



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2180844 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/21 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61M 11/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.05.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.02.21
(86)	European Application Nr.	08795007.7
(86)	European Filing Date	2008.08.01
(87)	The European Application's Publication Date	2010.05.05
(30)	Priority	2007.08.02, US, 963076 P 2007.08.03, US, 963253 P
(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	Insys Development Company, Inc., 1333 South Spectrum Boulevard Suite 100, Chandler, AZ 85286, US-USA
(72)	Inventor	KOTTAYIL, S., George, 8068 RFD, Long Grove, IL 60047, US-USA ZHU, Zhongyuan, 99 Southfield Dr., Vernon Hills, IL 60061, US-USA GOSKONDA, Venkat, R., 7797 Nursery Drive, Gurnee, IL 60031, US-USA KATTOOKARAN, Linet, 1826 W. Pheasant Tr., Mount Prospect, IL 60056, US-USA PARIKH, Neha, 950 W. Monroe Street Unit 710, Chicago, IL 60607, US-USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	SUBLINGUAL FENTANYL SPRAY
(56)	References Cited:	WO-A1-90/07333, WO-A1-2007/007059, US-A- 4 244 478, LEJUS ET AL.: 'Fentanyl versus sufentanil: plasma concentrations during continuous epidural postoperative infusion in children' BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA vol. 85, no. ISSUE, October 2000, pages 615 - 617, XP008130211, US-A1- 2002 160 991, US-A1- 2003 190 290, US-A1- 2004 092 428, US-A- 5 219 083

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. Drivmiddelfri sublingual sprayformulering omfattende en effektiv mengde fentanyl eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og minst et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff,
- 5 hvor formuleringen omfatter fra 0,1 til 0,8 vekt% fentanyl eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; fra 50 til 60 vekt% etanol og fra 4 til 6 vekt% propylenglykol; nevnte væskesprayformuleringen blir administrert som diskrete væskedråper med en gjennomsnittlig diameter på minst ca. 10 mikrometer.
- 10 2. Sublingualformulering ifølge krav 1, hvor konsentrasjonen av fentanyl er fra 1 mg/ml til 8 mg/ml.
3. Sublingualformulering ifølge krav 1, hvor konsentrasjonen av fentanyl er valgt fra
- 15 gruppen bestående av ca. 1 mg/mL, ca. 2 mg/mL, ca. 4 mg/mL, ca. 6 mg/mL og ca. 8 mg/mL.
4. Sublingualformulering ifølge krav 1, omfattende 4 mg/ml fentanyl; ca. 55 vekt% etanol; og ca. 5 vekt% propylenglykol.
- 20 5. Sublingualformulering ifølge krav 4, som utviser en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) på ca. 0,813 ng/ml +/- 0,252 basert på en sublingual dose på ca. 400 mikrogram fentanyl ved administrering til mennesker.
- 25 6. Sublingualformulering ifølge krav 4, som tilveiebringer en doseringsmengde fentanyl valgt fra gruppen bestående av ca. 100 mikrogram, ca. 200 mikrogram, ca. 600 mikrogram og ca. 800 mikrogram, og tilveiebringer en gjennomsnittlig $C_{\max}$ som er vesentlig doseringsproporsjonal med sublingualformuleringen som inneholder 400 mikrogram fentanyl doseringsmengde, ved administrering til mennesker.
- 30 7. Sublingualformulering ifølge krav 4, som tilveiebringer et vesentlig doseringsproporsjonalt gjennomsnittlig $C_{\max}$ basert på et gjennomsnittlig $C_{\max}$ på ca. 0,813 ng/ml +/- 0,252 for en 400 mikrogram fentanyldose ved administrasjon til mennesker.
- 35 8. Sublingualformulering ifølge krav 4, som tilveiebringer et gjennomsnittlig $T_{\max}$ ved administrasjon til mennesker valgt fra gruppen bestående av: ca. 1,12 timer når

formuleringen tilveiebringer en dose på 100 mikrogram, ca. 1,04 timer når formuleringen tilveiebringer en dose på 200 mikrogram, ca. 0,97 timer når formuleringen tilveiebringer en dose på 400 mikrogram, ca. 0,987 timer når formuleringen tilveiebringer en dose på 600 mikrogram, og ca. 1,06 timer når formuleringen tilveiebringer en dose på 800 mikrogram.

9. Sublingualformulering ifølge krav 4, som tilveiebringer en plasmakonsentrasjon etter administrering til mennesker valgt fra gruppen bestående av: ca. 60% av det gjennomsnittlige C_{max} på ca. 10 minutter, ca 86% av det gjennomsnittlige C_{max} på ca. 20 minutter og en kombinasjon derav.

10. Sublingualformulering ifølge krav 4, som ved administrering til mennesker tilveiebringer en plasmakonsentrasjon som er større enn ca. 80% av det gjennomsnittlige C_{max} i ca. 2 timer.

11. Sublingualformulering ifølge krav 4, omfattende 400 mikrogram fentanyl, som tilveiebringer en eller flere middel farmakokinetiske verdier valgt fra gruppen bestående av: AUC_{last} 4,863 +/- 1,70821 t*ng/mL, AUC_{inf} 5,761 +/- 1,916 t*ng/ml og AUC_{extrap} 10,26 +/- 5,66%, ved administrasjon til mennesker.

12. Sublingualformulering ifølge krav 4, som tilveiebringer en doseringsmengde av fentanyl ved administrering til mennesker som er vesentlig doseringsproporsjonal med doseringen som inneholder ca. 400 mikrogram fentanyl valgt fra gruppen bestående av ca. 100 mikrogram, ca. 200 mikrogram, ca. 600 mikrogram, ca. 800 mikrogram, og tilveiebringer en eller flere farmakokinetiske verdier valgt fra gruppen bestående av: gjennomsnittlig AUC_{last} , gjennomsnittlig AUC_{inf} , og gjennomsnittlig AUC_{extrap} .

13. Sublingualformulering ifølge krav 4, som tilveiebringer et vesentlig doseringsproporsjonalt gjennomsnittlig AUC_{last} basert på en gjennomsnittlig AUC_{last} på ca. 4,863 +/- 1,70821 t*ng/mL for en 400 mikrogram fentanyldose ved administrering til mennesker.

14. Sublingualformulering ifølge krav 4, omfattende en dose på 400 mikrogram fentanyl, som tilveiebringer et geometrisk gjennomsnitt $\ln(C_{max})$ på ca. 0,7865 ng/ml ved administrering av en dose til mennesker.

15. Sublingualformulering ifølge krav 4, omfattende en dose på 400 mikrogram fentanyl, som tilveiebringer et gjennomsnittlig $F(AUC_{last})$ på ca. $0,721 \pm 0,199$ ng/mL ved administrering av en dose til mennesker.
- 5 16. Sublingualformulering ifølge krav 4, omfattende en dose på 400 mikrogram fentanyl ved administrering av en dose til mennesker, og tilveiebringer en gjennomsnittlig F (biotilgjengelighet) valgt fra gruppen bestående av: ca. $71\% \pm 16\%$, $0,721 \pm 0,1999$ basert på AUC_{last} og ca. $0,756 \pm 0,212$ basert på AUC_{inf} , eller kombinasjoner derav.
- 10 17. Sublingual sprayformulering ifølge krav 1, videre omfattende vann.