

(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2841054 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.10.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.06.26
(86)	European Application Nr.	13728542.5
(86)	European Filing Date	2013.04.23
(87)	7 K H (X U R S H D Q \$ S Publication Date	2015.03.04
(30)	Priority	2012.04.23, US, 201261636938 P 2013.03.15, US, 201361792089 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan
(72)	Inventor	KANEKO, Daiki, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.3-2-27, OtedoriChuo- ku, Osaka-shi Osaka 540-0021, Japan MATSUDA, Takakuni, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.3-2-27, OtedoriChuo-ku, Osaka-shiOsaka 540-0021, Japan HOSHIKA, Yusuke, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.3-2-27, OtedoriChuo-ku, Osaka-shiOsaka 540-0021, Japan
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title INJECTABLE PREPARATION

(56) References
Cited: GB-A- 864 100
WO-A1-2012/026562
"General Notices" In: "The Japanese Pharmacopoeia, Sixteenth Edition", 2011 pages 1-3,

Patentkrav

1. Injiserbart preparat som omfatter en sammensetning som omfatter et dårlig løselig legemiddel, et dispersjonsmedium og et suspensjonsmiddel, suspensjonsmidlet omfatter polyetylenglykol og karboksymetylcellulose eller et salt derav, sammensetningen har en viskositet på 40 Pa·s eller mer i minst ett punkt i skjærhastighetsområdet på fra 0,01 til 0,02 s⁻¹ og har en viskositet på 0,2 Pa·s eller mindre i minst ett punkt i skjærhastighetsområdet på fra 900 til 1000 s⁻¹, målt av et reometer ved 5 °C, 25 °C eller 40 °C, hvori det dårlig løselige legemidlet er aripiprazol eller et salt derav, eller 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-yl-piperazin-1-yl)butoksy]-1H-kinolin-2-on eller et salt derav, og hvori det dårlig løselige legemidlet er inneholdt i en konsentrasjon på 200 til 600 mg/ml.
2. Injiserbart preparat ifølge krav 1, hvor sammensetningen har en viskositet på 40 Pa·s eller mer i minst ett punkt i skjærhastighetsområdet på fra 0,01 til 0,02 s⁻¹ og har en viskositet på 0,2 Pa·s eller mindre i minst ett punkt i skjærhastighetsområdet på fra 900 til 1 000 s⁻¹, målt av et reometer ved 25 °C.
3. Det injiserbare preparatet ifølge krav 1 eller 2, som omfatter en sammensetning som omfatter minst vann som et dispersjonsmedium.
4. Gelsammensetning som omfatter et dårlig løselig legemiddel som er aripiprazol eller et salt derav, eller 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-yl-piperazin-1-yl)butoksy]-1H-kinolin-2-on eller et salt derav, vann, og et suspensjonsmiddel, hvori suspensjonsmidlet omfatter polyetylenglykol og karboksymetylcellulose eller et salt derav, og hvori det dårlig løselige legemidlet har en gjennomsnittlig primær partikkeldiameter på 0,5 til 30 µm og er inneholdt i en konsentrasjon på 200 til 600 mg/ml.
5. Det injiserbare preparatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller sammensetningen ifølge krav 4, hvori suspensjonsmidlet er inneholdt i en konsentrasjon på 0,05 til 150 mg/ml.
6. Det injiserbare preparatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 og 5, eller sammensetningen ifølge krav 4 eller 5, hvori konsentrasjonen av polyetylenglykol er 0,05

til 2 mg/ml, og konsentrasjonen av karboksymetylcellulose eller et salt derav er 0,5 til 50 mg/ml.

7. Det injiserbare preparatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, 5 eller 6 eller sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 6, hvori suspensjonsmidlet videre inneholder polyvinylpyrrolidon.

8. Det injiserbare preparatet ifølge krav 7, eller sammensetningen ifølge krav 7, hvori K-verdien av polyvinylpyrrolidon er 12 til 20, og konsentrasjonen av polyvinylpyrrolidon er 0,5 til 20 mg/ml, konsentrasjonen av polyetylenglykol er 0,1 til 100 mg/ml, konsentrasjonen av karboksymetylcellulose eller et salt derav er 0,5 til 50 mg/ml, og det dårlig løselige legemidlet er inneholdt i en konsentrasjon på 250 til 450 mg/ml.

9. Det injiserbare preparatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 og 5 til 8, eller sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 8, hvori det dårlig løselige legemidlet er aripirazol eller et salt derav.

10. Det injiserbare preparatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 og 5 til 8, eller sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 8, hvori det dårlig løselige legemidlet er 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-yl-piperazin-1-yl)butoksy]-1H-kinolin-2-on eller et salt derav.

11. Det injiserbare preparatet eller sammensetningen ifølge krav 10, hvori 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-yl-piperazin-1-yl)butoksy]-1H-kinolin-2-onet er i form av et dihydrat.

12. Det injiserbare preparatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 og 5 til 11, eller sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 11, hvori det dårlig løselige legemidlet har en gjennomsnittlig sekundær partikkeldiameter som er opptil, men ikke overstiger tre ganger den gjennomsnittlige primære partikkeldiameteren derav.

13. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 12, som har en viskositet på 40 Pa·s eller mer i minst ett punkt i skjærhastighetsområdet på fra 0,01 til 0,02 s⁻¹ og som har en viskositet på 0,2 Pa·s eller mindre på minst ett punkt i skjærhastighetsområdet på fra 900 til 1000 s⁻¹, målt av et reometer ved 5 °C, 25 °C eller 40 °C.

14. Sammensetningen ifølge krav 13, som har en viskositet på 40 Pa·s eller mer i minst ett punkt i skjærhastighetsområdet på fra 0,01 til 0,02 s⁻¹ og som har en viskositet på

0,2 Pa·s eller mindre i minst ett punkt i skjærhastighetsområdet på fra 900 til 1000 s⁻¹, målt av et reometer ved 25 °C.

15. Injiserbart preparat som omfatter sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 14.

16. Fremgangsmåte for fremstilling av en gelsammensetning som definert i et hvilket som helst av kravene 4 til 14, som omfatter aripiprazol eller et salt derav, eller 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-yl-piperazin-1-yl)butoksy]-1H-kinolin-2-on eller et salt derav, hvor fremgangsmåten omfatter

å la en væskeblanding stå ved 5 til 70 °C i 5 minutter eller mer, idet væskeblandingen omfatter aripiprazol eller et salt derav, eller 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-yl-piperazin-1-yl)butoksy]-1H-kinolin-2-on eller et salt derav i en konsentrasjon på 200 til 600 mg/ml, vann og et suspensjonsmiddel,

hvor suspensjonsmidlet omfatter polyetylenglykol og karboksymetylcellulose eller et salt derav, og

aripiprazolet eller et salt derav, eller 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-yl-piperazin-1-yl)butoksy]-1H-kinolin-2-on eller et salt derav som har en gjennomsnittlig primær partikkeldiameter på 0,5 til 30 µm.

17. Fremgangsmåten ifølge krav 16, som omfatter:

å pulverisere aripiprazol eller et salt derav, eller 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-yl-piperazin-1-yl)butoksy]-1H-kinolin-2-on eller et salt derav til en gjennomsnittlig primær partikkeldiameter på 0,5 til 30 µm i en væskeblanding som omfatter aripiprazolet eller et salt derav, eller 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-yl-piperazin-1-yl)butoksy]-1H-kinolin-2-onet eller et salt derav i en konsentrasjon på 200 til 600 mg/ml, vann og et suspensjonsmiddel, hvor suspensjonsmidlet omfatter polyetylenglykol og karboksymetylcellulose eller et salt derav; og

å la den pulveriserte væskeblandingen stå ved 5 til 70 °C i 5 minutter eller mer.

18. Fremgangsmåte for å fremstille en ferdigfylt sprøyte som er ferdigfylt med en gelsammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 14, som omfatter aripiprazol eller et salt derav, eller 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-yl-piperazin-1-yl)butoksy]-1H-kinolin-2-on eller et salt derav,

fremgangsmåten omfatter:

å fylle i en sprøyte en væskeblanding som omfatter aripiprazol eller et salt derav, eller 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-yl-piperazin-1-yl)butoksy]-1H-kinolin-2-on eller et salt derav i en konsentrasjon på 200 til 600 mg/ml, vann og et suspensjonsmiddel,

hvor suspensjonsmidlet omfatter polyetylglykol og karboksymetylcellulose eller et salt derav,

og hvor aripiprazolet eller et salt derav, eller 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-yl-piperazin-1-yl)butoksy]-1H-kinolin-2-onet eller et salt derav har en gjennomsnittlig primær

5 partikkeldiameter på 0,5 til 30 µm; og

å la væskeblandingen stå ved 5 til 70 °C i 5 minutter eller mer.

19. Fremgangsmåten ifølge krav 18, som omfatter:

å pulverisere aripiprazol eller et salt derav, eller 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-yl-piperazin-1-yl)butoksy]-1H-kinolin-2-on eller et salt derav til en gjennomsnittlig primær

10 partikkeldiameter på 0,5 til 30 µm i en væskeblanding som omfatter aripiprazolet eller et

salt derav, eller 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-yl-piperazin-1-yl)butoksy]-1H-kinolin-2-onet

eller et salt derav i en konsentrasjon på 200 til 600 mg/ml, vann og et

suspensjonsmiddel,

15 hvor suspensjonsmidlet omfatter polyetylglykol og karboksymetylcellulose eller et salt derav; og

å fylle den pulveriserte væskeblandingen i en sprøyte og la den pulveriserte

væskeblandingen stå ved 5 til 70 °C i 5 minutter eller mer.

20 **20.** Injiserbart preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor kravene 5 til 12 og 15 omfatter en sammensetning som omfatter

et dårlig løselig legemiddel som er aripiprazol eller et salt derav, eller 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-yl-piperazin-1-yl)butoksy]-1H-kinolin-2-on eller et salt derav, vann, og

25 et suspensjonsmiddel,

hvor suspensjonsmidlet omfatter polyetylglykol og karboksymetylcellulose eller et salt derav,

og hvor det dårlig løselige legemidlet har en gjennomsnittlig primær partikkeldiameter på 1 til 10 µm og er inneholdt i en konsentrasjon på 200 til 400 mg/ml,

30 hvor sammensetningen er i form av en gel når den får stå, og endres til en løsning når den utsettes for slag, og

som er et preparat med langvarig frigivelse som er egnet for administrering én gang per måned.

35 **21.** Det injiserbare preparatet ifølge krav 20, hvor det dårlig løselige legemidlet har en gjennomsnittlig primær partikkeldiameter på 2 til 7 µm.

- 22.** Injiserbart preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor kravene 5 til 12 og 15 omfatter en sammensetning som omfatter et dårlig løselig legemiddel som er aripiprazol eller et salt derav, eller 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-yl)-piperazin-1-yl]butoksy]-1H-kinolin-2-on eller et salt derav, vann, og et suspensjonsmiddel,
- 5 hvori suspensjonsmidlet omfatter polyetylen glykol og karboksymetylcellulose eller et salt derav,
- og hvori det dårlig løselige legemidlet har en gjennomsnittlig primær partikkeldiameter på 4 til 30 µm og er inneholdt i en konsentrasjon på 300 til 600 mg/ml,
- hvor sammensetningen er i form av en gel når den får stå, og endres til en løsning når
- 10 den utsettes for slag, og
- som er et preparat med langvarig frigivelse som er egnet for administrering én gang hver annen til tredje måned.
- 23.** Det injiserbare preparatet ifølge krav 22, hvori det dårlig løselige legemidlet har en
- 15 gjennomsnittlig primær partikkeldiameter på 5 til 20 µm.
- 24.** Gelsammensetning som definert i et hvilket som helst av kravene 4 til 14, som omfatter aripiprazol eller et salt derav, idet sammensetningen oppnås ved fremgangsmåten ifølge krav 16 eller 17.
- 20
- 25.** Ferdigfylt sprøyte som er ferdigfylt med en gelsammensetning som definert i et hvilket som helst av kravene 4 til 14 og 24, som omfatter aripiprazol eller et salt derav, eller 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-yl)-piperazin-1-yl]butoksy]-1H-kinolin-2-on eller et salt derav, idet sprøyten oppnås ved fremgangsmåten ifølge krav 18 eller 19.
- 25
- 26.** Sett som omfatter den ferdigfylte sprøyten ifølge krav 25.
- 27.** Det injiserbare preparatet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, 5 til 12, 15 og 20 til 23, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle eller forebygge en
- 30 gjenopptreden av schizofreni, bipolar lidelse eller depresjon.
- 28.** Det injiserbare preparatet ifølge krav 27, hvori det injiserbare preparatet administreres intramuskulært eller subkutan.

