



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4216966 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/785 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/10 (2017.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/18 (2017.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 31/02 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

G02C 7/00 (2006.01)

G02C 7/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2025.02.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.11.13
(86)	European Application Nr.	21815670.1
(86)	European Filing Date	2021.11.11
(87)	The European Application's Publication Date	2023.08.02
(30)	Priority	2020.11.12, IT, 202000027155
(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	SIFI S.p.A., Via Ercole Patti, 36 Frazione Lavinaio, 95025 Aci Sant'Antonio (CT), Italia
(72)	Inventor	MOSCHETTI, Valeria, 95029 Viagrande (CT), Italia PAPA, Vincenzo, 95027 San Gregorio Di Catania (CT), Italia SUDANO ROCCARO, Andrea, 95024 Acireale (CT), Italia SPINA, Donato, 95123 Catania, Italia ABBATE, Ilenia, 95024 Acireale (CT), Italia
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **FORMULATION BASED ON POLYHEXAMETHYLENE BIGUANIDE FOR USE IN THE TREATMENT OF ACANTHAMOEBA KERATITIS AND/OR FUNGAL INFECTIONS**

(56) References Cited:

EP-A1- 0 788 797
US-A1- 2007 140 897
PAPA, VINCENZO ET AL.: "Ocular safety of high doses polyhexanide (PHMB) in healthy volunteers", INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE, vol. 58, 5170, 1 June 2017 (2017-06-01), XP009528421
VINCENZO PAPA: "Acanthamoeba keratitis therapy: time to cure and visual outcome analysis for different antiamebic therapies in 227 cases", BR J OPHTHALMOL, vol. 104, no. 4, 10 August 2019 (2019-08-10), pages 575 - 581, XP093168297, Retrieved from the Internet <URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31401556/>
BOUATTOR YASSINE ET AL: "Stability of an ophthalmic formulation of polyhexamethylene biguanide in gamma-sterilized and ethylene oxide sterilized low density polyethylene multidose eyedroppers", vol. 6, 18 April 2018 (2018-04-18), pages e4549, XP055820215, Retrieved from the Internet <URL:https://peerj.com/articles/4549.html> DOI: 10.7717/peerj.4549
SCHUSTER F: "Opportunistic amoebae: challenges in prophylaxis and treatment", DRUG RESISTANCE UPDATES, vol. 7, no. 1, 1 February 2004 (2004-02-01), GB, pages 41 - 51, XP055899712, ISSN: 1368-7646, DOI: 10.1016/j.drug.2004.01.002

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.** En flytende formulering basert på polyheksametylenbiguanid som omfatter polyheksametylenbiguanid i en konsentrasjon innenfor området 0,04%-0,08% (vekt/volum), et buffersystem for å holde pH innenfor området 5-6,5, et isotoniseringsmiddel for å holde osmolariteten innenfor området 270-330 mOsm/Kg, **karakterisert ved** en molekylvekt av polyheksametylenbiguanid i området 2300-6000 amu og en polydispersjonsindeks for polymeren i området 1,5-1,9, egnet for oftalmisk administrering for bruk ved behandling av *Acanthamoeba* keratitt og/eller soppinfeksjoner.
- 2.** Den flytende formuleringen basert på polyheksametylenbiguanid for bruk ifølge krav 1, for behandling av ko-infeksjoner ved *Acanthamoeba* og *Pseudomonas aeruginos* eller *Staphylococcus epidermis*.
- 3.** Den flytende formuleringen basert på polyheksametylenbiguanid for bruk ifølge kravene 1-2, hvori buffersystemet er valgt fra gruppen som omfatter fosfat, sitrat, bikarbonat, borat, Tris, glyserol, mannitol, sorbitol, trometamol, histidin, glycin, HEPES buffer, eller et blandet system.
- 4.** Den flytende formuleringen basert på polyheksametylenbiguanid for bruk ifølge krav 3, hvori buffersystemet er valgt fra gruppen bestående av dinatriumfosfatdodekahydrat/monobasisk natriumfosfat, dinatriumfosfatdodekahydrat/sitronsyre, Tris/HCl eller borsyre/borat.
- 5.** Den flytende formuleringen basert på polyheksametylenbiguanid for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, hvori isotoniseringsmidlet er natriumklorid eller kaliumklorid.
- 6.** Den flytende formuleringen basert på polyheksametylenbiguanid for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, **karakterisert ved** en polydispersitetsindeks for polymeren i området 1,7-1,8.
- 7.** Den flytende formuleringen basert på polyheksametylenbiguanid for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, med en pH på 5,8.
- 8.** Den flytende formuleringen basert på polyheksametylenbiguanid for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, i form av et collyrium, øyedråper, oftalmisk gel eller viskoseløsninger.
- 9.** Den flytende formuleringen basert på polyheksametylenbiguanid for bruk i krav 8, i form av en oftalmisk gel eller en viskoseløsning, videre omfattende et viskositetsgjørende middel valgt fra gruppen bestående av Xantangummi, gellangummi, polyvinylalkohol, hyaluronsyre, natriumhyaluronat, karboksymetylcellulose og hydroksypropylcellulose.
- 10.** Den flytende formuleringen basert på polyheksametylenbiguanid for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-9, videre omfattende en penetrasjonsforsterker valgt fra Tween 80 og benzalkoniumklorid.
- 11.** Den flytende formuleringen basert på polyheksametylenbiguanid for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-10, videre omfattende 0,02 % klorheksidin, 0,1 % propamidin eller 0,1 % desomidin.

12. Den flytende formuleringen basert på polyheksametylenbiguanid for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1-11, ved oftalmisk administrering av en gradert dose på 16 dråper/dag i 5 dager, 8 dråper/dag i 7 dager, 6 dråper/dag i 7 dager og 4 dråper/dag til klinisk oppløsning.

13. En fremgangsmåte for fremstilling av en flytende formulering basert på polyheksametylenbiguanid ifølge hvilket som helst av kravene 1-12, omfattende følgende trinn:

- (i) tilsetning av buffersystemet i en konsentrasjon som varierer fra 0,01 % til 4,5 % (vekt/volum) og av isotoniseringsmidlet i en konsentrasjon som varierer fra 0,01 % og 5,5 % (vekt/volum) i renset vann under forsiktig og kontinuerlig omrøring; valgfri tilsetning av et viskositetsgjørende middel valgt fra natriumhyaluronat, xantangummi, polyvinylalkohol, karboksymetylcellulose og hydroksypropylcellulose;
- (ii) tilsetning av polyheksametylenbiguanid med en molekylvekt i området 2300-6000 amu og en polydispersjonsindeks i området 1,5-1,9, fortrinnsvis 1,7-1,8, ved en konsentrasjon i området 0,04-0,08% (vekt/volum) under forsiktig omrøring;
- (iii) bringe til volum ved tilsetning av renset vann;
- (iv) sterilisering ved filtrering eller varme.

14. Fremgangsmåten for fremstilling av en flytende formulering basert på polyheksametylenbiguanid ifølge krav 13, hvori buffersystemet er valgt fra gruppen som omfatter fosfat, sitrat, bikarbonat, borat, Tris, glyserol, mannitol, sorbitol, trometamol, histidin, glycin, HEPES-buffer, eller et blandet system.

15. Fremgangsmåten for fremstilling av en flytende formulering basert på polyheksametylenbiguanid ifølge krav 14, hvori buffersystemet er valgt fra gruppen bestående av dinatriumfosfatdodekahydrat/monobasisk natriumfosfat, dinatriumfosfatdodekahydrat/sitronsyre, Tris/HCl eller borsyre/borat.

16. Fremgangsmåten for fremstilling av en flytende formulering basert på polyheksametylenbiguanid ifølge hvilket som helst av kravene 13-15, hvori isotoniseringsmidlet er natriumklorid eller kaliumklorid.

17. En øyelinse fylt med den flytende formuleringen basert på polyheksametylenbiguanid ifølge hvilket som helst av kravene 1-11, for kontrollert frigjøring av den aktive ingrediensen for bruk i behandlingen av *Acanthamoeba* keratitt, ko-infeksjoner ved *Acanthamoeba* og *Pseudomonas aeruginosa* eller soppinfeksjoner.