



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3215223 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61P 25/36 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.10.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.07.01
(86)	European Application Nr.	15828368.9
(86)	European Filing Date	2015.11.06
(87)	The European Application's Publication Date	2017.09.13
(30)	Priority	2014.11.07, US, 201462076854 P 2015.01.06, US, 201562100391 P 2015.02.05, US, 201562112546 P 2015.07.31, US, 201562199778 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	Indivior UK Limited, The Chapleo Building Henry Boot Way, Priory ParkHull HU4 7DY, Storbritannia
(72)	Inventor	NASSER, Azmi, 10710 Midlothian Turnpike, Richmond, VA 23235, USA LAFFONT, Celine Marielle, 10710 Midlothian TurnpikeSuite 430, North ChesterfieldVA 23235, USA HEIDBREder, Christian Arthur, 10710 Midlothian TurnpikeSuite 430, North ChesterfieldVA 23235, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	BUPRENORPHINE DOSING REGIMENS
(56)	References Cited:	WO-A1-2015/136253 WO-A1-01/15699 WO-A2-2011/154724 SIGMON STACEY C ET AL: "An injection depot formulation of buprenorphine: extended bio-delivery and effects", ADDICTION, CARFAX, ABINGDON, GB, vol. 101, no. 3, 1 March 2006 (2006-03-01) , pages 420-432, XP002501481, ISSN: 0965-2140, DOI: 10.1111/J.1360-0443.2005.01 348.X NASSER AZMI F ET AL: "A Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modelling Approach to Support the Clinical Development of RBP-6000, a New, Subcutaneously Injectable, Long-Acting, Sustained-Release Formulation of Buprenorphine, for the Treatment of Opioid

Dependence", CLINICAL PHARMACOKINETICS, ADIS INTERNATIONAL LTD., AUCKLAND,

NZ, vol. 53, no. 9, 1 September 2014 (2014-09-01), pages 813-824, XP009189013, ISSN: 0312-5963

BAI-FANG X SOBEL ET AL: "Open-label trial of an injection depot formulation of buprenorphine in opioid detoxification", DRUG AND ALCOHOL DEPENDENCE, vol. 73, no. 1, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 11-22, XP055012972, ISSN: 0376-8716, DOI:

10.1016/j.drugalcdep.2003.08.006

GREENWALD ET AL: "Buprenorphine Duration of Action: Mu-opioid Receptor Availability and Pharmacokinetic and Behavioral Indices", BIOLOGICAL PSYCHIATRY, ELSEVIER SCIENCE, NEW YORK, NY; US, vol. 61, no. 1, 8 December 2006 (2006-12-08), pages 101-110, XP005798784, ISSN: 0006-3223, DOI: 10.1016/J.BIOPSYCH.2006.04.043

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. Buprenorfin for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle opioidbruksforstyrrelse hos et menneske med behov derav, omfattende trinnene:

(a) å administrere en første sammensetning omfattende en dose fra 280 til 320 mg

5 buprenorfin til mennesket én gang per måned ved injeksjon i to måneder; og deretter

(b) å administrere en første sammensetning omfattende en dose fra 80 til 120 mg

buprenorfin til mennesket én gang per måned ved injeksjon i hver måned deretter;

for å behandle opioidbruksforstyrrelsen.

10 2. Buprenorfin for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori den første sammensetningen omfatter 300 mg buprenorfin, og den andre sammensetningen omfatter 100 mg buprenorfin.

15 3. Buprenorfin for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 1 eller krav 2, hvori buprenorfinet er i form av en fri base.

20 4. Buprenorfin for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori fremgangsmåten produserer en gjennomsnittlig buprenorfinkonsentrasjon på 2 ng/ml til 4 ng/ml hos mennesker, fortrinnsvis hvori konsentrasjonen er konsentrasjonen i plasma.

25 5. Buprenorfin for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori fremgangsmåten produserer en gjennomsnittlig buprenorfinkonsentrasjon på 3 ng/ml til 4 ng/ml hos mennesker, fortrinnsvis hvori konsentrasjonen er konsentrasjonen i plasma.

30 6. Buprenorfin for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 4 eller krav 5, hvori den gjennomsnittlige buprenorfinkonsentrasjonen oppnås innen en måned etter den første injeksjonen.

7. Buprenorfin for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori fremgangsmåten produserer en μ -opioidreseptorokkupans, μ ORO som målt ved en maksimal effektmodell av ligning 1, på minst 70 %,

$$\mu\text{ORO} = \frac{E_{\text{maks}} \cdot C_p}{EC_{50} + C_p} \quad (\text{Ligning 1})$$

hvor C_p er buprenorfinplasmakonsentrasjon, E_{maks} er maksimal μORO og EC_{50} er buprenorfinplasmakonsentrasjon forventet å oppnå 50 % av E_{maks} .

- 5 **8.** Buprenorfin for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori injeksjonen er en subkutan injeksjon.
9. Buprenorfin for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori en måned er fra 28 dager til 31 dager.
- 10 **10.** Buprenorfin for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori en måned er 28 dager.
- 15 **11.** Buprenorfin for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori fremgangsmåten for behandling av opioidbruksforstyrrelse er en fremgangsmåte for å undertrykke signaler og symptomer på opioid tilbaketrekking.
- 20 **12.** Buprenorfin for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori den første sammensetningen og den andre sammensetningen hver omfatter:
 - (i) 18 vekt-% av buprenorfin i form av den frie basen;
 - (ii) 32 vekt-% av en 50:50 poly (DL-laktid-ko-glykolid)-kopolymer som har en gjennomsnittlig molekylvekt på 5000 Dalton til 25.000 Dalton; og
 - (iii) 50 vekt-% av N-metyl-2-pyrrolidon.
- 25 **13.** Buprenorfin for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 12, hvori mennesket behandles med sublingualt administrert buprenorfin i en dose fra 8 til 24 mg før administrering av den første sammensetningen.
- 30 **14.** Buprenorfin for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori den første sammensetningen og den andre sammensetningen hver omfatter:
 - (i) 14 vekt-% til 22 vekt-% av buprenorfin i form av den frie basen;
 - (ii) 22 vekt-% til 42 vekt-% av en 50:50 til 80:20 poly(DL-laktid-ko-glykolid)-

kopolymer som har en gjennomsnittlig molekylvekt på 5000 Dalton til 30.000 Dalton; og
(iii) 40 vekt-% til 60 vekt-% av N-metyl-2-pyrrolidon.

- 5 **15.** Buprenorfin for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1
til 11, hvori den første sammensetningen og den andre sammensetningen hver omfatter:
- (i) 10 vekt-% til 30 vekt-% av buprenorfin i form av den frie basen;
 - (ii) 10 vekt-% til 60 vekt-% av en 50:50 til 95:5 poly(DL-laktid-ko-glykolid)-
kopolymer som har en gjennomsnittlig molekylvekt på 5000 Dalton til 40.000 Dalton; og
 - (iii) 30 vekt-% til 70 vekt-% av N-metyl-2-pyrrolidon.

- 10
- 16.** Buprenorfin for anvendelse i fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1
til 11, hvori den første sammensetningen og den andre sammensetningen hver omfatter:
- (i) minst én biologisk nedbrytbar termoplastisk polymer;
 - (ii) minst én organisk væske som omfatter et amid, en ester, et karbonat, et keton, et
15 laktam, en eter, et sulfonfyl eller en kombinasjon derav; og
 - (iii) buprenorfin i form av en fri base eller farmasøytisk akseptabelt salt.