



(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39077 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/728; A61K 31/737; A61P 19/04; A61P 19/02; A61K 47/40**
- (43) Date de publication : **30.11.2017**

-
- (21) N° Dépôt : **39077**
- (22) Date de Dépôt : **15.12.2014**
- (30) Données de Priorité : **18.12.2013 IT MI2013A002116**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2014/002774 15.12.2014**
- (71) Demandeur(s) : **APHARM S.R.L., Via Roma, 26 I-28041 Arona (NO) (IT)**
- (72) Inventeur(s) : **PIZZONI, Angelo ; PIZZONI, Paolo**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

(54) Titre : **COMBINAISON DE GLYCOSAMINOGLYCANES ET DE CYCLODEXTRINES**

(57) Abrégé : L'invention concerne une combinaison injectable de deux parmi les glycosaminoglycanes spécifiques, l'acide hyaluronique et le sulfate de chondroïtine, avec des cyclodextrines et l'utilisation de la combinaison pour le traitement de maladies liées au squelette, en particulier dans le traitement intra-articulaire, ainsi que dans le traitement intradermique.

RESUME

L'invention se rapporte à une combinaison injectable de deux glycosaminoglycanes spécifiques, d'acide hyaluronique et de sulfate de chondroïtine, avec des cyclodextrines et l'utilisation de la combinaison pour le traitement des maladies liées aux systèmes squelettiques, en particulier dans le traitement intra-articulaire, ainsi que dans le traitement intradermique.

« Combinaison de glycosaminoglycanes et des cyclodextrines »

RESUME DE L'INVENTION

L'invention se rapporte à une combinaison injectable de deux
5 glycosaminoglycanes spécifiques, d'acide hyaluronique et de sulfate de
chondroïtine, avec des cyclodextrines et l'utilisation de la combinaison pour le
traitement des maladies liées aux systèmes squelettiques, en particulier dans le
traitement intra-articulaire, ainsi que dans le traitement intradermique.

RESUME DE L'INVENTION

10 Les glycosaminoglycanes sont des polysaccharides une famille formée par la
répétition d'un acide uronique, d'un acide glucuronique ou iduronique 1 → 4 ou β
1 → 3 lié à un résidu d'hexosamine, de glucosamine ou de galactosamine. Les
résidus d'hexosamine et d'acide hyaluronique peuvent être sulfatés de diverses
manières. Dans la famille des glycosaminoglycanes, en plus du sulfate d'héparine
15 et de l'héparane sulfate, l'acide hyaluronique et le sulfate de chondroïtine sont
également inclus. Physiologiquement, les glycosaminoglycanes sont organisés en
protéoglycanes, formés par un noyau de protéine à laquelle le
glycosaminoglycane est lié par l'intermédiaire d'une zone de liaison. De telles
structures ont un rôle de contrôle dans les réactions biochimiques au moyen de
20 captation et de libération de protéines et de facteurs de croissance (J.F. Kennedy,
C. A. White, Bioactive Carbohydrates, 1983, Ellis Horwood Ltd, 211-227).

En particulier, le sulfate de chondroïtine est localisé dans les cartilages et la partie
de l'épithélium de la muqueuse gastrique ou dans l'urothélium. Elle confère la
caractéristique d'élasticité des cartilages et contrôle la résistance de ceux-ci, tandis
25 que dans la muqueuse et de l'épithélium, il protège l'épithélium lui-même de
l'attaque acide dans le cas d'épithélium gastrique et de potassium dans le cas de
l'urothélium. Dans les maladies où la quantité de sulfate de chondroïtine est

faible, comme par exemple en cas de la gastrite ou la cystite interstitielle, l'administration de sulfate de chondroïtine aide à soulager l'inflammation et les dommages connexes en raison de la faible teneur en sulfate de chondroïtine.

5 Le sulfate de chondroïtine est formé par la répétition disaccharide contenant β 1 → 3 glucuronique liée à la galactosamine sulfatée qui est en position 4 ou en position 6. Dans la même molécule deux groupes ChSC et ChSC sont présents. De temps en temps, de petites quantités de disaccharides dé sulfatés et non sulfatés peuvent également être présents dans la chaîne du polysaccharide.

10 L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane non sulfaté constitué par une séquence linéaire de disaccharide d'un 1 à 3 acides glucuroniques liées à une N-acétylglucosamine.

L'acide hyaluronique est omniprésent dans les tissus épithéliaux et conjonctifs, par exemple, mais pas seulement, dans la peau et les cartilages.

15 L'utilisation de combinaisons de sulfate de chondroïtine et l'acide hyaluronique dans la régénération des cartilages articulaires endommagées, par exemple, due à l'arthrose, est connue.

Aussi l'utilisation intradermique de l'acide hyaluronique et / ou du sulfate de chondroïtine en tant que charge des tissus mous et des muqueuses, par exemple comme une «charge» dans les traitements médicaux esthétiques, est connu.

20 Les traitements ci-dessus sont efficaces, mais présentent l'inconvénient qu'ils doivent être répétées très fréquemment, car les composants injectés sont rapidement réabsorbés par l'organisme receveur.

OBJET DE L'INVENTION

25 Il est un objet de la présente invention de fournir une combinaison d'ingrédients actifs utiles pour l'administration intradermique et intra-articulaire, entraînant des résultats efficaces et durables.

Un autre objet de la présente invention est de fournir une combinaison fixe de

l'acide hyaluronique, du sulfate de chondroïtine et d'une cyclodextrine, aux fins d'administration intradermique et intra-articulaire.

5 Il est un autre objet de l'invention, l'utilisation de la combinaison de l'invention pour le traitement de maladies ostéo-squelettique, en particulier les maladies intra-articulaires.

Il est un autre objet de l'invention, l'utilisation de la combinaison de l'invention pour le traitement médical esthétique, en particulier comme "charge" pour les tissus mous et les muqueuses.

Description de l'Invention

10 Par conséquent, selon un des aspects de la présente invention, l'objet de celle-ci est de fournir une combinaison pharmaceutique comprenant l'acide hyaluronique, le sulfate de chondroïtine et au moins une cyclodextrine.

Sauf indication contraire, dans la présente description, les expressions "acide hyaluronique" et "le sulfate de chondroïtine» se rapportent chacune
15 indépendamment, à l'acide hyaluronique et le sulfate de chondroïtine en tant que tels, par exemple, ou sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, et selon un mode de réalisation préféré, sous forme de sels de sodium de ceux-ci.

20 L'acide hyaluronique et le sulfate de chondroïtine, tel que définis ci-dessus, sont connus dans le domaine et selon la présente invention, peuvent être d'origine quelconque, par exemple voir d'origine biotechnologique et / ou fermentaire.

Selon un mode de réalisation préférable, l'acide hyaluronique n'est pas d'origine animale.

25 Toujours selon un mode de réalisation préférable, l'acide hyaluronique a un poids moléculaire moyen compris entre 100 000 Da et 5.000.000 Da, avantageusement entre 500 000 Da et 3.000.000 Da, de préférence d'environ un million de Da et 2.500.000 Da, par exemple 1.000.000,00 de Da ou encore plus préférablement

d'environ 2 millions Da.

Selon un autre mode de réalisation particulièrement avantageux, l'acide hyaluronique a un poids moléculaire moyen de 3.000.000 Da.

5 Pour le sulfate de chondroïtine le poids moléculaire moyen n'est pas vital qui est généralement de 5000 à 100 000, avantageusement de 10 000 Da à 50 000 Da, encore plus préférablement de 10 000 Da à 40 000 Da ; d'autres poids moléculaires peuvent cependant être utilisés.

10 L'expression "au moins une cyclodextrine" définit ici une famille d'oligosaccharides cycliques naturels formés par 6, 7 ou 8 unités osidiques reliées entre elles et cyclisés. Les cyclodextrines sont des composés disponibles dans le commerce et largement utilisés dans le domaine pharmaceutique.

Le terme "cyclodextrine", tel qu'utilisé ici, renvoie à une cyclodextrine acceptable du point de vue pharmaceutique et qui comprend les dérivés des cyclodextrines ainsi que, par exemple, les dérivés de polysulfate, tels que ceux décrits dans
15 EP1301192, ou les dérivés de hydroxypropylic présentant une meilleure tolérance lorsqu'il est utilisé par voie parentérale, par exemple par injection.

Cyclodextrines utilisables selon la présente invention sont des bêta-cyclodextrines, par exemple l'hydroxypropyle-bêta-cyclodextrine.

20 Sauf recommandé dans la présente description, les rapports entre les composants de la combinaison sont toujours exprimés en rapports de poids / poids (p / p).

De préférence, la combinaison de l'invention est une combinaison fixe, à savoir une combinaison dans laquelle les rapports fixes des composants sont utilisés.

Selon un mode de réalisation, les rapports les uns aux autres entre les composants de l'acide hyaluronique et le sulfate de chondroïtine sont d'environ 1: 1, p / p.

25 Selon un mode de réalisation préférable, dans la combinaison de l'invention, les rapports les uns aux autres entre des éléments d'hyaluronate de sodium et de sulfate de chondroïtine sont de 1: 1, p / p.

Toujours selon un mode de réalisation préférable de l'invention, le composant cyclodextrine est avantageusement présent dans la combinaison fixe dans une quantité inférieure ; De préférence, le rapport de la combinaison fixe sera hyaluronate de sodium / sulfate de chondroïtine / cyclodextrine = 1/1 / 0,3-0,8.

5 Par exemple, le rapport pondéral des composants dans une composition fixe représentatif de l'invention comprend de l'hyaluronate de sodium / du sulfate de chondroïtine / du cyclodextrine dans un rapport de 1/1 / 0,5.

De préférence, dans la combinaison fixe de l'invention, le rapport pondéral des composants d'acide hyaluronique / chondroïtine sulfate / hydroxypropyl-bêta-
10 cyclodextrine est de 1/1 / 0,5.

Tous les composants de la combinaison de l'invention sont disponibles dans le commerce.

La combinaison de l'invention peut être utilisée dans des traitements thérapeutiques et prophylactiques intradermique et intra-articulaire.

15 Par exemple, au moyen du traitement intra-articulaire, la combinaison peut être utilisée en tant qu'agent mécano-physique de la viscosupplémentation, en remplacement du liquide synovial dans les articulations affectées par une arthropathie dégénérative ou mécanique qui provoque des douleurs et réduit la mobilité, ou bien comme activateur des procédés de régénération des tissus au
20 niveau du cartilage articulaire.

Au moyen du traitement par voie intradermique, la combinaison peut être utilisée comme agent de remplissage des tissus mous et des muqueuses, à savoir en guise de «biorevitalizer" et / ou "charge" pour combler les rides et ridules d'expression, remodeler le profil et donner du volume aux lèvres ou autres parties du visage et
25 du corps.

De tels utilisations et méthodes de traitement constituent un autre aspect de la présente invention.

Pour l'utilisation selon l'invention, la combinaison, en particulier la combinaison fixe, est de préférence formulée en des compositions pharmaceutiques pour un usage intra-articulaire et intradermique, en particulier dans les compositions liquides stériles convenables pour de telles administrations. De telles compositions constituent un autre aspect de l'invention.

De telles compositions sont préparées selon des techniques connues de l'homme du métier, par exemple en dissolvant les composants des combinaisons dans un liquide approprié pour l'administration par voie intra-articulaire et intradermique, de manière avantageuse dans une solution physiologique tamponnée, par exemple, avec du chlorure de sodium, éventuellement en ajoutant des excipients et des additifs classiques, tels que, par exemple des stabilisants, des tampons, etc.

De telles compositions seront préparées, pour les besoins d'administration évidente, d'une manière stérile ou stérilisés avant leur utilisation. Les compositions sont ensuite injectées dans l'organisme humain ou chez l'animal (par exemple, chez des mammifères tels que les chiens, les chevaux, etc.).

Selon un mode de réalisation préférable, les compositions de l'invention contiennent 0,5 à 4%, avantageusement de 1 à 4% d'acide hyaluronique (poids / volume, en tant que tel ou, de préférence, sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, avantageusement le sel de sodium) 0,5 à 4%, avantageusement de 1 à 4% de sulfate de chondroïtine (p / v, en tant que tel ou, de préférence, sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, avantageusement le sel de sodium) et 0,5 à 2% en poids / volume d'au moins une cyclodextrine, avantageusement d'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine.

Selon un mode de réalisation de l'invention, les compositions de l'invention sont liquides et contiennent environ 2% (p / v, par exemple, 40 mg dans 2 ml de composition) d'acide hyaluronique (en tant que tel ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, de préférence un sel de sodium),

environ 2% (p / v, par exemple, 40 mg dans 2 ml de composition) de sulfate de chondroïtine (en tant que tel ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, de préférence le sel de sodium) et d'environ 1% (en poids / v, par exemple de 20 mg dans 2 ml de composition) d'au moins une cyclodextrine, de préférence l'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine.

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, les compositions de l'invention sont liquides et contiennent environ 2% (en poids / volume, par exemple 60 mg dans 3 ml de composition) d'acide hyaluronique (en tant que tel ou sous la forme d'un point de vue pharmaceutique acceptable de celui-ci, de préférence un sel de sodium), environ 2% (en poids / volume, par exemple 60 mg dans 3 ml de composition) de sulfate de chondroïtine (en tant que tel ou sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, de préférence le sel de sodium) et d'environ 1% (p / v, par exemple de 30 mg dans 3 ml de composition) d'au moins une cyclodextrine, de préférence l'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine.

Les quantités des composants de la combinaison dans la composition de l'invention sont prévus en poids / volume de la composition liquide, et revoient toujours au poids des composants non salifiée.

Selon un mode de réalisation préférable, les compositions de l'invention sont contenues dans une seringue prête à l'emploi, de manière avantageuse dans une seringue de 2 ml contenant environ 2% (p / v, à savoir 40 mg) d'acide hyaluronique (en tant que tel ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, de préférence le sel de sodium), environ 2% (p / v, à savoir 40 mg), de sulfate de chondroïtine (en tant que tel ou sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, de préférence le sel de sodium) et d'environ 1% (p / v, à savoir 20 mg) d'au moins une cyclodextrine, de préférence l'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine.

Selon un mode de réalisation particulièrement préférable, les compositions de l'invention sont contenues dans une seringue prête à l'emploi, de manière avantageuse dans une seringue de 3 ml contenant environ 2% (p / v, à savoir 60 mg), d'hyaluronate de sodium, environ 2% (p / v, à savoir 60 mg), de sulfate de chondroïtine de sodium et environ 1% (en poids / volume, soit 30 mg) d'au moins une cyclodextrine, de préférence l'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine.

Selon un mode de réalisation préféré, l'objet de l'invention est également une seringue pré-remplie de 3 ml contenant une composition liquide stérile comprenant 60 mg de hyaluronate de sodium pour préparations injectables (de poids moléculaire moyen de 3.000.000 Da), 60 mg de sulfate de chondroïtine de sodium pour préparations injectables et 30 d'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine, conjointement avec des excipients et supports acceptables.

Les compositions préférables de l'invention contiennent, en plus de la combinaison et de l'eau pour préparations injectables, un ou plusieurs additifs, ainsi, par exemple, choisi parmi le chlorure de sodium apyrogène, du phosphate disodique et du phosphate monosodique.

Lorsque les compositions de l'invention sont utilisées pour l'administration intra-articulaire, ils peuvent également contenir d'autres ingrédients actifs, tels que des agents anti-inflammatoires, par exemple choisis parmi les médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (cortisoniques).

En raison des différentes propriétés bénéfiques de méthylsulfonylméthane, ce composant peut être ajouté aussi bien aux compositions selon l'invention destinées à une utilisation intra-articulaire.

Des compositions représentatives de l'invention sont décrites en détail dans la partie expérimentale de la présente description.

L'invention se rapporte également à une composition pharmaceutique selon

l'invention pour l'utilisation dans le traitement ou la prévention de la dégénérescence des cartilages et des maladies d'arthrose ou d'arthrite ou comme agent de remplissage des tissus mous et des muqueuses.

5 L'invention concerne également un procédé pour le traitement ou la prévention de la dégénérescence des cartilages et les maladies de l'arthrose ou l'arthrite ou comme agent de remplissage des tissus mous et les muqueuses, qui comprend l'administration, à un sujet au besoin, d'une quantité efficace d'une association ou composition telle que décrite ci-dessus.

10 En ce qui concerne les compositions connues contenant de l'acide hyaluronique seul et / ou du sulfate de chondroïtine, il a été démontré que la combinaison de l'invention procure l'avantage de rester plus longtemps sur le site où elle est injectée. En effet, la présence de la cyclodextrine permet de ralentir la réabsorption des deux autres composants de la combinaison par l'organisme traité. Il est donc clair qu'il est requis une injection moins fréquente des compositions
15 comprenant la combinaison améliorant ainsi sensiblement la conformité du sujet traité.

Les exemples suivants sont donnés uniquement à titre d'illustration et ils ne sont absolument pas limitatifs de l'invention.

Section expérimentale

20 *Exemple 1*

Exemple de composition selon l'invention

2 ml de composition stérile liquide contient :

- 40 mg de hyaluronate de sodium pour préparations injectables (de poids moléculaire moyen 2.000.000 Da)
- 25 - 40 mg de sulfate de chondroïtine de sodium pour préparations injectables
- 20 mg d'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine

- 17,85 mg de chlorure de sodium apyrogène
- 0,33 mg de phosphate de sodium dibasique anhydre
- 0,09 mg de phosphate de sodium monobasique déshydraté
- de l'eau pour préparation injectable comme requis pour 2

5 ml

Exemple 2

Exemple de composition selon l'invention

2 ml de composition stérile liquide contient :

- 30 mg de hyaluronate de sodium pour préparations injectables (de poids moléculaire moyen 2.000.000 Da)
- 30 mg de sulfate de chondroïtine de sodium pour préparations injectables
- 15 mg d'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine
- 17,85 mg de chlorure de sodium apyrogène
- 0,33 mg de phosphate de sodium dibasique anhydre
- 0,09 mg de phosphate de sodium monobasique déshydraté
- de l'eau pour préparation injectable comme requis pour 2

10

15

ml

Exemple 3

20 *Exemple de composition selon l'invention*

2 ml de composition stérile liquide contient :

- 30 mg de hyaluronate de sodium pour préparations injectables (de poids moléculaire moyen 2.000.000 Da)
- 30 mg de sulfate de chondroïtine de sodium pour préparations injectables
- 15 mg d'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine
- 12,80 mg de chlorure de sodium apyrogène

25

- 0,25 mg de phosphate de sodium dibasique anhydre
- 0,06 mg de phosphate de sodium monobasique déshydraté
- de l'eau pour préparation injectable comme requis pour 2

ml

5 *Exemple 4*

Exemple de composition selon l'invention

2 ml de composition stérile liquide contient :

- 50 mg de hyaluronate de sodium pour préparations injectables (de poids moléculaire moyen 2.000.000 Da)
- 10 - 50 mg de sulfate de chondroïtine de sodium pour préparations injectables
- 25 mg d'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine
- 17,85 mg de chlorure de sodium apyrogène
- 0,33 mg de phosphate de sodium dibasique anhydre
- 15 - 0,09 mg de phosphate de sodium monobasique déshydraté
- de l'eau pour préparation injectable comme requis pour 2

ml

Exemple 5

Exemple de composition selon l'invention

20 2 ml de composition stérile liquide contient :

- 50 mg d'hyaluronate de sodium pour préparations injectables
- (PM moyen 2, 000,000 Da)
- 25 - 50 mg de sulfate de chondroïtine de sodium pour préparations injectables
- 25 mg d'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine
- 22,30 mg de chlorure de sodium apyrogène

- 0,41 mg de phosphate de sodium dibasique anhydre
- 0,11 mg de phosphate de sodium monobasique déshydraté
- de l'eau pour préparation injectable comme requis pour 2

ml

5 *Exemple 6*

Une seringue de 3 ml contient la composition liquide stérile suivant :

- 60 mg de hyaluronate de sodium pour préparations injectables (de poids moléculaire moyen 3.000.000 Da)
- 60 mg de sulfate de chondroïtine de sodium pour préparations injectables
- 30 mg d'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine
- 25,50 mg de chlorure de sodium apyrogène
- 0,48 mg de phosphate de sodium dibasique anhydre
- 0,13 mg de phosphate de sodium monobasique déshydraté
- de l'eau pour préparation injectable comme requis pour 3

10

15

ml

Exemple 7

Etape 1 : Procédé d'évaluation de la dégradation de l'acide hyaluronique

20 Un traitement enzymatique de l'acide hyaluronique avec de la hyaluronidase à 37 ° C pendant des temps différents. La surveillance de la dégradation des produits par l'intermédiaire du Morgan-Elson Assay.

La réaction a été bloquée par addition tétra borate chauffé à l'ébullition pendant 5 minutes. Après refroidissement, au moyen de l'addition DMAB (p-méthylaminobenzaldehyde), après 1 heure d'incubation, il est observé un développement colorimétrique proportionnel par rapport à la quantité d'acide hyaluronique dégradé par mesurable par spectrophotométrie.

25

La quantification de l'acide hyaluronique a été vérifiée avant et après le traitement avec une seconde méthode d'analyse afin de confirmer les résultats obtenus.

L'analyse HPLC-UV sur la colonne (300,8 Macherey-nagel GFC) spécifique NUCLEOGEL.

5 **Etape 2 : Évaluation de la stabilité de l'acide hyaluronique**

3 mélanges différents contenant de l'acide hyaluronique dans un environnement stérile ont été préparés :

- a) L'acide hyaluronique seul
- b) L'acide hyaluronique + sulfate de chondroïtine
- 10 c) L'acide hyaluronique + sulfate de chondroïtine + cyclodextrine polysulfate

La stabilité des mélanges contre une dégradation enzymatique a été ensuite évaluée en différents moments.

En ce qui concerne les formulations (a) et (b), la formulation (C) a démontrée une
15 meilleure protection contre la dégradation enzymatique.

REVENDEICATIONS

1. Une combinaison pharmaceutique comprenant l'acide hyaluronique ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, le sulfate de chondroïtine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et au moins une cyclodextrine.
- 5 2. La combinaison selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'acide hyaluronique a un poids moléculaire moyen compris entre 100 000 Da et 5.000.000 Da.
3. La combinaison selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'acide hyaluronique a un poids moléculaire moyen d'environ 3.000.000 Da.
- 10 4. La combinaison selon une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'acide hyaluronique et le chondroïtine sulfate sont sous la forme de leurs sels de sodium.
5. La combinaison selon une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que dans ladite au moins une cyclodextrine est choisie parmi la bêta-cyclodextrine et l'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine.
- 15 6. La combinaison selon une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle est une combinaison fixe, dans laquelle le rapport entre chaque élément par rapport à l'autre des composants l'acide hyaluronique et le sulfate de chondroïtine est de 1: 1 (p / p).
- 20 7. La combinaison selon une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle est une combinaison fixe, dans laquelle le rapport entre chaque élément par rapport à l'autre des composants l'hyaluronate de sodium et le sulfate de chondroïtine est de 1: 1 (p / p).
- 25 8. La combinaison selon une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle est une combinaison fixe, dans laquelle le rapport entre chaque élément par rapport à l'autre des composants l'acide hyaluronique / le sulfate de chondroïtine et la cyclodextine est de 1: 1: 0,5 (p / p).

9. La combinaison selon une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle consiste en une combinaison fixe de sodium hyaluronique / de sulfate de sodium de et de hydroxypropyl-cyclodextine selon un rapport de 1: 1: 0,5 (p / p).
- 5 10. La combinaison selon une quelconque des revendications 1 à 9, pour l'utilisation de celle-ci dans le traitement ou la prévention de la dégénérescence du cartilage et des maladies d'arthrose ou d'arthrite.
11. La combinaison selon une quelconque des revendications 1 à 9, en tant qu'agent de remplissage pour les tissus mous et les muqueuses.
- 10 12. Une composition pharmaceutique sous forme d'une solution liquide injectable, comprenant la combinaison selon une quelconque des revendications 1 à 9, en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
- 15 13. La Composition pharmaceutique selon la revendication 12, caractérisée en ce qu'elle comprend 1 à 4% (p / v) d'acide hyaluronique (en tant que tel ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci), 1 à 4% (p / v) de sulfate de chondroïtine (en tant que tel ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci) et 0,5 à 2% (p / v) d'au moins une cyclodextrine.
- 20 14. La composition pharmaceutique selon la revendication 13, caractérisée en ce qu'elle comprend 2% (p / v), de l'hyaluronate de sodium, 2% (p / v) de sulfate de chondroïtine sodique et 1% (p / v) d'au moins une cyclodextrine.
- 25 15. La composition pharmaceutique selon une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisée en ce que ladite cyclodextrine est l'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine.
16. La composition pharmaceutique selon une quelconque des revendications 12 à 15, caractérisée en ce qu'elle est contenue dans une seringue prête à l'emploi.

17. La composition pharmaceutique selon une quelconque des revendications 12 à 16, pour l'utilisation dans le traitement ou la prévention de la dégénérescence du cartilage et des maladies d'arthrose ou d'arthrite ou en tant qu'agent de remplissage pour les tissus mous et les muqueuses.
- 5 18. Une seringue pré-remplie contenant une composition pharmaceutique selon une quelconque des revendications 12 à 16.
- 10 19. La seringue pré remplie selon la revendication 18, caractérisée en ce qu'elle est une seringue de 3 ml et contient une composition liquide stérile comprenant 60 mg d'hyaluronate de sodium pour préparations injectables (de poids moléculaire moyen 3.000.000 Da), 60 mg de sulfate de chondroïtine de sodium pour préparations injectables et 30 mg d'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine, ainsi que des excipients et supports acceptables.



**RAPPORT DE RECHERCHE
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et
complétée par la loi 23-13)

| | |
|--|--|
| Renseignements relatifs à la demande | |
| N° de la demande : 39077 | Date de dépôt : 15/12/2014 Date d'entrée en phase nationale: 31/05/2016 |
| Déposant : APHARM S.R.L. | Date de priorité: 18/12/2013 |
| Intitulé de l'invention : COMBINAISON DE GLYCOSAMINOGLYCANES ET DE CYCLODEXTRINES | |
| Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13. | |
| Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu. | |
| Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants : | |
| Partie 1 : Considérations générales | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés | |
| Partie 2 : Rapport de recherche | |
| Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée <input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention | |
| Examineur: R. TELLAA | Date d'établissement du rapport : 02/11/2017 |
| Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00 | |



Partie 1 : Considérations générales

Cadre 1 : base du présent rapport

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description
1-13
- Revendications
19

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : A61K31/728, A61K31/737, A61K47/40, A61P19/02, A61P19/04

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, ORBIT

| Catégorie* | Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | N° des revendications visées |
|------------|--|------------------------------|
| X | | 1, 4, 5, 11, 12 |
| Y | EP1967186; LION CORP [JP]; 10/09/2008 | 2, 3, 6-10, 13-19 |
| Y | WO2013144867; FIDIA FARMACEUTICI [IT]; 03/10/2013 | 2, 3, 6-10, 13-19 |
| Y | CN103301118; HAINAN WEIKANG PHARM QIANSHAN; 18/09/2013 | 2, 3, 6-10, 13-19 |
| Y | V.R. SINHA et al; CYCLODEXTRINS AS SUSTAINED-RELEASE CARRIERS; 01/10/2002 | 2, 3, 6-10, 13-19 |
| A | US2008193425; ZYMOGENETICS INC; 14/08/2008 | 1 - 19 |

***Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs
-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité*Cadre 4 : Remarques de clarté*

Il ressort clairement de la revendication 12 et les exemples 1-6 de la description que la caractéristique « composition liquide » est essentielle à la définition de l'invention. La revendication indépendante 1 ne comporte pas cette caractéristique et ne satisfait donc pas à l'exigence de clarté, à savoir qu'une revendication indépendante doit contenir toutes les caractéristiques techniques essentielles à la définition de l'invention.

Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

| | | |
|--|----------------------------------|-----|
| Nouveauté (N) | Revendications 2, 3, 6-10, 13-19 | Oui |
| | Revendications 1, 4, 5, 11, 12 | Non |
| Activité inventive (AI) | Revendications aucune | Oui |
| | Revendications 1 - 19 | Non |
| Possibilité d'application Industrielle (PAI) | Revendications 1 - 19 | Oui |
| | Revendications aucune | Non |

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : EP1967186

D2 : WO2013144867

D3 : CN103301118

D4 : CYCLODEXTRINS AS SUSTAINED-RELEASE CARRIERS

1. Nouveauté (N) :

Le document D1 décrit des solutions pour les lentilles de contact souples comprenant du sulfate de chondroïtine sodique, du hyaluronate de sodium et de la cyclodextrine, de ce fait, objet des revendications 1, 4, 5, 11 et 12 n'est pas nouveau en vue de D1.

L'objet des revendications 2, 3, 6-10, 13-19 est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

L'objet des revendications 1, 4, 5, 11 et 12 n'implique pas une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Le document D2 est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet des revendications 2, 3, 6-10 et 13-19, il divulgue des lubrifiants visqueux comprenant du sulfate de chondroïtine (SC) (1 -4% en poids) et de l'acide hyaluronique (AH) (1 à 3% en poids), l'AH étant salifié avec des métaux alcalins ou alcalino-terreux et ayant une masse moléculaire comprise entre 2500 et 3000 KDa. Le rapport pondéral le plus préféré de SC:AH est de 1:1. Les lubrifiants ci-dessus sont utilisés dans les traitements intra-articulaires, par exemple, de l'ostéoarthrose.

L'objet des revendications 2, 3, 6-10 et 13-19 diffère de D2 en ce que la composition comprend

au moins une cyclodextrine.

Selon le demandeur, l'effet technique lié à cette différence est que la composition reste un temps plus long sur le site où elle est injectée, ce qui a pour conséquence des injections moins fréquentes.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'une composition injectable alternative qui va permettre d'améliorer les conditions du sujet traité.

La solution proposée dans la présente demande ne peut pas être considérée comme impliquant une activité inventive pour les raisons suivantes :

Le document D3 décrit une composition injectable utilisée pour traiter l'arthrite comprenant de l'arginine-ibuprofène, de la mélatonine et une cyclodextrine, dans laquelle la mélatonine est contenue au même temps dans la partie à libération rapide et dans une cyclodextrine incluse dans la partie à libération lente, et le document D4 révèle l'utilisation de cyclodextrine dans la préparation de formulations à libération prolongée ou à libération retardée pour une utilisation par voie orale et sous-cutanée. Compte tenu de ces documents, il serait évident pour l'homme de métier d'inclure une cyclodextrine dans la composition de D2 de sorte à ce que le principe actif reste un temps plus long sur le site où elle est injectée.

Par conséquent, l'objet des revendications 2, 3, 6-10 et 13-19 n'implique pas d'activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.