



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3861985 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/10 (2017.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/34 (2017.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.08.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.06.14
(86)	European Application Nr.	21155644.4
(86)	European Filing Date	2021.02.05
(87)	The European Application's Publication Date	2021.08.11
(30)	Priority	2020.02.06, US, 202062970828 P 2021.01.12, US, 202163136305 P 2021.01.19, US, 202163139123 P 2020.04.24, WO, PCT/US20/029830
(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	Ocular Therapeutix, Inc., 24 Crosby Drive, Bedford, MA 01730, USA
(72)	Inventor	GOLDSTEIN, Michael, 3 Hurlbut Street, Cambridge, MA 02138, USA BLIZZARD, Charles D., 6 Danbury Road, Nashua, NH 03064, USA DESAI, Ankita, 41 Jacob Way, Reading, MA 01867, USA DRISCOLL, Arthur, 14 Grey Coach Lane, Reading, MA 01867, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

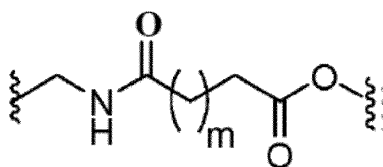
(54) Title **COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING OCULAR DISEASES**

(56) References
Cited: WO-A1-2013/039706
WO-A1-2016/183296
WO-A1-2018/058048
WO-A1-2017/019773
WO-A1-2017/015675

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. Et travoprost biologisk nedbrytbart intrakameralt implantat med forsinket frigjøring som omfatter:
- en biologisk nedbrytbar hydrogel, hvor hydrogelen omfatter et polymernettverk som omfatter en eller flere enheter av polyalkylenglykol, og travoprostpartikler,
 - travoprostpartiklene er i form av travoprost blandet med en biologisk nedbrytbar polymer som omfatter et polylaktid, og
 - travoprostpartiklene er dispergert i hydrogelen,
- hvor polymernettverket dannes ved å reagere en elektrofil gruppe-holdig multi-arm-polymer forløper med et nukleofil gruppe-holdig kryssbindingsmiddel, idet den elektrofile gruppen er valgt fra gruppen bestående av en succinimidylglutarat (SG) gruppe og et succinimidylazelat (SAZ)-gruppen, og den flerarmede polymerforløperen er valgt fra gruppen bestående av 8-arm-15K-SG polyetylenglykol eller 8-arm-15K-SAZ polyetylenglykol, det nukleofile gruppe-holdige kryssbindingsmidlet er et trilysin og polyalkylenglykol-enhetene er kryssbundet via en hydrolyserbar linker med formelen



- hvor m er 2 eller 6,
- hvor implantatet har en lengde på ca. 1,00 mm til ca. 2,50 mm og en diameter på ikke mer enn 0,30 mm i tørket tilstand,
- hvor travoprost-partiklene har en gjennomsnittlig diameter fra 1 til 75 μm bestemt ved laserdiffraksjon,
- og hvor implantatet inneholder en dose på ca. 2 μg til ca. 30 μg travoprost.

2. Travoprost bionedbrytbart intrakameralt implantat med forsinket frigjøring i henhold til krav 1, hvor implantatet har en diameter på mindre enn 0,50 mm etter 24 timers hydrering in vitro i fosfatbufret saltvann ved en pH på 7,4 ved 37 $^{\circ}\text{C}$.

3. Travoprost biologisk nedbrytbart intrakameralt implantat med forsinket frigjøring i henhold til krav 2, hvor implantatet har en diameter i området fra ca. 0,30 mm til 0,49 mm, eller fra ca. 0,40 mm til ca. 0,49 mm, etter 24 timers hydrering in vitro i fosfatbufret saltvann ved en pH på 7,4 ved 37 °C.

5

4. Travoprost bionedbrytbart intrakameralt implantat med forsinket frigjøring i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor forholdet mellom diameteren til implantatet etter 24 timers hydrering in vitro i fosfatbufret saltvann ved en pH på 7,4 ved 37 °C og diameteren av implantatet i tørket tilstand er mindre enn 2,5.

10

5. Travoprost bionedbrytbart intrakameralt implantat med forsinket frigjøring i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, hvor implantatet er i form av en fiber.

15

6. Travoprost bionedbrytbart intrakameralt implantat med forsinket frigjøring i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, hvor implantatet har en totalvekt på ca. 20 µg til ca. 110 µg, eller på ca. 30 µg til ca. 105 µg i tørket tilstand.

20

7. Travoprost forsinket biologisk nedbrytbart intrakameralt implantat i henhold til et hvilket som helst av de foregående krav, hvor implantatet viser et utbrudd på mindre enn 15 %, basert på den totale vekten av travoprost i det intrakamerale implantatet, på dag 1 målt in vitro under simulert fysiologisk synkebetingelser i 50 ml 1x PBS, 0,5 % ricinusolje, 0,01 % natriumfluoridbuffer ved pH 7,2-7,4 ved 37 °C.

25

8. Travoprost bionedbrytbart intrakameralt implantat med forsinket frigjøring i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, hvor den totale massen av den biologisk nedbrytbare polymeren i implantatet er mindre enn 34 µg, mindre enn 30 µg, mindre enn 20 µg eller mindre enn 10 µg.

30

9. Travoprost forsinket bionedbrytbart intrakameralt implantat i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, hvor travoprost i implantatet er mindre

enn 25 µg, eller mindre enn 20 µg, eller mindre enn 10 µg.

10. Travoprost biologisk nedbrytbart implantat med forsinket frigjøring i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, hvor den totale massen av
5 implantatet i tørket tilstand er mindre enn 103 µg, mindre enn 80 µg eller mindre enn 50 µg.

11. Travoprost bionedbrytbart intrakameralt implantat med forsinket frigjøring i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, hvor travoprostpartiklene
10 har en gjennomsnittlig diameter i området fra 20 til 75 µm eller 20 til 55 µm bestemt ved laserdiffraksjon.

12. Travoprost bionedbrytbart intrakameralt implantat med forsinket frigjøring i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, hvor travoprostpartiklene er
15 en blanding av minst to typer travoprostpartikler valgt fra gruppen bestående av
1) en første type travoprostpartikler fremstilt av en blanding av:

- travoprost og
- en biologisk nedbrytbar polymer bestående av et polylaktid eller polylaktider som har en syreendegruppe og en iboende viskositetsspesifikasjon som
20 varierer fra ca. 0,05 til mindre enn ca. 0,5 dl/g, slik som fra ca. 0,35 til ca. 0,45 dl/g, så som hvor den første typen partikler inneholder fra ca. 40 masse-% til ca. 50 masse-%, slik som fra ca. 43 masse-% til ca. 45 masse-% travoprost, basert på den totale massen av den første type partikler;

2) en andre type travoprostpartikler fremstilt av en blanding av:

25 - travoprost og
- en biologisk nedbrytbar polymer bestående av et polylaktid eller polylaktider som har en syreendegruppe og en iboende viskositetsspesifikasjon som varierer fra ca. 0,5 til mindre enn ca. 0,80 dl/g, slik som fra ca. 0,6 til mindre enn ca. 0,80dl/g, så som hvor den andre typen partikler inneholder fra ca. 40
30 masse-% til ca. 50 masse-%, slik som fra mer enn ca. 45 masse-% til ca. 47 masse-% travoprost, basert på den totale massen av den andre typen partikler;
3) en tredje type travoprostpartikler fremstilt av en blanding av:
- travoprost og

- en biologisk nedbrytbar polymer som består av et polylaktid eller polylaktider som har en syreendegruppe og en iboende viskositetsspesifikasjon som varierer fra ca. 0,8 til ca. 1,7 dl/g, slik som fra ca. 0,8 til ca.

slik som hvor den tredje typen partikler inneholder fra ca. 40 masse-% til ca. 50 masse-%, slik som fra ca. 41 masse-% til ca. 43 masse-% travoprost basert på den totale massen av tredje type av partikler;

4) en fjerde type travoprostpartikler fremstilt av en blanding av:

- travoprost og

- en biologisk nedbrytbar polymer som består av et polylaktid eller polylaktider som har en esterendegruppe og en iboende viskositetsspesifikasjon som varierer fra ca. 0,05 til ca. 1,7 dl/g, slik som i området fra ca. 0,55 til ca. slik som hvor den fjerde typen partikler inneholder fra ca. 40 masse-% til ca. 50 masse-%, slik som fra ca. 41 masse-% til ca. 43 masse-% travoprost basert på den totale massen av den fjerde typen av partikler.

15

13. Travoprost forsinket biologisk nedbrytbart intrakameralt implantat i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, hvor travoprostpartiklene er en blanding av partikler fremstilt av

- en første type travoprostpartikler fremstilt av en blanding av travoprost og den biologisk nedbrytbare polymeren bestående av et polylaktid eller polylaktider med en syreendegruppe og en iboende viskositetsspesifikasjon som varierer fra ca. 0,05 til mindre enn ca. 0,5 dl/g, slik som fra ca. 0,35 til ca. 0,45 dl/g, hvor den første typen partikler inneholder fra ca. 40 masse-% til ca. 50 masse-%, slik som fra ca. 43 masse-% til ca. 45 masse-% travoprost, basert på den totale massen til den første typen partikler; og

- en andre type travoprost-partikler fremstilt av en blanding av travoprost og den biologisk nedbrytbare polymeren bestående av et polylaktid eller polylaktider som har en syreendegruppe og en iboende viskositetsspesifikasjon som varierer fra ca. 0,5 til mindre enn ca. 0,80 dl/g, f.eks. ca. 0,6 til mindre enn ca. 0,80 dl/g, hvor den andre typen partikler inneholder fra ca. 40 masse-% til ca. 50 masse-%, slik som mer enn fra ca. 45 masse-% til ca. 47 masse-% % travoprost, basert på totalmassen til den andre typen partikler, slik som hvor blandingen inneholder, basert på den totale mengden av blandingen, ca. 35 masse-% til ca. 55 masse-% partikler av den første typen

partikler og ca. 35 masse-% til ca. 55 masse-% partikler av den andre typen partikler; eller

slik som hvor ca. 35 masse-% til ca. 55 masse-% av den totale mengden travoprost i implantatet er tilstede i form av partikler av den første typen partikler

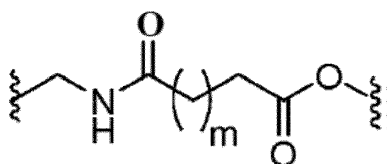
5 og ca. 35 masse-% til ca. 55 masse-% av den totale mengden travoprost i implantatet er tilstede i form av partikler av den andre typen partikler,

hvor polymernettverket eventuelt dannes ved å reagere en elektrofil gruppe-holdig multi-arm-polymer-forløper med et nukleofil gruppe-holdig

kryssbindingsmiddel, den elektrofile gruppen er en succinimidylglutarat (SG)-

10 gruppe og multi-arm-polymer-forløperen en 8 -arm-15K-SG polyetylenglykol; og det nukleofile gruppe-holdige kryssbindingsmidlet er et trilysin, eller

polymernettverket omfatter 8-arm-polyetylenglykoler som er kryssbundet innbefattende en gruppe representert ved følgende formel



15 hvor m er 2.

14. Travoprost bionedbrytbart intrakameralt implantat med forsinket frigjøring i henhold til hvilket som helst av de foregående kravene, hvor

20 travoprostpartiklene er en blanding av partikler fremstilt av

- en første type partikler fremstilt av en blanding av travoprost og den biologisk nedbrytbare polymeren bestående av et polylaktid eller polylaktider med en syreendegruppe og en iboende viskositetsspesifikasjon som varierer fra ca.

0,05 til mindre enn ca. 0,5 dl/g, slik som fra ca. 0,35 til ca. 0,45 dl/g, hvor den

25 første typen partikler inneholder fra ca. 40 masse-% til ca. 50 masse-%, slik

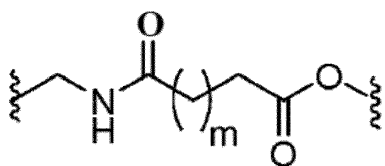
som fra ca. 43 masse-% til ca. 45 masse-% travoprost, basert på total masse av den første typen partikler,

- en andre type travoprost-partikler fremstilt av en blanding av travoprost og den biologisk nedbrytbare polymeren bestående av et polylaktid eller polylaktider

30 som har en syreendegruppe og en iboende viskositetsspesifikasjon som

varierer fra ca. 0,5 til mindre enn ca. 0,80 dl/g, f.eks. ca. 0,6 til mindre enn ca.

0,80 dl/g, hvor den andre typen partikkel inneholder fra ca. 40 masse-% til ca. 50 masse-%, slik som mer enn fra ca. 45 masse-% til ca. 47 masse-% % travoprost, basert på den totale massen av den andre typen partikler, og - en tredje type travoprostpartikler fremstilt av en blanding av travoprost og den biologisk nedbrytbare polymeren bestående av et polylaktid eller polylaktider som har en syreendegruppe og en iboende viskositetsspesifikasjon som varierer fra ca. 0,8 til ca. 1,7 dl/g, slik som i området fra ca. 0,8 dl/g til ca. 1,0 dl/g, hvor den tredje typen partikler inneholder fra ca. 40 masse-% til ca. 50 masse-%, slik som fra ca. 41 masse-% til ca. 43 masse-% travoprost, basert på den totale massen av den tredje typen partikler, slik som hvor blandingen inneholder, basert på den totale mengden av blanding, ca. 20 masse-% til ca. 35 masse-% partikler av den første typen partikler og ca. 30 masse-% til ca. 50 masse-% partikler av den andre typen partikler og ca. 25 masse-% til ca. 45 masse-% partikler av den tredje typen partikler; eller slik som hvor ca. 20 masse-% til ca. 35 masse-% av den totale mengden travoprost i implantatet er tilstede i form av partikler av den første typen partikler og ca. 30 masse-% til ca. 50 masse-% av den totale mengden travoprost i implantatet er tilstede i form av partikler av den andre typen partikler, og ca. 25 masse-% til ca. 45 masse-% av den totale mengden travoprost i implantatet er tilstede i form av partikler av den tredje typen partikler, hvor polymernettverket eventuelt dannes ved å reagere en elektrofil gruppeholdig multi-arm-polymer-forløper med et nukleofil gruppeholdig kryssbindingsmiddel, den elektrofile gruppen er en succinimidylglutarat (SG)-gruppe og multi-arm-polymer-forløperen en 8 -arm-15K-SG polyetylenglykol; og det nukleofile gruppeholdige kryssbindingsmidlet er et trilysin eller polymernettverket omfatter 8-arm-polyetylenglykoler som er kryssbundet innbefattende en gruppe representert ved følgende formel



30 hvor m er 2.

15. Travoprost bionedbrytbart intrakameralt implantat med forsinket frigjøring i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, hvor travoprostpartiklene er en blanding av partikler fremstilt av
- en første type partikler fremstilt av en blanding av travoprost og den biologisk nedbrytbare polymeren bestående av et polylaktid eller polylaktider med en syreendegruppe og en iboende viskositetsspesifikasjon som varierer fra ca. 0,05 til mindre enn ca. 0,5 dl/g, slik som fra ca. 0,35 til ca. 0,45 dl/g, hvor den første typen partikler inneholder fra ca. 40 masse-% til ca. 50 masse-%, slik som fra ca. 43 masse-% til ca. 45 masse-% travoprost, basert på total masse av den første typen partikler,
 - en andre type partikler fremstilt av en blanding av travoprost og den biologisk nedbrytbare polymeren bestående av et polylaktid eller polylaktider som har en syreendegruppe og en iboende viskositetsspesifikasjon som varierer fra ca. 0,5 til mindre enn ca. 0,80 dl/g, slik som fra ca. 0,6 til mindre enn ca. 0,80 dl/g, hvor den andre typen partikler inneholder fra ca. 40 masse-% til ca. 50 masse-%, slik som mer enn fra ca. 45 masse-% til ca. 47 masse-% travoprost, basert på den totale massen til den andre typen partikler,
 - en tredje type partikler fremstilt av travoprost og den biologisk nedbrytbare polymeren bestående av et polylaktid eller polylaktider som har en syreendegruppe og en iboende viskositetsspesifikasjon som varierer fra ca. 0,8 til ca. 1,7 dl/g, slik som fra ca. 0,8 til ca. 1,0 dl/g, hvor den tredje typen partikler inneholder fra ca. 40 masse-% til ca. 50 masse-%, slik som fra ca. 41 masse-% til ca. 43 masse-% travoprost, basert på den totale massen av tredje type partikler, og
 - en fjerde type partikler fremstilt av travoprost og den biologisk nedbrytbare polymeren bestående av et polylaktid eller polylaktider som har en esterendegruppe og en iboende viskositetsspesifikasjon som varierer fra ca. 0,05 til ca. 1,7 dl/g, slik som i området fra ca. 0,55 til ca. 0,75 dl/g, hvor den fjerde typen partikler inneholder fra ca. 40 masse-% til ca. 50 masse-% travoprost, basert på den totale massen av den fjerde typen partikler, slik som hvor blandingen inneholder, basert på den totale mengden av blanding, ca. 15 masse-% til ca. 25 masse-% partikler av den første typen partikler og ca. 15 masse-% til ca. 25 masse-% partikler av den andre typen partikler og ca. 5 masse-% til ca. 15% av partikler av den tredje typen partikler

og ca. 40 masse-% til ca. 60 masse-% av partikler av den fjerde typen partikler;
eller

slik som hvor ca. 15 masse-% til ca. 25 masse-% av den totale mengden
travoprost i implantatet er tilstede i form av partikler av den første typen partikler

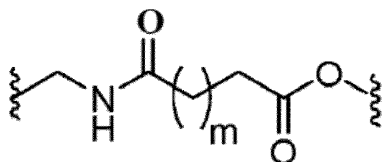
5 og ca. 15 masse-% til ca. 25 masse-% av den totale mengden travoprost i
implantatet er tilstede i form av partikler av den andre typen partikler og ca. 5
masse-% til ca. 15 masse-% av den totale mengden travoprost i implantatet er
tilstede i formen av partikler av den tredje typen partikler og ca. 40 masse-% til
ca. 60 masse-% av den totale mengden travoprost i implantatet er tilstede i form
10 av partikler av den fjerde typen partikler,

hvor polymernettverket eventuelt dannes ved å reagere en elektrofil gruppe-
holdig multi-arm-polymer-forløper med et nukleofil gruppe-holdig

kryssbindingsmiddel, den elektrofile gruppen er en succinimidylazelat (SAZ)

gruppe, og multi-arm polymer forløper er en 8-arm-15K-SAZ polyetylenglykol;

15 og det nukleofile gruppe-holdige kryssbindingsmidlet er et trilysin, eller
polymernettverket innbefatter en 8-armet polyetylenglykol som er tverrbundet,
inkludert en gruppe representert ved følgende formel



hvor m er 6.

20

16. Travoprost biologisk nedbrytbart intrakameralt implantat med forsinket

frigjøring i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 15 for bruk i en

fremgangsmåte for behandling av intraokulært trykk hos et menneske med

25 okulær hypertensjon og/eller glaukom i en periode som strekker seg fra ca. 1 til

ca. 24 måneder, f.eks. ca. 3 til ca. 9 måneder med ett enkelt travoprost

biologisk nedbrytbart implantat med vedvarende frigjøring per øye som trenger
behandling.

30