

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 29269 B1**
- (43) Date de publication : **01.02.2008**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 9/00; A61K 31/137;
A61K 31/167; A61K 31/44;
A61K 31/4409; A61K 31/445;
A61K 45/06**
-
- (21) N° Dépôt :
30165
- (22) Date de Dépôt :
27.08.2007
- (30) Données de Priorité :
09.03.2005 FR 0502357
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/FR2006/000528 09.03.2006
- (71) Demandeur(s) :
LABORATOIRES THEA, 12 RUE LOUIS BLERIOT 63100 CLERMONT-FERRAND (FR)
- (72) Inventeur(s) :
KHATIB, Walid
- (74) Mandataire :
M. MEHDI SALMOUNI-ZERHOUNI
-
- (54) Titre : **NOUVELLES COMPOSITIONS OPHTALMOLOGIQUES ET LEUR MODE D'UTILISATION**
- (57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE CARACTÉRISÉE EN CE QU'ELLE RENFERME UNE ASSOCIATION D'UN AGENT PARASYMPATHOLYTIQUE, D'UN AGENT SYMPATHOMIMÉTIQUE ET D'UN ANESTHÉSIEUR DE CONTACT. UNE TELLE COMPOSITION PEUT ÊTRE INJECTÉE DANS LA CHAMBRE ANTÉRIEURE DE L'OEIL AVANT UNE INTERVENTION DE LA CATARACTE OU INSTILLÉE SUR L'ŒIL AVANT UN TRAITEMENT AU LASER.

ABREGE DESCRIPTIF

**5 NOUVELLES COMPOSITIONS OPHTALMOLOGIQUES ET LEUR
MODE D'UTILISATION**

10 L'invention concerne une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle renferme une association d'un agent parasympatholytique, d'un agent sympathomimétique et d'un anesthésique de contact. Une telle composition peut être injectée dans la chambre antérieure de l'œil avant une intervention de la cataracte ou instillée sur l'œil avant un traitement au laser.

2

NOUVELLES COMPOSITIONS OPHTALMOLOGIQUES ET LEUR MODE D'UTILISATION

5

La présente invention concerne le domaine de la thérapeutique et plus particulièrement le domaine de l'ophtalmologie.

10

Elle s'adresse plus particulièrement à de nouvelles compositions pharmaceutiques destinées au traitement de la douleur et/ou des lésions de l'œil au cours d'une intervention chirurgicale ou physique ou préalablement à une intervention sur l'œil.

15

Elle a précisément pour objet des compositions à base d'un agent parasympatholytique, d'une substance adrénérique et avantageusement d'un anesthésique de contact, dans le cadre d'un traitement pré-opératoire de l'œil en vue de l'opération chirurgicale de la cataracte ou d'un traitement de la rétine au laser. Ces principes actifs sont destinés à être administrés simultanément sur ou dans l'œil.

20

Selon une particularité de l'invention, l'agent parasympatholytique est un agent mydriatique et de préférence, un dérivé de l'acide tropique comme un ester de l'acide tropique ou bien encore un amide de l'acide tropique ou un amide de l'acide cyclohexyl ou cyclopentylacétique.

25

Parmi ces agents parasympatholytiques, on nommera plus particulièrement la cyclodrine, l'eucatropine, l'homatropine ainsi que l'atropine (ester benzylique de l'acide tropique), la N-méthylhyoscine et surtout le tropicamide (N-éthyl 2-phényl N-4 pyridyl méthyl hydracrylamide ou pyridyl méthyl benzène acétamide).

30

Parmi les anesthésiques de contact, on citera plus particulièrement la butocaïne, la prilocaïne, la procaïne, la novocaïne, la tétracaïne, l'ambucaïne, l'amylocaïne, la bupivacaïne, la carticaïne, la butoxycaine, la formocaïne, la mévipacaïne, l'étidocaïne, la prilocaïne, l'orthocaïne, l'oxybuprocaïne ou benoxinate, et principalement la lidocaïne ou diéthylamino 2,6 diméthyl acétanilide, ou l'un de ses sels.

35

Parmi les substances adrénériques, on citera plus particulièrement la noradrénaline, la phényléphrine, l'isoprénaline, la dipivéfrine, la dimétrophine, la norfénéfrine, la pholédrine ou l'octédrine.

Des combinaisons de ce type ont déjà été décrites dans la littérature.

En particulier, la publication Behndig A *et al.* (Acta Ophthalmologica Scandinavica (2004) 82(2) 144-147) décrit l'utilisation d'une composition contenant 0,1% de cyclopentolate, 1,5% de phényléphrine et 1% de lidocaïne, destinée à l'administration intracaméculaire dans le cadre d'une intervention chirurgicale par phacoémulsification.

Dans cette publication, les résultats obtenus par injection intracaméculaire des mydriatiques ont été comparés à ceux obtenus par application topique. Les effets, et surtout les effets secondaires, ne sont pas différents. Il apparaît important dans cette technique d'éviter les effets généraux liés à l'administration d'épinéphrine ou à l'administration intracaméculaire de lidocaïne.

Une autre publication (L. Apt *et al.* Am J. of Ophthalmology 89(4) (1980) 553-559) décrit l'utilisation de compositions ophtalmologiques contenant du tropicamide (0,5% ou 1%) ou du cyclopentolate (0,5%) associé à de la phényléphrine 2,5%, en instillation dans l'œil, à raison d'une goutte dans chaque œil. Dans certains cas, l'instillation de la combinaison des deux agents mydriatiques est précédée par l'application topique d'une goutte d'anesthésiant proparacaïne 0,5%. L'association des trois principes actifs n'est toutefois pas envisagée.

En outre, S.A. Miller et W.F. Mieler ont montré (Canad. J. Ophtal 13 (1978) 291-293) les effets systémiques résultant de l'injection sous-conjonctivale d'une association de phényléphrine à très forte concentration (3,3%), de cocaïne (anesthésique local à 1,3%) et d'atropine (0,3%), se traduisant notamment par une augmentation de la pression sanguine. Cette augmentation a été suivie par de l'hypotension, de l'œdème pulmonaire et une ischémie endocardiaque. Les auteurs concluent en insistant sur les effets dangereux, sur la pression sanguine, de la phényléphrine appliquée à l'œil.

Ces combinaisons triples, notamment l'utilisation de cyclopentolate en tant qu'agent parasympatholytique, aux concentrations indiquées sont exclues de la présente invention.

Ces références, considérées comme l'art antérieur le plus proche, montrent bien la nécessité de conjuguer efficacement une action pharmacologique importante et une absence quasiment totale d'effets généraux résultant de la résorption au niveau de l'œil de médicaments ayant des effets systémiques.

Les compositions selon l'invention présentent un intérêt majeur, notamment en injection intracaméculaire, pour la préparation de l'œil avant une intervention chirurgicale ou au cours de l'intervention chirurgicale, en particulier dans le traitement chirurgical de la cataracte. Le

volume de la chambre intracamérulaire n'excédant pas 300 μ l chez l'homme, le volume de composition injectée est préférentiellement inférieur ou égal à 200 μ l, notamment compris entre 50 et 200 μ l.

5 Les compositions selon l'invention peuvent également être administrées en collyre préalablement ou lors d'une intervention au laser sur la rétine. Typiquement, 1 à 5 gouttes (généralement de volume compris entre 20 et 40 μ l) sont instillées, ce qui représente également des volumes inférieurs ou égaux à 200 μ l.

10 Il est important de noter que les compositions selon l'invention sont en mesure d'assurer une anesthésie très rapide et aussi une dilatation quasi instantanée, importante et durable de la pupille qui permet d'effectuer l'examen de la pupille et de procéder à l'intervention chirurgicale dans les plus brefs délais. Il faut souligner également que l'anesthésie réalisée est de longue durée, de sorte que les sujets ont peu à souffrir de l'intervention chirurgicale qu'ils
15 subissent. Une telle association présente l'avantage de renforcer l'effet mydriatique du dérivé parasympatholytique, sans toutefois manifester un effet trop prolongé qui entraîne une diminution de la vision se caractérisant essentiellement par une mydriase trop prolongée. Les effets de la mydriase se traduisent principalement par des troubles de la vision et des troubles de l'équilibre.

20 Il est donc apparu que les rapports entre les principes actifs devaient être déterminés avec précision.

Les compositions selon l'invention se distinguent de celles décrites dans l'art antérieur par
25 une concentration en agent sympathomimétique, par exemple en phényléphrine, nettement abaissée. Avantagusement, la concentration en agent parasympatholytique est également diminuée.

30 Une combinaison des deux seuls agents mydriatiques se distingue donc déjà des solutions de l'art antérieur par des concentrations faibles en agent sympathomimétique, voire en agent parasympatholytique.

Avantagusement, une composition selon l'invention renferme également un agent
anesthésique de contact.

35 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention renferment de 0,001 à 0,6% d'agent parasympatholytique, de 0,04 à 0,5% d'agent sympathomimétique, et éventuellement de 0,2 à 3% d'agent anesthésique de contact.

Une composition préférée renferme de 0,01 à 0,5% d'agent parasympatholytique défini comme précédemment, de 0,5 à 1,5% d'anesthésique de contact et de 0,1 à 0,4% d'agent sympathomimétique.

5

Une composition ophtalmologique selon l'invention, tout particulièrement préférée, renferme de 0,015 à 0,025% d'un agent parasympatholytique, avantageusement le tropicamide, de 0,75% à 1,25 % de lidocaïne et de 0,2 à 0,4% de phényléphrine dans une seule préparation. Une telle formulation est particulièrement bien adaptée pour être injectée dans la chambre
10 antérieure de l'œil avant un traitement chirurgical de la cataracte. Pour cela, une incision est pratiquée au moment de l'intervention dans la chambre antérieure de l'œil et la composition y est injectée. Cette préparation de l'œil permet simultanément de provoquer une mydriase et une anesthésie locale, permettant l'extraction ultérieure du cristallin dans des conditions favorables. Dans ce cas précis, une injection unique d'un volume de la préparation compris
15 entre 0,05 et 0,2 ml permet d'obtenir l'effet recherché.

Dans le cas d'une intervention chirurgicale au laser, les concentrations des compositions pharmaceutiques instillées sont avantageusement adaptées. En particulier, les concentrations en agent parasympatholytique et en agent anesthésique de contact seront sensiblement plus
20 élevées, situés dans les valeurs hautes de la gamme de concentrations la plus large. Ainsi et de manière préférentielle, les concentrations en agent parasympatholytique seront de l'ordre de 0,1 à 0,25% et la concentration en agent anesthésique de contact sera de 2 à 3%. De telles préparations étant destinées à un usage unique, l'utilisation d'agents conservateurs n'est pas forcément nécessaire. Les préparations selon l'invention ne contiendront donc éventuellement
25 pas d'agent conservateur. Dans ce cas de figure, le mode d'administration peut également être différent, en procédant à l'instillation de la préparation sur l'œil traité, de deux à quatre fois, à une minute d'intervalle. Ainsi, la sédation de la douleur est assurée d'une manière plus immédiate et plus prolongée.

30 Selon l'invention, les trois principes actifs sont dissous ou dispersés dans un véhicule aqueux, avantageusement stérile. Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous forme liquide ou solide, par exemple sous forme de collyres, de récipients unidoses, de préparations instillables prêtes à l'emploi ou sous forme de lyophilisats à reconstituer avec un solvant aqueux au moment de l'emploi.

35

Les compositions selon l'invention peuvent également se présenter sous forme mixte comme par exemple un lyophilisat d'un des principes actifs que l'on reconstitue en ajoutant une solution aqueuse contenant les autres principes actifs. Il est également possible de disposer

dans un flacon un des principes actifs solides, surmonté d'une membrane frangible au-dessus de laquelle se trouve la solution des autres principes actifs.

L'invention sera mieux définie à l'aide des exemples qui figurent ci-après :

5

Exemple 1

Préparation (forte dose) à usage unique pour injection intracaméculaire préalablement à une intervention chirurgicale :

10

Tropicamide 0,00024 g

Phényléphrine (chlorhydrate) 0,0038g

Lidocaïne (chlorhydrate) 0,00917 g

Eau pour préparation injectable QSP pour un flacon de 1 ml à usage unique

15

La préparation selon l'invention est destinée à être administrée par injection dans la chambre antérieure de l'œil (zone intracaméculaire).

20

Ladite préparation pourra être présentée dans un conditionnement à usage unique permettant de manipuler facilement et en toute sécurité, puis d'administrer au patient, une quantité de liquide inférieure à 1 ml, typiquement comprise entre 50 et 200 μ l.

Exemple 2

25

Préparation (dose habituelle) à usage unique pour injection intracaméculaire préalablement à une intervention chirurgicale :

30

Tropicamide 0,00016 g

Phényléphrine (chlorhydrate) 0,00258g

Lidocaïne (chlorhydrate) 0,00943 g

Eau pour préparation injectable QSP pour un flacon de 1 ml à usage unique

35

La préparation est utilisée dans les mêmes conditions qu'à l'exemple 1.

Exemple 3

Collyre sans conservateur au tropicamide pour utilisation préalablement à une intervention chirurgicale :

5

- Tropicamide 0,05 g
- Norépinephrine (chlorhydrate) 0,02g
- Lidocaïne (chlorhydrate) 0,12 g
- Eau purifiée stérile 10 ml

10

Ladite préparation sera présentée dans un conditionnement à usage unique.

Exemple 4

15 Collyre sans conservateur pour administration pré-laser :

- Tropicamide 0,0015 g
- Phényléphrine 0,030 g
- Bupivacaïne(chlorhydrate) 0,25 g

20 Eau purifiée stérile QSP 10 ml

Ladite préparation sera présentée dans un conditionnement à usage unique.

Ce collyre convient particulièrement pour le traitement de la douleur au décours d'un traitement au laser.

25

Les collyres selon l'invention sont à instiller sur l'œil, à raison de trois fois une goutte au cours d'une même journée.

30

REVENDICATIONS

1/ Composition pharmaceutique renfermant une association d'un agent parasympholytique, d'un agent sympathomimétique et d'un anesthésique de contact, *caractérisée* en ce que dans la composition :

- la concentration en agent parasympholytique est comprise entre 0,015 et 0,025% ;
- la concentration en anesthésique de contact est comprise entre 0,75 et 1,25% ; et
- 10 - la concentration en agent sympathomimétique est comprise entre 0,2 et 0,4%.

2/ Composition pharmaceutique selon la revendication 1 *caractérisée* en ce que l'agent parasympholytique est le tropicamide.

15

3/ Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2 *caractérisée* en ce que l'anesthésique de contact est choisi parmi la butocaïne, la mépivacaïne, le tétracaïne, la carticaïne, la butoxycaïne, l'orthocaïne et la lidocaïne, ou un de ses sels.

20

4/ Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes *caractérisée* en ce que l'agent sympathomimétique est choisi parmi la phényléphrine, l'isoprénaline, la dipivéfrine, la norfénéfrine, la pholédrine et l'octédrine.

25

5/ Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes *caractérisée* en ce que l'agent parasympholytique est le tropicamide, l'anesthésique de contact est la lidocaïne et l'agent sympathomimétique est la phényléphrine.

30

6/ Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, *caractérisée* en ce que la composition pharmaceutique se présente sous forme de solution ou de suspension aqueuse, de flacon unidose ou de préparation lyophilisée reconstituée ou à reconstituer au moment de l'emploi.

5

7/ Utilisation d'une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 6 pour la préparation d'un médicament destiné à être injecté dans la chambre antérieure de l'œil avant une intervention chirurgicale sur le cristallin ou la rétine, notamment une intervention de la cataracte.

10