



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3884929 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61F 9/00 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 47/10 (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.	21164737.5
(86)	European Filing Date	2021.03.24
(87)	The European Application's Publication Date	2021.09.29
(30)	Priority	2020.03.25, US, 202062994391 P 2020.10.27, US, 202063106276 P 2021.02.11, US, 202163148463 P 2020.04.24, WO, PCT/US20/029827
(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	JARRETT, Peter, 20 2 nd Avenue Apt 218, Burlington, MA Massachusetts 01803, USA EL-HAYEK, Rami, 42 Concord Avenue, Norwood, MA Massachusetts 02062, USA JARRETT, Timothy, 200 West Brookline Street, Boston, MA Massachusetts 02118, USA LATTRELL, Zachary, 10 Cutting Drive, Newburyport, MA Massachusetts 01950, USA DRISCOLL, Arthur, 14 Grey Coach Lane, Reading, MA Massachusetts 01867, USA BLIZZARD, Charles, 6 Danbury Road, Nashua, NH New Hampshire 03064, USA GOLDSTEIN, Michael, 3 Hurlbut Street, Cambridge, MA Massachusetts 02138, USA KAHN, Erica, 271 Mt. Auburn Street, Cambridge, MA Massachusetts 02138, USA IACONA, Joseph, 90 School Street Apt3, Somerville, MA Massachusetts 02143, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

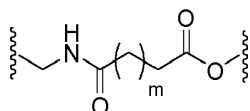
(54)	Title	OCULAR IMPLANT CONTAINING A TYROSINE KINASE INHIBITOR
(56)	References Cited:	WO-A1-2016/183296 US-B2- 8 512 738 US-A1- 2018 085 307 US-A1- 2016 331 738

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. Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring som omfatter en hydrogel og 150 µg +25% og -20% til 800 µg +25% og -20% av
5 axitinib, hvori hydrogelen omfatter et polymernettverk som omfatter polyetylenglykol (PEG)-enheter, hvori axitinib-partikler er fordelt i hydrogelen, og hvori implantatet er sylindrisk og i sin tørre tilstand har en diameter på 0,1 mm til 0,5 mm og en lengde på mindre enn 17 mm.
- 10 2. Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring ifølge krav 1, hvori implantatet omfatter axitinib i en mengde på 480 µg +25% og -20% til 750 µg +25% og -20%, eller 320 µg +25% og -20% til 500 µg +25% og -20%, eller 160 µg +25% og -20% til 250 µg +25% og -20%.
- 15 3. Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring ifølge krav 2, hvori implantatet omfatter axitinib i en mengde på 200 µg +/-10%, 400 µg +/-10% eller 600 µg +/-10%.
- 20 4. Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori implantatet i sin tørre tilstand har en totalvekt på 0,2 mg til 1,5 mg, fortrinnsvis en totalvekt på 0,75 mg til 1,25 mg.
- 25 5. Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori implantatet er sylindrisk og i sin hydrerte tilstand (etter 24 timer i fosfatbufret saltvann ved en pH på 7,2 ved 37 °C) har en lengde på lik eller mindre enn 10 mm og en diameter på lik eller mindre enn 0,8 mm.
- 30 6. Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori implantatet er sylindrisk og har et forhold mellom diameteren i hydrert tilstand og diameteren i tørr tilstand på mindre enn 5, fortrinnsvis mindre enn 2,25, og/eller har et forhold mellom lengden i tørr tilstand og lengden i hydrert tilstand på større enn 0,7, 35 fortrinnsvis større enn 0,8.

7. Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori implantatet sørger for frigjøring av axitinib med en gjennomsnittlig rate på 0,25 µg til 2,5 µg per dag, fortrinnsvis på 0,25 µg til 1,5 µg per dag, mer foretrukket 0,3 µg til 0,5 µg per dag, i fosfatbufret saltvann ved en pH på 7,2 og 37 °C i en periode på 30 dager under ikke-synk-simulerte fysiologiske forhold.
8. Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori implantatet er et intravitrealt implantat.
9. Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori implantatet sørger for frigjøring av axitinib i en periode på minst 3 måneder etter administrering, minst 6 måneder etter administrering, minst 9 måneder etter administrering, eller minst 12 måneder etter administrering.
10. Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring ifølge krav 9, hvori implantatet sørger for frigjøring av axitinib i en periode på 6 til 9 måneder etter administrering.
11. Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori hydrogelen omfatter flerarmede PEG-enheter som er like eller forskjellige, og som har en gjennomsnittlig molekylvekt på fra 10.000 til 60.000 Dalton, fortrinnsvis 20.000 Dalton.
12. Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring ifølge krav 11, hvori hydrogelen omfatter kryssbundne PEG-enheter og tverrbindingene mellom PEG-enhetene inkluderer en gruppe representert ved følgende formel



hvori m er et heltall fra 0 til 10.

13. Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring ifølge krav 12, hvori m er 6.

14. Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring ifølge hvilket som helst av kravene 11 til 13, hvori PEG-enhetene omfatter 4-arms og/eller 8-arms PEG-enheter.

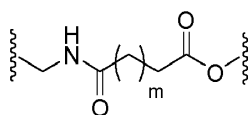
15. Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori axitinib-partiklene har en d90-partikkelstørrelse på mindre enn 30 μm som bestemt ved laserdiffraksjon.

16. Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori implantatet er fritt eller i det vesentlige fritt for antimikrobielle konserveringsmidler.

17. Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori implantatet i sin tørre tilstand inneholder fra 500 μg til 800 μg axitinib per mm^3 .

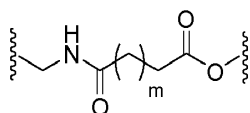
18. Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori implantatet i sin tørre tilstand inneholder fra 60 til 75 vektprosent axitinib og fra 21 til 31 vektprosent PEG-enheter, eller inneholder fra 45 til 55 vektprosent axitinib og fra 37 til 47 vektprosent PEG-enheter (tørr sammensetning).

19. Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring ifølge krav 1, hvori implantatet er et intravitrealt implantat og omfatter fra 480 μg til 750 μg axitinib, er sylindrisk og har i sin tørre tilstand en lengde på mindre enn eller lik 10 mm og en diameter på 0,3 mm til 0,4 mm, og i hydrert tilstand (etter 24 timer i fosfatbufret saltvann ved en pH på 7,2 ved 37 °C) har en lengde på fra 6 mm til 10,5 mm og en diameter på fra 0,6 mm til 0,8 mm, og hvori hydrogelen omfatter kryssbundne 4a20k og 8a20k PEG-enheter, hvori kryssbindingene mellom PEG-enhetene inkluderer en gruppe representert ved følgende formel



hvor m er 6.

- 20.** Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring ifølge krav 1, hvor implantatet er et intravitrealt implantat og omfatter fra 160 μg til 250 μg axitinib, er sylindrisk og har i sin tørre tilstand en lengde på mindre enn 17 mm og en diameter på 0,2 mm til ca. 0,3 mm, og i sin hydrerte tilstand (etter 24 timer i fosfatbufret saltvann ved en pH på 7,2 ved 37 °C) har en lengde på fra 6,5 mm til 8 mm og en diameter på fra 0,7 mm til 0,8 mm, og hvor hydrogelen omfatter kryssbundne 4a20k og 8a20k PEG-enheter, hvor kryssbindingene mellom PEG-enhetene inkluderer en gruppe representert ved følgende formel



hvor m er 6.

- 21.** Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring ifølge hvilket som helst av de foregående kravene for bruk ved behandling av neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) hos en pasient som trenger det.
- 22.** Biologisk nedbrytbart okulært implantat med langvarig frigivelse ifølge krav 21 for bruk ved behandling av AMD i løpet av en behandlingsperiode på minst 3 måneder, eller minst 6 måneder, eller minst 9 måneder, eller minst 12 måneder.
- 23.** Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring ifølge krav 22, hvor behandlingsperioden er 6 til 9 måneder.
- 24.** Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring for bruk ved behandling av AMD ifølge krav 23, hvor implantatet er et intravitrealt implantat, hvor dosen administrert per øye én gang i løpet av behandlingsperioden er fra 150 μg til 1800 μg , fortrinnsvis fra 150 μg til 1200 μg , mer foretrukket fra 480 μg til 750 μg axitinib og er inneholdt i ett eller flere implantat(er) administrert samtidig.
- 25.** Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring for bruk ved behandling av AMD ifølge hvilket som helst av kravene 21 til 24, hvor samtidig eller i kombinasjon med behandlingen med implantatet, administreres et anti-

VEGF-middel til pasienten.

- 5 **26.** Biologisk nedbrytbart okulært implantat med forlenget frigjøring for bruk ved
behandling av AMD ifølge hvilket som helst av kravene 21 til 25, hvori
behandlingen er effektiv til å redusere, i det vesentlige opprettholde eller
forhindrer en klinisk signifikant økning i den sentrale underfeltskykkelsen som
målt ved optisk koherenstomografi hos en pasient hvis sentrale
underfeltskykkelse er forhøyet på grunn av en retinal sykdom som involverer
angiogenese.
- 10 **27.** Fremgangsmåte for fremstilling av det biologisk nedbrytbare okulære
implantatet med forlenget frigjøring ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 20,
hvori fremgangsmåten omfatter trinnene med å danne en hydrogel ved å
blande og reagere en flerarmet elektrofil-gruppeholdig PEG-forløper med en
15 flerarmet nukleofil-gruppeholdig PEG-forløper eller et annet nukleofil-
gruppeholdig kryssbindingsmiddel i en bufret løsning i nærvær av axitinib-
partikler, slik at blandingen kan gelere for å danne hydrogelen, og å tørke
hydrogelen.
- 20 **28.** Fremgangsmåten ifølge krav 27, omfattende å støpe blandingen inn i et rør før
fullstendig gelering av hydrogelen for å danne et hydrogelfiber,
fremgangsmåten omfatter videre å strekke hydrogelfiberet i lengderetningen
før eller etter tørking av hydrogelen (våtstrekking eller tørrstrekking),
fortrinnsvis med en strekkfaktor på 1 til 4,5.
- 25 **29.** Sett som omfatter ett eller flere biologisk nedbrytbare okulære implantater
med forlenget frigjøring ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 20 og en eller
flere nåler for injeksjon.
- 30 **30.** Sett ifølge krav 29, hvori hvert implantat er lastet i en nål som har en
målerstørrelse på 22 til 30.
- 35 **31.** Sett ifølge krav 29 eller 30, hvori lumenet til hver nål er okkludert av et
materiale som er fast ved romtemperatur og mykt eller flytende ved
kroppstemperatur.

- 32.** Settet ifølge hvilket som helst av kravene 29 til 31, videre omfattende en injeksjonsanordning, hvori hver nål er eller ikke er forhåndstilkoblet til injeksjonsanordningen.