



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3508196 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.10.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.07.14
(86)	European Application Nr.	19154013.7
(86)	European Filing Date	2015.08.17
(87)	The European Application's Publication Date	2019.07.10
(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
(62)	Divided application	EP3182958, 2015.08.17
(73)	Proprietor	Alkermes Pharma Ireland Limited, Connaught House 1 Burlington Road, Dublin 4, D04 C5Y6, Irland
(72)	Inventor	CRESSWELL, Philip, 15 Pearse CourtPearse Street, Athlone, Irland HICKEY, Magali, 440 Pond Street, Westwood, MA 02090, USA LIVERSIDGE, Elaine, 250 Frist AvenueUnit 526, Charlestown, MA 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, MA 01749, USA PERKIN, Kristopher, 23 WatervilleBealnamulla, Athlone Co. Roscommon, Irland SMITH, Greg, 134 John Scott Boulevard, Norton, MA 02766, USA STEINBERG, Brian, 134 George Street, Arlington, MA 02476, USA TURNCLIFF, Ryan, 21 Rossi Lane, Ashland, MA 01721, USA ZEIDAN, Tarek, 499 Lowell Street, Lexington, MA 02420, USA CASH, Ethan P., 14 Ward Road, Sudbury, MA 01776, USA HARD, Marjie L., 10 Winter Street, Lexington, MA 02420, USA

(74) Agent or Attorney BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

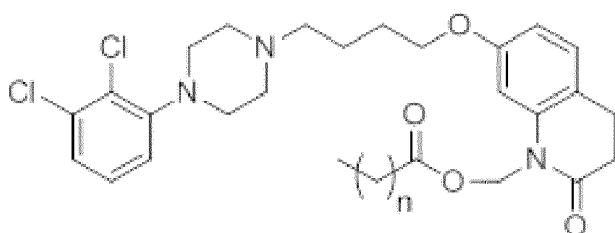
(54) Title **ARIPIRAZOLE PRODRUG COMPOSITIONS**

(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. Fremgangsmåte for fremstilling av en sammensetning omfattende (i) en populasjon av partikler av et aripiprazol-prodrug med en volumbasert partikkelstørrelse (Dv50) på mellom 50 og 700 nm som bestemt ved lysspredningsteknikker og (ii) minst én overflatestabilisator omfattende en adsorbert komponent som er adsorbert på overflaten av aripiprazol-prodrugpartiklene og en fri komponent tilgjengelig for solubilisering av aripiprazol-prodruset, hvor vektforholdet mellom aripiprazol-prodrug og overflatestabilisator er mellom 10:1 og 26:1, og hvor aripiprazol-prodruset har formelen:



- hvor n er null eller et heltall mindre enn 20,
hvor den minst ene overflatestabilisatoren er valgt fra gruppen bestående av karboksymetylcellulose og polyoksyetylensorbitanfettsyreestere;
- der fremgangsmåten omfattende følgende trinn:
- (a) å beregne en mengde av nevnte minst ene stabilisator som skal tilsettes sammensetningen for å sikre at både en adsorbert komponent og en fri komponent av nevnte stabilisator er til stede i sammensetningen;
 - (b) å fremstille en populasjon av aripiprazol-prodrugpartikler med en volumbasert partikkelstørrelse (Dv50) på mellom 50 og 700 nm som bestemt ved lysspredning; og
 - (c) å kombinere mengden av overflatestabilisator med populasjonen av aripiprazol-prodrugpartikler, slik at den adsorberte komponenten av nevnte overflatestabilisator adsorberes på overflaten av aripiprazol-prodrugpartiklene.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinn (b) og trinn (c) utføres samtidig ved å male aripiprazol-prodruset med stabilisatoren til stede.
3. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 2, videre omfattende:
- (d) å holde tilbake en prøve av sammensetningen for å teste mengden av den frie komponenten av overflatestabilisator;
 - (e) å separere aripiprazollauroxilpartiklene og overflatestabilisatoren adsorbert dertil fra dispersjonsmediet i prøven for å danne en supernatant; og

(f) å måle mengden av overflatestabilisator i supernatanten ved bruk av en high performance liquid chromatography (HPLC)-innretning.

5 4. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, videre omfattende trinnet:

(g) å kombinere aripiprazol-prodrugpartiklene og overflatestabilisatoren med et dispersjonsmedium for å danne en dispergert aripiprazol-prodrugsammensetning.

10 5. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, videre omfattende:

(h) å kombinere aripiprazol-prodrugpartiklene med en volumbasert partikkelstørrelse (Dv50) på mellom 50 og 700 nm med en ytterligere populasjon av aripiprazol-prodrugpartikler med en volumbasert partikkelstørrelse (Dv50) som er minst 100 nm større.

15 6. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 4 til 5, videre omfattende:

(i) å fylle den dispergerte aripiprazol-prodrugsammensetningen i en injeksjonsanordning.

20 7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor injeksjonsanordningen er en forhåndsfylt sprøyte.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor injeksjonsanordningen er en autoinjektor.

25 9. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor injeksjonsanordningen er en nålløs sprøyte.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor injeksjonsanordningen er en sprøyte med to kammer.

30 11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, videre omfattende trinnet

(j) å fylle aripiprazol-prodrugsammensetningen i ett kammer av sprøyten med to kammer, og å fylle det andre kammeret av sprøyten med to kammer med en andre sammensetning.

35 12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor den andre sammensetningen er en andre aripiprazol-prodrugsammensetning, med en volumbasert partikkelstørrelse (Dv50) på (a) mindre enn 1000 nm, (b) mellom 1000 og 5000 nm eller (c) større enn 5000 nm.

13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor trinn (b) utføres ved å male populasjonen av aripirazol-prodruget.
- 5 14. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor trinn (a) utføres slik at mengden av fri stabilisator er større enn 0,0 % (vekt/vekt) og mindre enn 3,0 % (vekt/vekt) av sammensetningen.
- 10 15. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor vektforholdet mellom aripirazol-prodrug og overflatestabilisator er mellom 15:1 og 20:1.
16. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor vektforholdet mellom aripirazol-prodrug og overflatestabilisator er 17:1.