

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 48919 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/5575; A61K 47/14; A61P 27/06; A61K 9/08; A61K 9/00**
- (43) Date de publication : **26.02.2021**
- 
- (21) N° Dépôt : **48919**
- (22) Date de Dépôt : **10.07.2019**
- (30) Données de Priorité : **12.07.2018 EP 18290082**
- (71) Demandeur(s) : **Nicox S.A., Drakkar 2 - Bât D 2405 route des Dolines - CS 10313 Sophia Antipolis 06560 Valbonne (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **PILOTAZ, Frédéric ; WEINER, Alan L. ; DO, Marina ; SALDO, Julien**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- 
- (54) Titre : **COMPOSITIONS OPHTALMIQUES CONTENANT UN PROSTAMIDE LIBÉRANT DE L'OXYDE NITRIQUE**
- (57) Abrégé : La présente invention propose des compositions ophtalmiques aqueuses sous forme de solution comprenant de l'acide hexanoïque, 6- (nitrooxy) -, (1S, 2E) -3 - [(1R, 2R, 3S, 5R) -2 - [(2Z) -7 - (éthylamino) -7-oxo-2-heptén-1-yl] -3,5-dihydroxycyclopentyl] -1- (2-phényléthyl) -2-propén-1-yl ester et macrogol 15 hydroxystéarate comme seul agent solubilisant , et une méthode pour leur préparation.

3463EURFR/ds

19 185 400.9

**REVENDICATIONS**

5           1. Composition aqueuse ophtalmique sous la forme d'une solution comprenant 0,005 % à 0,18 % p/p d'ester 6-(nitrooxy)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(éthylamino)-7-oxo-2-heptén-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phényléthyl)-2-propén-1-ylique d'acide hexanoïque, 0,5 % p/p à 1,5 % p/p d'hydroxystéarate de macrogol 15.

10

2. Composition aqueuse ophtalmique selon la revendication 1 comprenant 0,005 % à 0,10 % p/p d'ester 6-(nitrooxy)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(éthylamino)-7-oxo-2-heptén-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phényléthyl)-2-propén-1-ylique d'acide hexanoïque, 0,5 % p/p à 1,5 % p/p d'hydroxystéarate de macrogol 15.

15

3. Composition aqueuse ophtalmique selon la revendication 2 comprenant 0,005 % à 0,065 % p/p d'ester 6-(nitrooxy)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(éthylamino)-7-oxo-2-heptén-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phényléthyl)-2-propén-1-ylique d'acide hexanoïque, 0,5 % p/p à 1,5 % p/p d'hydroxystéarate de macrogol 15.

20

4. Composition aqueuse ophtalmique selon la revendication 1 dans laquelle la quantité d'ester 6-(nitrooxy)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(éthylamino)-7-oxo-2-heptén-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phényléthyl)-2-propén-1-ylique d'acide hexanoïque est de 0,021 % p/p, 0,042 % p/p, 0,065 % p/p ou 0,10 % p/p.

25

5. Composition aqueuse ophtalmique selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle l'hydroxystéarate de macrogol 15 est le seul agent solubilisant.

30

6. Composition aqueuse ophtalmique selon l'une quelconque des revendications précédentes qui comprend 0,013 % p/p à 0,02 % p/p de chlorure de benzalkonium, 0,03 % p/p à 0,07 % p/p d'un sel d'édétate.

5 7. Composition aqueuse ophtalmique selon la revendication 6 dans laquelle la quantité de chlorure de benzalkonium est de 0,013 % p/p à 0,02 % p/p et la quantité du sel d'édétate est de 0,05 % p/p.

10 8. Composition aqueuse ophtalmique selon la revendication 7 dans laquelle la quantité de chlorure de benzalkonium est de 0,016 % p/p et la quantité du sel d'édétate est de 0,05 % p/p.

15 9. Composition aqueuse ophtalmique selon l'une quelconque des revendications précédentes ayant un pH compris entre 5,5 et 6,5.

10. Composition aqueuse ophtalmique selon l'une quelconque des revendications précédentes ayant un pH de 6.

20 11. Composition aqueuse ophtalmique selon la revendication 9 ou 10, comprenant au moins un tampon.

25 12. Composition aqueuse ophtalmique selon la revendication 11 dans laquelle le tampon est un mélange d'hydrogénophosphate de sodium heptahydrate et d'acide borique.

13. Composition aqueuse ophtalmique selon la revendication 11 ou 12 comprenant en outre un agent d'ajustement du pH.

30 14. Composition aqueuse ophtalmique selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant en outre un agent de tonicité.

15. Composition aqueuse ophtalmique selon la revendication 14 dans laquelle l'agent de tonicité est le sorbitol ou le glycérol.

5 16. Composition aqueuse ophtalmique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans laquelle la quantité d'hydroxystéarate de macrogol 15 est de 1,0 % p/p et comprenant en outre 0,016 % p/p de chlorure de benzalkonium, 0,05 % p/p de sel disodique d'acide éthylènediaminetétraacétique dihydrate, 2,76 % p/p de sorbitol, 1,33 % p/p d'hydrogénophosphate de sodium heptahydrate, 0,5 % p/p d'acide borique et de l'eau et dans laquelle le pH est de  
10 6.

17. Composition aqueuse ophtalmique selon la revendication 16 dans laquelle la quantité d'ester 6-(nitrooxy)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(éthylamino)-7-oxo-2-heptén-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phényléthyl)-  
15 2-propén-1-ylique d'acide hexanoïque est de 0,021 % p/p, 0,042 % p/p, 0,065 % p/p ou 0,10 % p/p.

18. Composition aqueuse ophtalmique selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 dans laquelle la quantité d'ester 6-(nitrooxy)-(1S,2E)-3-  
20 [(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(éthylamino)-7-oxo-2-heptén-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phényléthyl)-2-propén-1-ylique d'acide hexanoïque est de 0,1 % et la quantité d'hydroxystéarate de macrogol 15 est de 1,5 % p/p et comprenant en outre 0,016 % p/p de chlorure de benzalkonium, 0,05 % p/p de sel disodique d'acide éthylènediaminetétraacétique dihydrate, 0,52 % p/p de  
25 glycérol, 2,33 % p/p d'hydrogénophosphate de sodium heptahydrate, 0,36 % p/p d'acide citrique monohydrate et de l'eau, et dans laquelle le pH est de 6.

19. Composition aqueuse ophtalmique selon l'une quelconque des revendications 16 à 18 comprenant en outre un agent d'ajustement du pH choisi  
30 parmi l'acide chlorhydrique ou l'hydroxyde de sodium.

20. Composition aqueuse ophtalmique selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant en outre un agent d'ajustement de la viscosité.

5 21. Composition aqueuse ophtalmique selon la revendication 2 comprenant de l'hydrogénophosphate de sodium heptahydrate et de l'acide borique et de l'eau, où le pH de la solution ophtalmique est de 6, comprenant en outre un agent de tonicité, où l'hydroxystéarate de macrogol 15 est le seul agent solubilisant.

10

22. Composition aqueuse ophtalmique selon la revendication 21 comprenant un agent d'ajustement du pH.

15

23. Composition aqueuse ophtalmique selon la revendication 20 dans laquelle l'agent d'ajustement de la viscosité est l'hydroxypropylméthylcellulose à une concentration inférieure à 0,5 % p/p.

20

24. Composition aqueuse ophtalmique selon l'une quelconque des revendications 1 à 23 destinée à être utilisée comme médicament.

25. Composition aqueuse ophtalmique selon l'une quelconque des revendications 1 à 23 destinée à être utilisée dans le traitement de l'hypertension oculaire, du glaucome ou pour réduire la pression intraoculaire.

25

26. Procédé de fabrication de la composition aqueuse ophtalmique selon l'une quelconque des revendications 15 à 18, lequel procédé comprend les étapes suivantes :

30

**Etape 1)** Préparation d'une solution concentrée d'ester 6-(nitrooxy)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(éthylamino)-7-oxo-2-heptén-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phényléthyl)-2-propén-1-ylique d'acide hexanoïque qui comprend :

1a) le chauffage d'un mélange d'eau pour injection et d'hydroxystéarate de polyoxyle 15 à 32 °C jusqu'à ce que l'hydroxystéarate de polyoxyle 15 soit fondu ;

5 1b) l'ajout du mélange hydroxystéarate de polyoxyle 15/eau fondu à l'ester 6-(nitrooxy)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(éthylamino)-7-oxo-2-heptén-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phényléthyl)-2-propén-1-ylique d'acide hexanoïque préalablement pesé ;

10 1c) le mélangeage du mélange obtenu jusqu'à la dissolution complète de l'ester 6-(nitrooxy)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(éthylamino)-7-oxo-2-heptén-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phényléthyl)-2-propén-1-ylique d'acide hexanoïque tout en maintenant le mélange à une température de 32 °C ; où les quantités d'hydroxystéarate de polyoxyle 15 et d'ester 6-(nitrooxy)-(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(éthylamino)-7-oxo-2-heptén-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phényléthyl)-2-propén-1-ylique d'acide hexanoïque  
15 correspondent à leurs quantités dans la formulation finale et la quantité d'eau pour injection utilisée à l'Etape 1a) est égale à 1,5 % du poids total de l'eau utilisée dans la préparation ;

**Etape 2)** Préparation d'une solution aqueuse du reste des ingrédients véhicules des produits en ajoutant dans une cuve de fabrication contenant de  
20 l'eau pour injection les excipients dans l'ordre spécifique suivant : édétate disodique dihydrate, le tampon choisi parmi l'acide borique et l'hydrogénophosphate de sodium heptahydrate ou l'acide citrique et l'hydrogénophosphate de sodium heptahydrate, sorbitol ou glycérol et chlorure de benzalkonium, chaque excipient étant complètement dissous avant l'ajout de  
25 l'excipient suivant et la préparation de la solution étant réalisée à une température de 25 °C à 30 °C ;

**Etape 3)** Préparation de la solution ophtalmique en vrac en ajoutant la solution de l'Etape 1 dans la cuve de fabrication contenant la solution aqueuse de l'Etape 2 et de l'eau pour injection jusqu'au poids final visé ;

30 **Etape 4)** Stérilisation de la solution ophtalmique en vrac en filtrant la solution ophtalmique en vrac de l'Etape 3 à travers des filtres de polyéthersulfone (PES) ayant une taille de pore de 0,2 µm.

27. Procédé selon la revendication 26 dans lequel à l'Étape 3) le pH de la solution ophtalmique en vrac est ajusté à un pH de 6,0 avec de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique.

5            28. Procédé selon la revendication 26 ou 27 dans lequel à l'Étape 2) l'agent d'ajustement de la viscosité est ajouté dans la cuve de fabrication contenant l'eau pour injection en tant que premier constituant et, une fois qu'il est complètement dissous, les autres excipients sont ajoutés.

10           29. Procédé selon les revendications 26 à 28 dans lequel la solution ophtalmique en vrac stérilisée de l'Étape 4) est versée dans des contenants primaires ophtalmiques de polyéthylène basse densité (LDPE).