

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 51675 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/00; A61K 47/36**
- (43) Date de publication : **30.09.2024**
-
- (21) N° Dépôt : **51675**
- (22) Date de Dépôt : **23.01.2019**
- (30) Données de Priorité : **25.01.2018 IT 201800001890**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2019/050552 23.01.2019**
- (71) Demandeur(s) : **Fidia Farmaceutici S.p.A., Via Ponte della Fabbrica 3/A 35031 Abano Terme (PD) (IT)**
- (72) Inventeur(s) : **PASTORELLO, Andrea ; BETTELLA, Fabio ; GALESSO, Devis**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :19705572.6
-
- (54) Titre : **COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES POUR LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR POSTOPÉATOIRE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des compositions pharmaceutiques sous forme de gel comprenant une matrice hydrophile constituée d'un dérivé d'acide hyaluronique contenant un anesthésique local amide sous forme de base.

REVENDEICATIONS

1. Compositions pharmaceutiques sous forme de gel pour une utilisation dans le traitement de la douleur postopératoire, comprenant ou constituée d'une matrice hydrophile constituée d'un dérivé d'acide hyaluronique contenant un anesthésique local à fonction amide sous forme base, et contenant
- 5 facultativement des excipients pharmaceutiquement acceptables, dans lesquelles le dérivé d'acide hyaluronique est choisi parmi :
- les dérivés autoréticulés obtenus par estérification interne, ayant un degré d'estérification n'excédant pas 20 %, et préparés à partir d'AH ayant une

10 200 kDa, dans une concentration comprise entre 10 et 40 mg/ml ;

 - les dérivés réticulés obtenus en utilisant des agents de réticulation tels que le BDDE (éther diglycidyle de 1,4-butanediol) ayant un degré de dérivation compris entre 2,5 et 25 % en mole, par rapport au motif répété

15 d'acide hyaluronique, et préparés à partir d'AH ayant une MM moyenne en poids comprise entre 500 et 730 kDa, dans une concentration comprise entre 10 et 40 mg/ml ;

 - les dérivés d'amide obtenus par amidation des groupes carboxyle de l'acide hyaluronique et des groupes amino des amines de la série

20 aliphatique, arylaliphatique, cycloaliphatique, aromatique, cyclique et hétérocyclique, ayant un degré d'amidation compris entre 0,1 et 50 % en mole, et préparés à partir d'AH ayant une MM moyenne en poids comprise entre 500 et 730 kDa, dans une concentration comprise entre 5 et 15 mg/ml ;

et l'anesthésique local à fonction amide est choisi parmi la bupivacaïne,

25 l'étidocaïne et la ropivacaïne dans des concentrations comprises entre 10 et 35 mg/ml.

2. Compositions selon la revendication 1, dans lesquelles l'anesthésique local à fonction amide est la ropivacaïne.

3. Compositions selon la revendication 1, dans lesquelles le dérivé d'acide hyaluronique est choisi parmi les amides de la série hexadécylaliphatique, octadécylaliphatique ou dodécylaliphatique, ayant un degré d'amidation compris
5 entre 0,1 et 50 % en mole.
4. Compositions selon la revendication 3, dans lesquelles le dérivé d'acide hyaluronique est l'hexadécylamide préparé à partir d'un acide hyaluronique ayant une masse moléculaire moyenne en poids comprise entre 500 et 730 kDa, et
10 ayant un degré moyen d'amidation compris entre 0,1 % et 10 % en mole, de préférence entre 1 et 3 % en mole.
5. Compositions selon la revendication 1 ou 2, dans lesquelles le dérivé d'acide hyaluronique est choisi parmi :
- 15 - les dérivés autoréticulés obtenus par estérification interne, ayant un degré d'estérification n'excédant pas 20 %, et préparés à partir d'AH ayant une MM moyenne en poids comprise entre 160 et 230 kDa, de préférence 200 kDa ;
- 20 - les dérivés réticulés obtenus en utilisant des agents de réticulation de type BDDE ayant un degré de dérivation compris entre 2,5 et 25 % en mole, par rapport au motif répété d'acide hyaluronique, et préparés à partir d'AH ayant une MM moyenne en poids comprise entre 500 et 730 kDa.
- 25 6. Compositions selon les revendications 1 à 4, dans lesquelles le dérivé d'acide hyaluronique est l'hexadécylamide préparé à partir d'un acide hyaluronique ayant une masse moléculaire moyenne en poids comprise entre 500 et 730 kDa, et ayant un degré moyen d'amidation compris entre 1 % et 3 % en mole et une concentration comprise entre 5 et 15 mg/ml, de préférence entre
30 7 et 12 mg/ml et encore plus préférentiellement égale à 8 mg/ml, et l'anesthésique local sous forme base est la ropivacaïne à une concentration comprise entre 10 et 35 mg/ml.

7. Compositions selon une ou plusieurs des revendications 1 à 6, capables de libérer l'anesthésique local sous une forme lipophile et base de manière prolongée pendant une durée pouvant atteindre cinq jours.

5

8. Procédé de préparation des compositions selon les revendications 1 à 7, qui comprend :

- la solubilisation de l'anesthésique local sous sa forme salifiée en une portion individuelle ou en plusieurs portions dans un support aqueux, de préférence le PBS ;
- la précipitation de l'anesthésique local sous sa forme base en traitant la solution obtenue lors de l'étape précédente avec une base, de préférence le NaOH, jusqu'à des valeurs de pH comprises entre 6,5 et 8 ;
- l'ajout du dérivé d'acide hyaluronique à la suspension obtenue.

15

9. Systèmes à libération contrôlée comprenant ou constitués d'une matrice constituée d'un dérivé d'acide hyaluronique et d'un anesthésique local à fonction amide sous forme base,

dans lesquels le dérivé d'acide hyaluronique est choisi parmi :

- les dérivés autoréticulés obtenus par estérification interne, ayant un degré d'estérification n'excédant pas 20 %, et préparés à partir d'AH ayant une MM moyenne en poids comprise entre 160 et 230 kDa, de préférence 200 kDa, à une concentration comprise entre 10 et 40 mg/ml ;
- les dérivés réticulés obtenus en utilisant des agents de réticulation tels que le BDDE (éther diglycidyle de 1,4-butanediol) ayant un degré de dérivation compris entre 2,5 et 25 % en mole, par rapport au motif répété d'acide hyaluronique, préparés à partir d'AH ayant une MM moyenne en poids comprise entre 500 et 730 kDa, à une concentration comprise entre 10 et 40 mg/ml ;
- les dérivés d'amide obtenus par amidation des groupes carboxyle de l'acide hyaluronique et des groupes amino des amines de la série aliphatique, arylaliphatique, cycloaliphatique, aromatique, cyclique et

hétérocyclique, ayant un degré d'amidation compris entre 0,1 et 50 % en mole, préparés à partir d'AH ayant une MM moyenne en poids comprise entre 500 et 730 kDa, à une concentration comprise entre 5 et 15 mg/ml ; et dans lesquels l'anesthésique local à fonction amide est choisi parmi la
5 bupivacaïne, l'étidocaïne et la ropivacaïne à une concentration comprise entre 10 et 35 mg/ml.

10. Systèmes à libération contrôlée selon la revendication 9, dans lesquels le dérivé d'acide hyaluronique est choisi parmi :

10 - les dérivés autoréticulés obtenus par estérification interne, ayant un degré d'estérification n'excédant pas 20 %, préparés à partir d'AH ayant une MM moyenne en poids comprise entre 160 et 230 kDa, de préférence 200 kDa ;

- les dérivés réticulés obtenus en utilisant des agents de réticulation tels
15 que le BDDE ayant un degré de dérivation compris entre 2,5 et 25 % en mole, par rapport au motif répété d'acide hyaluronique, préparés à partir d'AH ayant une MM moyenne en poids comprise entre 500 et 730 kDa,
à une concentration comprise entre 10 et 40 mg/ml, de préférence entre 20 et
20 30 mg/ml
et dans lesquels l'anesthésique local sous forme base est la ropivacaïne à une concentration comprise entre 10 et 35 mg/ml.

11. Systèmes à libération contrôlée selon la revendication 9, dans lesquels le
25 dérivé d'acide hyaluronique est l'hexadécylamide préparé à partir d'un acide hyaluronique ayant une masse moléculaire moyenne en poids comprise entre 500 et 730 kDa, et ayant un degré moyen d'amidation compris entre 1 % et 3 % en mole et une concentration comprise entre 5 et 15 mg/ml, de préférence entre 7 et 12 mg/ml et encore plus préférablement de 8 mg/ml, et l'anesthésique local
30 sous forme base est la ropivacaïne à une concentration comprise entre 10 et 35 mg/ml.

12. Systèmes à libération contrôlée selon les revendications 9 à 11 pour une utilisation de la traitement de la douleur postopératoire.