

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 39767 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/00; A61K 47/48**

(43) Date de publication :
31.10.2019

(21) N° Dépôt :
39767

(22) Date de Dépôt :
04.05.2015

(30) Données de Priorité :
06.05.2014 EP 14167381.4

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2015/059674 04.05.2015

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP15718956.4

(71) Demandeur(s) :
CROMA-PHARMA GESELLSCHAFT M.B.H., Industriezeile 6 2100 Leobendorf (AT)

(72) Inventeur(s) :
PRINZ, Martin

(74) Mandataire :
IP-TOP NOTCH

(54) Titre : **SOLUTION AQUEUSE OPHTALMIQUE ET MÉTHODE DE TRAITEMENT DU SYNDROME DE L'OEIL SEC**

(57) Abrégé : La présente invention concerne une solution aqueuse ophtalmique stérile comprenant d'environ 0,05 % à environ 0,5 % (poids/poids) de N-(N-acétylcystéinyl-)chitosane ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci dans une solution d'excipient, le N-(N-acétylcystéinyl-)chitosane présentant une teneur en groupes thiol libres en proportion allant de 80 µmol/g de polymère à 280 µmol/g de polymère. L'invention concerne également un récipient contenant ladite solution ophtalmique ainsi que l'utilisation de celui-ci dans la prévention ou le traitement du syndrome de l'œil sec ou des signes et/ou des symptômes de l'œil sec.

REVENDEICATIONS

1. Solution ophtalmique aqueuse stérile comprenant de 0,05% à 0,5% (en poids) de N-(N-acétylcystéinyl)-chitosan ou d'un sel acceptable sur le plan pharmaceutique de celui-ci dans une solution véhicule, dans laquelle le N-(N-acétylcystéinyl)-chitosan a une teneur en groupes thiols libres dans une quantité de 80 $\mu\text{mol/g}$ de polymère à 280 $\mu\text{mol/g}$ de polymère.
2. La solution ophtalmique selon la revendication 1, dans laquelle la concentration de N-(N-acétylcystéinyl)-chitosan ou du sel acceptable sur le plan pharmaceutique de celui-ci dans ladite solution est de 0,05% à 0,3% (en poids), de préférence de 0,05 à 0,2% (en poids), plus préférentiellement de 0,08 à 0,16% (en poids).
3. La solution ophtalmique selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle ledit sel acceptable sur le plan pharmaceutique est choisi dans le groupe consistant en sels d'acides organiques tels que l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide formique et l'acide tartrique, et sels d'acides minéraux tels que le HCl et le H_2SO_4 .
4. La solution ophtalmique selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle le N-(N-acétylcystéinyl)-chitosan a une teneur en groupes thiols libres dans une quantité de 105 $\mu\text{mol/g}$ de polymère à 250 $\mu\text{mol/g}$ de polymère, préférentiellement de 110 $\mu\text{mol/g}$ de polymère à 250 $\mu\text{mol/g}$ de polymère, plus

préférentiellement de préférence 140 $\mu\text{mol/g}$ de polymère à 250 $\mu\text{mol/g}$ de polymère.

5 La solution ophtalmique selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle la quantité de groupes thiols réticulés dans le N-(N-acétylcystéinyl)-chitosan est de 30% ou moins du total des groupes thiols contenu qu'il contient, préférentiellement de 25% ou moins, plus préférentiellement de 15% ou moins.

10 6. La solution ophtalmique selon l'une des revendications précédentes, comprenant en outre au moins un excipient choisi dans le groupe consistant en acide borique et ses sels, sels d'acide citrique, sels d'acides acétiques, polyéthylène glycol, EDTA
15 disodique, mannitol, sorbitol, glycérol, chlorure de sodium, métabisulfite de sodium, méthylcellulose hydroxypropylique, polyvinylpyrrolidone, alcool polyvinylique, lubricine, acide hyaluronique et ses sels acceptables au plan pharmaceutique et les mélanges
20 de ceux-ci.

7. La solution ophtalmique selon la revendication 6, comprenant :

de 0,05 à 0,5% (en poids), de préférence de 0,05 à 0,3% (en poids) de N-(N-acétylcystéinyl)-chitosan ou
25 d'un sel acceptable sur le plan pharmaceutique de celui-ci ;

de l'acide borique dans une quantité de 1,0 à 16,0 mg/ml, de préférence de 8 à 16 mg/ml ;

du polyéthylène glycol 400 dans une quantité de 0,01 à 5,0 mg/ml, de préférence de 1 à 5 mg/ml ;

du EDTA disodique dans une quantité de 0,01 à 0,5 mg/ml ;

5 du mannitol dans une quantité de 0,01 à 5,5 mg/ml, de préférence de 0,1 à 4 mg/ml ;

du chlorure de sodium dans une quantité de 0,01 à 9 mg/ml, de préférence de 1 à 3 mg/ml ; et

10 du méthylcellulose hydroxypropylique dans une quantité de 0,01 à 20 mg/ml, de préférence de 1 à 3 mg/ml.

8. La solution ophtalmique selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle le N-(N-acétylcystéinyl)-chitosan utilisé pour la préparation de la solution présente, à une concentration de 0,5% dans l'eau à 25°C, une viscosité cinématique dans la gamme de 1 à 15 mm²/s, de préférence de 2 à 10 mm²/s.

9. La solution ophtalmique selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle la solution présente une pression osmotique de 150 à 400 mOsM, de préférence de 200 à 330 mOsM, plus préférablement de 250 à 330 mOsM.

25 10. La solution ophtalmique selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle la solution présente une valeur de pH de 5,8 à 6,8, de préférence de 6,0 à 6,6.

11. Conteneur comprenant une solution ophtalmique selon l'une des revendications précédentes dans une atmosphère sensiblement dépourvue d'oxygène.

5 12. Le conteneur selon la revendication 11, comprenant un premier conteneur contenant la solution ophtalmique et un second conteneur contenant le premier conteneur.

10 13. Le conteneur selon la revendication 11 ou 12, dans lequel ledit conteneur et/ou ledit premier conteneur et/ou ledit second conteneur se présentent sous la forme d'un sachet étanche aux gaz, en particulier un sachet fait d'aluminium ou d'un stratifié d'aluminium ou d'une composition d'aluminium.

15 14. Le conteneur selon la revendication 13, dans lequel ledit sachet étanche aux gaz contient un ou plusieurs sous-conteneurs de dose unique contenant ladite solution ophtalmique.

20 15. Le conteneur selon l'une des revendications 11 à 14, dans lequel ledit conteneur et/ou ledit premier conteneur et/ou ledit second conteneur contient un matériau absorbant l'oxygène.

25 16. Le conteneur selon l'une des revendications 11 à 15, dans lequel ledit N-(N-acétylcystéinyl)-chitosan contenu dans celui-ci a une teneur en groupes thiols libres de 80 $\mu\text{mol/g}$ de polymère à 250 $\mu\text{mol/g}$ de polymère, de préférence de 105 $\mu\text{mol/g}$ de polymère à 250 $\mu\text{mol/g}$ de polymère, après avoir été stocké pendant au moins 12 mois à température ambiante.

30 17. Le conteneur selon l'une des revendications 11 à 16, dans lequel la quantité de groupes thiols

réticulés dans le N-(N-acétylcystéinyl)-chitosan est de 30% ou moins du total des groupes thiols qu'il contient, de préférence de 25% ou moins, plus préférablement de 20% ou moins après avoir été stocké pendant au moins 12 mois à température ambiante.

18. La solution ophtalmique aqueuse stérile selon l'une des revendications 1 à 10 pour l'utilisation spécifique dans la prévention ou le traitement du syndrome de la sécheresse oculaire ou de signes et/ou de symptômes de l'œil sec.

19. La solution ophtalmique aqueuse stérile pour l'utilisation spécifique selon la revendication 18, dans laquelle lesdits signes et/ou symptômes de l'œil sec sont causés par ou liés à la kératoconjonctivite sèche (KCS), la sécheresse oculaire liée à l'âge, le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Sjögren, le pemphigoïde cicatriciel oculaire, une lésion de la cornée, une infection, le syndrome de Riley-Day, l'alacrymie congénitale, la kéractectomie photoréfractive, les traitements de type LASEK et/ou LASIK, la conjonctivite allergique, la blépharite et le dysfonctionnement des glandes de Meibomius, les troubles ou les déficits nutritionnels (y compris en vitamines), les effets secondaires d'origine pharmacologique, la destruction glandulaire et tissulaire, les troubles auto-immuns ou autres troubles immunodéficients, l'intolérance aux lentilles de contact, l'exposition environnementale aux particules aériennes, l'exposition environnementale à la fumée, l'exposition environnementale au smog, et l'exposition

environnementale à un air excessivement sec, l'incapacité de cligner des yeux chez les patients comateux, ou le stress oculaire causé par le travail ou les jeux sur ordinateur.

- 5 20. La solution ophtalmique aqueuse stérile pour l'utilisation spécifique selon la revendication 18 ou 19, caractérisée en ce qu'elle est administrée au plus deux fois par jour, de préférence une fois par jour.