

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)

(45)	Translation Published	2019.06.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.02.27
(45)	Decision of the opposition in EPO	2022.05.18
	Decision of the opposition in NIPO	2022.08.01
(86)	European Application Nr.	15750750.0
(86)	European Filing Date	2015.08.17
(87)	The European Application's Publication Date	2017.06.28
(30)	Priority	2014.08.18, EP, 14181328 2014.08.18, US, 201462038665 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	Alkermes Pharma Ireland Limited, Connaught House 1 Burlington Road, Dublin 4, Irland
(72)	Inventor	CRESSWELL, Philip, 15 Pearse Court Pearse Street, Athlone, Irland HICKEY, Magali, 440 Pond Street, Westwood, Massachusetts 02090, USA LIVERSIDGE, Elaine, 250 Frist Avenue Unit 526, Charlestown, Massachusetts 02129, USA MANSER, David, 2 Mosstown Court, Keenagh County Longford, Irland PALMIERI, Michael Jr., 179 South Street, Upton, MA 01568, USA PAQUETTE, Sara Montminy, 11 Brigham Street Unit 15B, Hudson, Massachusetts 01749, USA PERKIN, Kristopher, 23 Waterville Bealnamulla, Athlone Co. Roscommon, Irland SMITH, Greg, 134 John Scott Boulevard, Norton, Massachusetts 02766, USA STEINBERG, Brian, 134 George Street, Arlington, Massachusetts 02476, USA TURNCLIFF, Ryan, 21 Rossi Lane, Ashland, Massachusetts 01721, USA ZEIDAN, Tarek, 499 Lowell Street, Lexington, MA 02420, USA CASH, Ethan P., 14 Ward Road, Sudbury, Massachusetts 01776, USA HARD, Marjie L., 10 Winter Street, Lexington, Massachusetts 02420, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **ARIPIRAZOLE PRODRUG COMPOSITIONS**

(56) References

Cited:

WO-A2-03/030872

WO-A2-2005/041937

US-A1- 2012 238 552

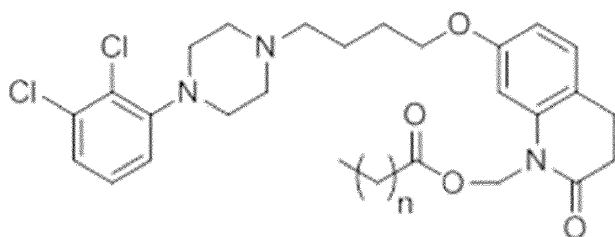
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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. En sammensetning som omfatter:

- (a) en populasjon av partikler av et aripiprazol-prodrug med en volumbasert partikkelstørrelse (Dv_{50}) på mellom 175 nm, pluss eller minus 10 %, og 700 nm, bestemt ved lysspredningsteknikker,
- (b) minst én overflatestabilisator som omfatter en adsorbert komponent som er adsorbert på overflaten av aripiprazol-prodrug-partiklene og en fri komponent tilgjengelig for solubilisering av aripiprazol-prodruset,

hvor i vektforholdet mellom aripiprazol-prodrug og overflatestabilisator er innenfor området fra 17:1 til 26:1, og hvor i aripiprazol-prodruset har formelen:



hvor n er null eller et heltall mindre enn 20

hvor i den minst ene overflatestabilisatoren er en polyoksyetylen-sorbitan-fettsyreester.

2. Sammensetning ifølge krav 1, hvor i aripiprazol-prodrugformelen n er lik 4, eller hvor i aripiprazol-prodrugformelen n er lik 10.

3. Sammensetning ifølge krav 1 eller 2, hvor i den frie komponenten av den minst ene overflatestabilisatoren utgjør mer enn 0 % (vekt/vekt) og ikke mer enn 3 % (vekt/vekt) av sammensetningen.

4. Sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor i den volumbaserte partikkelfordelingsstørrelsen (Dv_{50}) til aripiprazol-prodrugpartiklene er mellom 175 nm og 350 nm.

5. Sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor i den minst ene overflatestabilisatoren er polysorbitat 20.

6. Sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, omfattende en primær overflatestabilisator og minst en sekundær overflatestabilisator.

7. Sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, videre omfattende et dispersjonsmedium hvor i populasjonen av aripiprazol-prodrugpartikler er dispergert, hvor i den frie komponenten av overflatestabilisatoren er oppløst eller på annen måte dispergert i dispersjonsmediet.

8. Sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, tilpasset for administrering som en depotinjeksjon.

9. Sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor i sammensetningen er tilveiebrakt i en injeksjonsanordning, eventuelt hvor i injeksjonsanordningen er en

forhåndsfylt sprøyte, en autoinjektor, en nålefri sprøyte eller en dobbeltkammersprøyte.

10. Sammensetning ifølge krav 9, hvor i aripiprazol-prodrugsammensetningen er tilveiebrakt i ett kammer i dobbeltkammersprøyten, og det andre kammeret i dobbeltkammersprøyten er utstyrt med en andre sammensetning.

11. Sammensetning ifølge krav 10, hvori (i) den andre sammensetningen er en aripiprazol-prodrugsammensetning, som har en volumbasert partikkelstørrelse (Dv50) på minst 200 nm, på minst 300 nm, på minst 400 nm, på minst 500 nm, på minst 600 nm, på minst 700 nm, på minst 800 nm, på minst 900 nm, på minst 1000 nm, på minst 1500 nm, på minst 2000 nm, på minst 5000 nm, på minst 10 000 nm større enn aripiprazol-prodrugsammensetningen, eller (ii) den andre sammensetningen er et atypisk antipsykotikum annet enn et aripiprazol-prodrug.

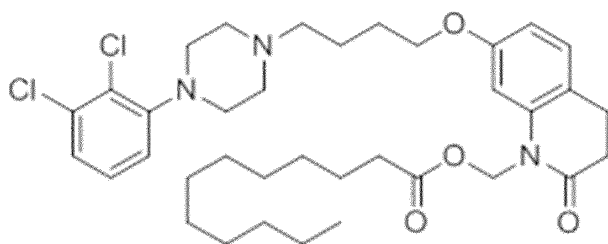
12. Sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 11, formulert som et pulver for rekonstituering i et flytende medium, hvori populasjonen av aripiprazol-prodrugpartikler redispergerer i det flytende mediet slik at de redisperserte aripiprazol-prodrugpartiklene har en volumbasert partikkelstørrelse (Dv50) på mindre enn 1000nm.

13. Sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, eller 12, videre omfattende et ytterligere atypisk antipsykotikum annet enn aripiprazol-produget.

14. Sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10 eller 13, hvori viskositeten til sammensetningen er under 0,01 Pa·s (10cP) ved en skjærhastighet på 100 s⁻¹, målt ved en temperatur på 25°C.

15. Sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12 for anvendelse i behandlingen av en tilstand hos et pattedyr valgt fra schizofreni, bipolar I-lidelse, major depressive disorder (MDD), autistisk lidelse, agitasjon assosiert med schizofreni eller bipolar I-lidelse.

16. Sammensetning ifølge krav 1, hvori sammensetningen består av: en populasjon av partikler med formelen:



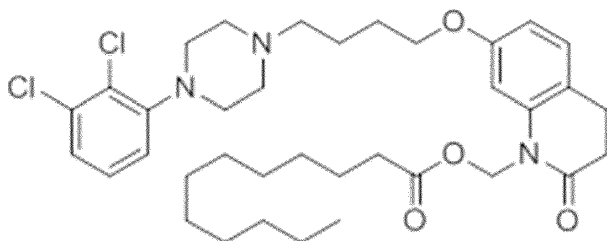
som har en volumbasert partikkelfordelingsstørrelse (Dv50) på mellom 175 nm og 350 nm som bestemt ved lysspredningsteknikker, hvori forholdet mellom partiklene og polysorbat 20 er 17:1.

17. Sammensetning ifølge krav 16, videre omfattende et chelateringsmiddel, et tonisetsmiddel og en buffer.

18. Sammensetning ifølge krav 17, hvori chelateringsmidlet er natriumsitrat og tonisetsmidlet er natriumklorid.

19. Sammensetning ifølge krav 1, hvori sammensetningen består av:

a) 26 vektprosent av et aripiprazol-prodrug med følgende formel:

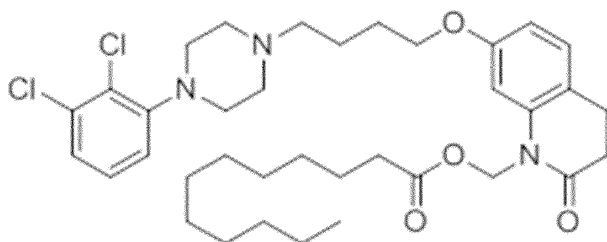


- b) 1,53 vektprosent polysorbat 20;
- c) 0,76 vektprosent natriumcitrat;
- d) 0,31 vektprosent natriumklorid; og
- e) 0,15 vektprosent natriumfosfatbuffer,
- f) 71,25 vektprosent vann til injeksjon

hvorfor forbindelsen er tilveiebrakt som en populasjon av partikler med en volumbasert partikkelfordelingsstørrelse (Dv_{50}) på 200 nm som bestemt ved lysspredningsteknikker.

20. Sammensetning ifølge krav 1, hvorfor sammensetningen består av:

- (a) 26 vektprosent av et aripiprazol-prodrug med følgende formel:



- b) 1 vektprosent polysorbat 20;
- c) 0,76 vektprosent natriumcitrat;
- d) 0,31 vektprosent natriumklorid,
- e) 0,15 vektprosent natriumfosfatbuffer; og
- f) 71,78 vektprosent vann til injeksjon,

hvorfor forbindelsen tilveiebringes som en populasjon av partikler med en volumbasert partikkelfordelingsstørrelse (Dv_{50}) på 450 nm som bestemt ved lysspredningsteknikker.