



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3360538 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.04.17
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.02.15
(86)	European Application Nr.	17205986.7
(86)	European Filing Date	2011.06.06
(87)	The European Application's Publication Date	2018.08.15
(30)	Priority	2010.06.08, GB, 201009549
(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	EP2579874, 2011.06.06
(73)	Proprietor	Indivior UK Limited, The Chapleo Building Henry Boot Way, Priory Park Hull HU4 7DY, Storbritannia
(72)	Inventor	NORTON, Richard, L., c/o Indivior Inc. 2579 Midpoint Drive, Fort Collins, Colorado 80525, USA WATKINS, Andrew, c/o Indivior Inc. 2579 Midpoint Drive, Fort Collins, Colorado 80525, USA ZHOU, Mingxing, c/o Indivior Inc. 2579 Midpoint Drive, Fort Collins, Colorado 80525, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	INJECTABLE FLOWABLE COMPOSITION COMPRISING BUPRENORPHINE
(56)	References Cited:	WO-A2-2004/043432 WO-A2-2009/091737 GRAVES RICHARD A ET AL: "In vitro dissolution method for evaluation of buprenorphine in situ gel formulation: a technical note.", AAPS PHARMSCITECH 2007 LNKD- PUBMED:17915812, vol. 8, no. 3, 2007, pages E1-E4, XP055025665, ISSN: 1530-9932

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. Injiserbar strømningsbar sammensetning omfattende:

(a) 15 vekt-% til 70 vekt-% av en biologisk nedbrytbar termoplastisk polyester valgt fra et polylaktid, et polyglykolid, en kopolymer derav, en terpolymer derav eller en kombinasjon derav;

(b) 10 vekt-% til 70 vekt-% av en biokompatibel polar aprotisk organisk væske som er valgt fra N-metyl-2-pyrrolidon, 2-pyrrolidon, N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoksid, propylenkarbonat, kaprolaktam, triacetin, PEG eller en hvilken som helst kombinasjon derav;

og

(c) 8 vekt-% til 30 vekt-% av buprenorfin;

hvor den injiserbare strømningsbare sammensetningen har et volum på 0,10 ml til 2,0 ml, slik som 0,20 ml til 2,0 ml eller 0,20 ml til 1,0 ml; og

hvor den injiserbare strømningsbare sammensetningen transformeres *in situ* til et fast

implantat ved kontakt med vann, kroppsfluid eller annet vandig medium.

2. Den strømningsbare sammensetningen ifølge krav 1, omfattende

minst 15 vekt-% av den biologisk nedbrytbare termoplastiske polyestere; og

30 vekt-% til 70 vekt-% av den biokompatible polare aprotiske organiske væsken;

med det forbeholdet at summen av vekt-% av ingrediensene i sammensetningen ikke overstiger 100 %.

3. Den strømningsbare sammensetningen ifølge krav 1, omfattende

8 vekt-% til 22 vekt-% av buprenorfin;

30 vekt-% til 70 vekt-% av den biokompatible polare aprotiske organiske væsken; og

15 vekt-% til 50 vekt-% av den biologisk nedbrytbare termoplastiske polyestere.

4. Den strømningsbare sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav,

hvor den biologisk nedbrytbare termoplastiske polyestere er til stede i en mengde på 25 vekt-

% til 50 vekt-%.

5. Den strømningsbare sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav,

hvor polyestere er et poly(laktid-ko-glykolid), slik som en 50/50, 55/45, 60/40, 65/35, 70/30, 75/25, 80/20, 85/15, 90/10 eller 95/5 poly(DL-laktid-ko-glykolid) som har en

karboksyterminalgruppe, eller et 50/50, 55/45, 60/40, 65/35, 70/30, 75/25, 80/20, 85/15, 90/10 eller 95/5 poly(DL-laktid-ko-glykolid) uten en karboksyterminalgruppe, fortrinnsvis er polyesteren et 50/50 poly(laktid-ko-glykolid) som har en karboksyterminalgruppe.

- 5 **6.** Den strømningsbare sammensetningen ifølge de foregående kravene, hvori den biologisk nedbrytbare termoplastiske polyesteren har en gjennomsnittlig molekylvekt på 5.000 Dalton til 40.000 Dalton, eller 10.000 Dalton til 20.000 Dalton.
- 10 **7.** Den strømningsbare sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori den biokompatible polare aprotiske organiske væsken er valgt fra N-metyl-2-pyrrolidon, 2-pyrrolidon, N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoksid, propylenkarbonat, kaprolaktam, triacetin eller en hvilken som helst kombinasjon derav.
- 15 **8.** Den strømningsbare sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori den biokompatible polare aprotiske organiske væsken er N-metyl-2-pyrrolidon.
- 20 **9.** Den strømningsbare sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori vektforholdet mellom buprenorfinet og den biologisk nedbrytbare termoplastiske polyesteren er mellom 0,01:1 og 2:1.
- 25 **10.** Den strømningsbare sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav omfattende 25 vekt-% til 50 vekt-% av den biologisk nedbrytbare termoplastiske polyesteren; og 30 vekt-% til 70 vekt-% av den biokompatible polare aprotiske organiske væsken; med det forbeholdet at summen av vekt-% av ingrediensene i sammensetningen ikke overstiger 100 %.
- 30 **11.** Den strømningsbare sammensetningen ifølge krav 1, hvori: den biologisk nedbrytbare termoplastiske polyesteren er et 50/50 poly(DL-laktid-ko-glykolid) som har en karboksyterminalgruppe og en gjennomsnittlig molekylvekt på 5.000 Dalton til 40.000 Dalton, hvori den biologisk nedbrytbare termoplastiske polyesteren er til stede i en mengde på 20 vekt-% til 50 vekt-%; og

den polare aprotiske organiske væsken er N-metyl-2-pyrrolidon og er til stede i en mengde på 30 vekt-% til 70 vekt-%.

12. Den strømningsbare sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav,
5 hvori buprenorfinet er i den nøytrale formen av fri base.
13. Den strømningsbare sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav som
er formulert for administrering én gang per måned, eller én gang per tre måneder, eller én gang
per fire måneder eller én gang per seks måneder.
- 10 14. Den strømningsbare sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav, som
er formulert for administrering én gang per måned og hvori sammensetningen inneholder fra 3
til 300 mg buprenorfin per ml volum av den injiserbare strømningsbare sammensetningen.
- 15 15. Den strømningsbare sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav,
omfattende 8 vekt-% til 22 vekt-% av buprenorfin.
16. Den strømningsbare sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav,
hvori den biokompatible polare aprotiske organiske væsken er N-metyl-2-pyrrolidon og er til
20 stede i en mengde på 30 vekt-% til 70 vekt-%.
17. Fremgangsmåte for å danne en strømningsbar sammensetning ifølge et hvilket som
helst foregående krav for anvendelse som et implantat med kontrollert frigjøring, omfattende
trinnet med å blande, i en hvilken som helst rekkefølge:
- 25 (a) den biologisk nedbrytbare termoplastiske polyestere;
(b) den biokompatible polare aprotiske væsken; og
(c) buprenorfinet;
hvori blandingen utføres i en tilstrekkelig tidsperiode effektiv til å danne den strømningsbare
sammensetningen for anvendelse som et implantat med kontrollert frigjøring, fortrinnsvis
30 blandes den biologisk nedbrytbare termoplastiske polyestere og den biokompatible polare
aprotiske væsken sammen for å danne en blanding, som deretter blandes med buprenorfinet for
å danne den strømningsbare sammensetningen.
18. Sett, omfattende:

- (a) en første sprøyte omfattende en sammensetning omfattende en biologisk nedbrytbar termoplastisk polyester og en biokompatibel polar aprotisk væske; og
- (b) en andre sprøyte omfattende buprenorfin; hvori sprøytene kan kobles direkte til hverandre for å danne sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–16.

5

19. Sett omfattende en enkelt sprøyte omfattende en sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1–16.

20. Injiserbar strømningsbar sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1–16 for anvendelse i lindringen av smerte eller for anvendelse i behandlingen av opioidavhengighet.

10

21. Den injiserbare strømningsbare sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 20, hvori det biologisk nedbrytbare implantatet leverer en terapeutisk effektiv dose av buprenorfinet fra 0,1 til 10 milligram (mg) eller 1 til 5 milligram (mg) per dag.

15

22. Den injiserbare strømningsbare sammensetningen for anvendelsen ifølge krav 20 eller krav 21, hvori dosen oppnår et terapeutisk effektivt nivå av buprenorfinet innen én dag etter administrering av implantatet; og hvori den terapeutisk effektive dosen av buprenorfinet leveres i minst 15 dager etter administrering av implantatet, eller i minst 30 dager etter administrering av implantatet, eller i minst 45 dager etter administrering av implantatet, eller i minst 60 dager etter administrering av implantatet.

20

23. Den injiserbare strømningsbare sammensetningen for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 20 til 22, hvori sammensetningen administreres subkutan.