorly water soluble APIs using novel spray freezing into liquid technology", PHARMACEUTICAL RESEARCH, vol. 19, no. 9, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 1278-1284, XP55033668, ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1023/A:1020390422785

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.** En frysetørket aripiprazolformulering oppnådd ved en prosess som omfatter trinnene med å sprayfryse en aripiprazolsuspensjon inneholdende
- (I) aripiprazol,
 (II) en vehikkel for aripiprazol og
 (III) vann for injeksjon; og
10 tørking av de sprayfryste partikler.
- 2.** Frysetørket formulering ifølge krav 1, hovedsakelig bestående av partikler med en partikkelstørrelse på i det vesentlige 30 µm eller mer.
- 15 **3.** Frysetørket formulering ifølge krav 1, omfattende aripiprazol i en mengde på 50 vekt% eller mer.
- 4.** Frysetørket formulering ifølge krav 1, som har en romvekt på omtrent 0,05 til omtrent 0,5 g/ml.
- 20 **5.** Frysetørket formulering ifølge krav 1, hvor aripiprazol har en midlere partikkelstørrelse på omtrent 1 til ca. 10 mikron.
- 6.** Frysetørket formulering ifølge krav 5, hvor aripiprazol har en midlere partikkelstørrelse på omtrent 2,5 mikron.
- 25 **7.** Frysetørket formulering ifølge krav 1, omfattende minst ett middel valgt fra gruppen bestående av suspenderingsmidler, svellemidler og buffere.
- 30 **8.** Frysetørket formulering ifølge krav 1, omfattende
- (II-a) ett eller flere suspenderingsmidler,
 (II-b) ett eller flere svellemidler, og
 (II-c) én eller flere buffere.
- 35 **9.** Frysetørket formulering ifølge krav 1, omfattende
- (II-a) karboksymetylcellulose eller et salt derav,

- (II-b) mannitol, og
- (II-c) natriumfosfat.

5 **10.** Frysetørket formulering ifølge krav 1, videre omfattende (IV) et pH-justerende middel.

11. Frysetørket formulering ifølge krav 10, hvor det pH-justerende midlet er natriumhydroksid.

10 **12.** Frysetørket formulering ifølge krav 1, omfattende

- (I) aripiprazol,
- (II-a) karboksymetylcellulose eller et natriumsalt derav,
- (II-b) mannitol,
- 15 (II-c) natriumfosfat, og eventuelt
- (IV) natriumhydroksid.

13. Frysetørket formulering ifølge krav 1, hvor aripiprazol er i form av et monohydrat.

20 **14.** Fremgangsmåte for fremstilling av en frysetørket aripiprazolformulering som omfatter trinnene

- (e'-1) sprayfrysing av en aripiprazolsuspensjon som har en midlere partikkelstørrelse i området fra omtrent 1 til omtrent 10 mikron for å oppnå
- 25 sprayfrossede partikler; og
- (e'-2) tørking av de sprayfrossede partikler for å oppnå sprayfrysetørkede partikler.

30 **15.** Fremgangsmåte for fremstilling av en frysetørket aripiprazolformulering ifølge krav 14, omfattende trinnene

- (d') å redusere den midlere partikkelstørrelse av aripiprazol i en primær suspensjon dannet ved å blande aripiprazol, en vehikkel for aripiprazol, og vann til området fra omtrent 1 til omtrent 10 mikron for å danne en endelig
- 35 suspensjon;
- (e'-1) sprayfrysing av aripiprazolsuspensjonen som har en midlere partikkelstørrelse på omtrent 1 til omtrent 10 mikron for å oppnå sprayfrossede partikler; og

(e'-2) tørking av de sprayfrossede partikler for å oppnå sprayfrysetørkede partikler.

- 5 **16.** Fremgangsmåte ifølge krav 15, hvor reduksjonen av den midlere partikkelstørrelse av aripiprazol i den sterile primære suspensjonen utføres ved våtmaling.
- 10 **17.** Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvor sprøyting i trinn (e'-1) er enten å spray ved en lav temperatur for frysing eller sprøyting under redusert trykk for frysing.
- 10 **18.** Fremgangsmåte ifølge krav 14, videre omfattende valg av partikler med en partikkelstørrelse på i det vesentlige 30 µm eller mer.
- 15 **19.** Frysetørket formulering ifølge krav 1, som oppviser god dispergerbarhet og danner en homogen aripiprazolsuspensjon ved rekonstituering med vann.
- 15 **20.** Frysetørket formulering ifølge krav 1, omfattende partikler med en partikkelstørrelse på mindre enn 75 µm i en mengde på 15 vekt% eller mindre.