



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3593788 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*A61K 9/00 (2006.01)*  
*A61K 9/08 (2006.01)*  
*A61K 31/5575 (2006.01)*  
*A61K 47/14 (2017.01)*  
*A61P 27/06 (2006.01)*

Norwegian Industrial Property Office

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                | 2021.03.08                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2020.10.28                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (86) | European Application Nr.                                             | 19185400.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2019.07.10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2020.01.15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (30) | Priority                                                             | 2018.07.12, EP, 18290082                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| (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                                                                                                                                |
|      | Designated Extension States:                                         | BA ; ME                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| (73) | Proprietor                                                           | Nicox S.A., Drakkar 2 - Bât D 2405 route des Dolines - CS 10313 Sophia Antipolis, 06560 Valbonne, Frankrike                                                                                                                                                                                                                |
| (72) | Inventor                                                             | PILOTAZ, Frédéric, Les Villas de Bellet - B3 - 209 route de Bellet, 06200 NICE, Frankrike<br>WEINER, Alan L., 2312 Grafton Lane, MCKINNEY, TX Texas 75071, USA<br>DO, Marina, 5 Rue de Bréa, 06500 MENTON, Frankrike<br>SALDO, Julien, 6 Rue Gendarme Desclair - Les Vergers - Bâtiment B, 06800 CAGNES SUR MER, Frankrike |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                      |

---

|      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title             | <b>OPHTHALMIC COMPOSITIONS CONTAINING A NITRIC OXIDE RELEASING PROSTAMIDE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| (56) | References Cited: | WO-A2-2013/003827<br>WO-A1-2009/136281<br>US-B2- 8 772 337<br>IMPAGNATIELLO FRANCESCO ET AL: "Prostaglandin analogues and nitric oxide contribution in the treatment of ocular hypertension and glaucoma (Review Article)", BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, WILEY-BLACKWELL, UK , 18 April 2018 (2018-04-18), pages 1-11, XP009510284, ISSN: 0007-1188, DOI: 10.1111/BPH.14328 Retrieved from the Internet: URL: <a href="https://api.wiley.com/onlinelibrary/td/m/v1/articles/10.1111%2FBph.14328">https://api.wiley.com/onlinelibrary/td/m/v1/articles/10.1111%2FBph.14328</a> [retrieved on |

2018-05-24]

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. Oftalmisk vandig sammensetning i form av en oppløsning omfattende 0,005 % til 0,18 % w/w av heksansyre, 6-(nitrooksy)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etylamino)-7-okso-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroksycyklopentyl]-1-(2-fenyletyl)-2-propen-1-yl ester, fra 0,5 % w/w til 1,5 % w/w makrogel 15 hydroksystearat.
2. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge krav 1, omfattende 0,005 % til 0,10 % w/w heksansyre, 6-(nitrooksy)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etylamino)-7-okso-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroksycyklopentyl]-1-(2-fenyletyl)-2-propen-1-yl ester, fra 0,5 % w/w til 1,5 % w/w makrogel 15 hydroksystearat.
3. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge krav 2, omfattende 0,005 % til 0,065 % w/w heksansyre, 6-(nitrooksy), (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etylamino)-7-okso-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroksycyklopentyl]-1-(2-fenyletyl)-2-propen-1-yl ester, fra 0,5 % w/w til 1,5 % w/w makrogel 15 hydroksystearat.
4. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge krav 1, hvor mengden av heksansyre, 6-(nitrooksy)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etylamino)-7-okso-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroksycyklopentyl]-1-(2-fenyletyl)-2-propen-1-yl ester er 0,021 % w/w, 0,042 % w/w, 0,065 w/w eller 0,10 % w/w.
5. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor makrogel 15 hydroksystearat er det eneste solubiliserende middel.
6. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, som omfatter 0,013 % w/w til 0,02 % w/w benzalkoniumklorid, 0,03 % w/w til 0,07 % w/w av et edetatsalt.
7. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge krav 6, hvor mengden av benzalkoniumklorid er fra 0,013 % w/w til 0,02 % w/w og mengden av edetatsaltet er 0,05 % w/w.
8. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge krav 7. hvor mengden av benzalkoniumklorid er 0,016 w/w og mengden av edetatsaltet er 0,05 % w/w.

9. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav som har en pH i området fra 5,5 til 6,5.
10. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav som har pH 6.
11. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge krav 9 eller 10 omfattende minst en buffer.
12. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge krav 11, hvor bufferen er en blanding av natriumfosfat dibasisk heptahydrat og borsyre.
13. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge krav 11 eller 12 ytterligere omfattende et pH-justerende middel.
14. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, ytterligere omfattende et tonisitetsmiddel.
15. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge krav 14 hvor tonisitetsmiddelet er sorbitol eller glyserol.
16. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5, hvor mengden av makrogel 15 hydroksystearat er 1,0 % w/w og ytterligere omfattende 0,016 % w/w benzalkoniumklorid, 0,05 % w/w etylendiamin tetraeddiksyre dinatriumsalt dihydrat, 2,76 % w/w sorbitol, 1,33 w/w natruimfosfat dibasisk heptahydrat, 0,5 % w/w borsyre og vann og hvor pH er 6.
17. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge krav 16, hvor mengden av heksansyre, 6-(nitrooksy)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etylamino)-7-okso-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroksycyklopentyl]-1-(2-fenyletyl)-2-propen-1-yl ester er 0,021 % w/w, 0,042 % w/w, 0,065 % w/w eller 0,10 % w/w.
18. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 2, hvor mengden av heksansyre, 6-(nitrooksy)-, ), (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etylamino)-7-okso-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroksycyklopentyl]-1-(2-fenyletyl)-2-propen-1-yl ester er 0,1 % og mengden av makrogel 15 hydroksystearat er 1,5 % w/w og ytterligere omfattende 0,016 % w/w benzalkoniumklorid, 0,05% w/w etylendiamintetraeddiksyre dinatriumsalt dihydrat,

0,52 % w/w glyserol, 2,33 % w/w natriumfosfat dibasisk heptahydrat, 0,36 % w/w sitronsyre monohydrat og vann og hvor pH er 6.

19. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 16  
5 til 18 ytterligere omfattende et pH-justerende middel valgt fra saltsyre eller natriumhydroksid.

20. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge et hvilket som helst av de  
foregående krav ytterligere omfattende et viskositetsjusterende middel.  
10

21. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge krav 2, omfattende natriumfosfat  
dibasisk heptahydrat og borsyre og vann, hvor pH av den oftalmiske  
sammensetningen er 6, ytterligere omfattende et tonisitmiddel, hvor makrogel  
15 hydroksystearat er det eneste solubiliseringsmiddelet.

22. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge krav 21 omfattende et pH-  
justerende middel.

23. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge krav 20, hvor det  
20 viskositetsjusterende middel er hydroksypropylmetylcellulose ved en konsentrasjon  
som er mindre enn 0,5 % w/w.

24. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til  
23 for anvendelse som et medikament.  
25

25. Oftalmisk vandig sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til  
23 for anvendelse ved behandling av okular hypertensjon, glaukoma eller for  
reduksjon av intraokulært trykk.

30 26. Fremgangsmåte for fremstilling av den oftalmiske vandige sammensetningen  
ifølge et hvilket som helst av kravene 15 til 18, hvor fremgangsmåten omfatter de  
følgende trinn:

Trinn 1) Fremstilling av en konsentrert oppløsning av heksansyre, 6-  
(nitrooksy)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etylamino)-7-okso-2-hepten-1-  
35 yl]-3,5-dihydroksycyklopentyl]-1-(2-fenyletyl)-2-propen-1-yl ester som omfatter:

1a) å varme opp en blanding av vann for injeksjon og polyoksyyl 15 hydroksystearat ved 32°C inntil polyoksyyl 15 hydroksystearaten er smeltet;

1b) å tilsette den smeltete polyoksyyl 15 hydroksystearat/vann-blandingen til på forhånd utveiet heksansyre, 6-(nitrooksy),, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-  
5 [(2Z)-7-(etylamino)-7-okso-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroksycyklopentyl]-1-(2-fenyletyl)-2-propen-1-yl ester;

1c) å blande den fremstilte blandingen inntil full oppløsning av heksansyre, 6-nitrooksy)-, ), (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etylamino)-7-okso-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroksycyklopentyl]-1-(2-fenyletyl)-2-propen-1-yl  
10 ester under opprettholdelse av blandingen ved en temperatur på 32°C, hvor mengdene av polyoksyyl 15 hydroksystearat og av heksansyre, 6-(nitrooksy)-, ), (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etylamino)-7-okso-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroksycyklopentyl]-1-(2-fenyletyl)-2-propen-1-yl ester tilsvarer sine mengder i sluttformuleringen og mengden av vann for injeksjon anvende i trinn 1a) er 1,5 %  
15 av totalvekten av vann anvendt ved fremstillingen;

Trinn 2) Fremstilling av en vandig oppløsning av de gjenværende produkt-vehikkel-ingredienser ved å tilsette i en fremstillingstank inneholdende vann for injeksjon, eksipientene i den spesifikke følgende rekkefølge: edetat dinatrium dihydrat, bufferen valgt fra borsyre og natruimfosfat dibasisk  
20 heptahydrat eller sitronsyre og natruimfosfat dibasisk heptahydrat eller glyserol og benzalkoniumklorid hvor hver eksipient er fullstendig oppløst før tilsetning av den neste eksipienten og fremstillingen av oppløsningen utføres ved en temperatur fra 25°C til 30°C;

Trinn 3) Fremstilling av den bulk oftalmiske oppløsningen ved å tilsette  
25 oppløsningen fra Trinn 1 inn i fremstillingstanken inneholdende den vandige oppløsningen fra Trinn 2 for injeksjon til den ønskede sluttvekten;

Trinn 4) Sterilisering av den bulk oftalmiske oppløsningen ved å filtrere den bulk oftalmiske oppløsningen fra Trinn 3) gjennom et Polyetersulfon (PES) filter med en porestørrelse på 0,2 µm.

30 27. Fremgangsmåte ifølge krav 26, hvor i Trinn 3) pH av den bulk oftalmiske oppløsningen justeres til pH 6,0 med natriumhydroksid eller saltsyre.

28. Fremgangsmåte ifølge krav 26 eller 27, hvor i Trinn 2) det viskositetsjusterende middel tilsettes i fremstillingstanken inneholdende vann for injeksjon som første komponent og, når fullstendig oppløst, de andre eksipienter tilsettes.

5

29. Fremgangsmåte ifølge krav 26 – 28, hvor den steriliserte bulk oftalmiske oppløsningen fra Trinn 4) fylles i lavtetthets polyetylen (LDPE) oftalmiske primære beholdere.