

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 46997 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 47/69**

(43) Date de publication :  
**31.01.2022**

---

(21) N° Dépôt :  
**46997**

(22) Date de Dépôt :  
**29.11.2017**

(30) Données de Priorité :  
**29.11.2016 US 201662427737P**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/IB2017/001659 29.11.2017**

(71) Demandeur(s) :  
**Oculis SA, EPFL Innovation Park Bâtiment C 1015 Lausanne (CH)**

(72) Inventeur(s) :  
**LOFTSSON, Thorsteinn ; FULOP, Zoltan**

(74) Mandataire :  
**SABA & CO., TMP**

**(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP17851871.8**

---

(54) Titre : **PRÉPARATION DE COMPLEXES SOLIDES DE CYCLODEXTRINE PERMETTANT UNE ADMINISTRATION DE SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE ACTIVE OPHTALMIQUE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des compositions ophtalmiques contenant des complexes solides de substance pharmaceutique active et de cyclodextrine, leur méthode de préparation et leurs utilisations. Les compositions peuvent comprendre un complexe médicament à principe actif/cyclodextrine sensiblement dissout dans un vecteur aqueux de gouttes ophtalmiques. La composition ophtalmique se présente globalement sous la forme d'une microsuspension comprenant un complexe de principes actifs ayant un diamètre inférieur à environ 100 µm.

REVENDICATIONS

1. Composition ophtalmique comprenant, dans un milieu acceptable sur le plan ophtalmique :  
un complexe solide comprenant de la dexaméthasone et une  $\gamma$ -cyclodextrine, dans laquelle la composition comprend
- 5 (i) soit moins de 1 %, en particulier moins de 0,8 %, en poids d'un quelconque produit qui n'a pas été volontairement introduit dans la composition de la divulgation mais qui a été généré in situ pendant la préparation de la composition, sur la base du poids de la dexaméthasone,
- (ii) soit moins de 0,5 %, en particulier moins de 0,3 %, plus particulièrement moins de  
10 0,2 % en poids de dexaméthasone enol aldéhyde sur la base du poids de la dexaméthasone.
2. Composition ophtalmique selon la revendication 1, dans laquelle la composition comprend en outre un polymère, par exemple un poloxamère.
- 15
3. Composition ophtalmique selon la revendication 2, dans laquelle la quantité de polymère est de 0,5 à 5 %, en particulier de 1 à 4 %, plus particulièrement de 2 à 3 %, plus particulièrement de 2,2 à 2,8 %, en poids de polymère sur la base du volume de la composition.
- 20
4. Composition ophtalmique selon la revendication 3, dans laquelle la viscosité de la composition est de 4 à 14 cP, de préférence de 5 à 13 cP, de manière davantage préférée de 6 à 12 cP.
- 25
5. Composition ophtalmique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle la dexaméthasone est présente dans la composition à une concentration de 10 mg/ml à 20 mg/ml.
- 30
6. Composition ophtalmique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle 60 à 95 % en poids, en particulier 70 à 90 % en poids, de la dexaméthasone

dans la composition sont sous la forme d'un complexe solide de dexaméthasone et de  $\gamma$ -cyclodextrine.

7. Composition ophtalmique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans  
5 laquelle la quantité de  $\gamma$ -cyclodextrine est de 1 à 25 %, en particulier de 5 à 20 %, plus particulièrement de 10 à 18 %, encore plus particulièrement de 12 à 16 %, en poids de  $\gamma$ -cyclodextrine sur la base du volume de la composition.

8. Composition ophtalmique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans  
10 laquelle la composition comprend :

- 1 à 2 % de dexaméthasone, par exemple 1,5 % de dexaméthasone ;
- 12 à 16 % de  $\gamma$ -cyclodextrine, par exemple 14 % de  $\gamma$ -cyclodextrine ;
- 2,2 à 2,8% d'un polymère, par exemple 2,5 % d'un poloxamère ;
- 0 à 0,2 % d'un agent de stabilisation, par exemple 0,1 % d'édétate de disodium ;
- 15 - 0 à 1 % d'un électrolyte, par exemple 0,57 % de chlorure de sodium ; et
- de l'eau ;

dans laquelle les % sont des % en poids sur la base du volume de la composition.

9. Procédé de préparation d'une composition ophtalmique, comprenant les étapes  
20 suivantes :

- a) la mise en suspension de dexaméthasone dans un milieu acceptable sur le plan ophtalmique pour former une suspension et le chauffage de ladite suspension jusqu'à ce que la dexaméthasone soit sensiblement dissoute dans le milieu acceptable sur le plan ophtalmique ;
- 25 b) la mise en suspension d'une  $\gamma$ -cyclodextrine dans un milieu acceptable sur le plan ophtalmique pour former une suspension et le chauffage de ladite suspension jusqu'à ce que la  $\gamma$ -cyclodextrine soit sensiblement dissoute dans le milieu acceptable sur le plan ophtalmique ;
- c) le mélange des compositions des étapes a) et b) à une température T1 inférieure à  
30 120 °C et le chauffage du mélange à une température T1 inférieure à 120 °C pendant une durée t ; et

d) le refroidissement de la solution résultante jusqu'à une température T2 pour obtenir une composition ophtalmique comprenant un complexe solide de dexaméthasone et de  $\gamma$ -cyclodextrine.

5 10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel la température T1 est de 80 à 110 °C, en particulier de 80 à 105 °C, plus particulièrement de 80 à 100 °C.

11. Procédé selon la revendication 9 ou 10, dans lequel la température T2 est de 10 à 40 °C, en particulier de 15 à 35 °C, plus particulièrement de 20 à 30 °C.

10

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, dans lequel la température T1 est ramenée à la température T2 avec une vitesse de 1 à 25 °C/min, en particulier 2 à 20 °C/min, plus particulièrement 5 à 18 °C/min.

15 13. Composition ophtalmique pouvant être obtenue par le procédé selon l'une quelconque des revendications 9 à 12, dans laquelle la composition ophtalmique comprend

(i) soit moins de 1 %, en particulier moins de 0,8 % en poids d'un quelconque produit qui n'a pas été volontairement introduit dans la composition de la divulgation mais qui  
20 a été généré in situ pendant la préparation de la composition sur la base du poids de la dexaméthasone,

(ii) soit moins de 0,5 %, en particulier moins de 0,3 %, plus particulièrement moins de 0,2 % en poids de dexaméthasone enol aldéhyde sur la base du poids de la dexaméthasone.

25

14. Composition ophtalmique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 et 13, pour une utilisation dans le traitement d'une affection oculaire, en particulier une affection oculaire antérieure ou une affection oculaire postérieure, plus particulièrement une uvéite et un œdème maculaire.

30

15. Composition ophtalmique pour une utilisation selon la revendication 14, dans laquelle la composition est utilisée sous la forme de gouttes pour les yeux.