

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 53146 B1**
- (43) Date de publication : **31.01.2022**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/56; A61K 47/02; A61K 47/10; C07J 31/00; A61K 9/14; A61P 27/00; A61K 9/10**
-
- (21) N° Dépôt : **53146**
- (22) Date de Dépôt : **21.07.2020**
- (30) Données de Priorité : **23.07.2019 US 201962877599 P**
- (71) Demandeur(s) : **Nicox Ophthalmics, Inc., 4721 Emperor Blvd. Suite 260 Durham, NC 27703 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **BUKOWSKI, Jean-Michel ; NADKARNI, Akshay ; BOYER, José L. ; DUQUESROIX-CHAKROUN, Brigitte ; NAVRATIL, Tomas**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP20186965.8**
-
- (54) Titre : **PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE SUSPENSIONS AQUEUSES OPHTALMIQUES STÉRILES DE NANOCRISTAUX DE FORME A DE PROPIONATE DE FLUTICASONE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé amélioré de fabrication de nanosuspensions aqueuses ophtalmiques topiques stériles de nanocristaux de forme A de propionate de fluticasone. Les nanosuspensions ophtalmiques topiques stériles sont utiles dans le traitement d'états d'inflammation oculaire tels que la blépharite, la blépharite postérieure, le dysfonctionnement de la glande de Meibomius et la sécheresse oculaire. par administration topique desdites nanosuspensions sur les paupières, les cils et le bord des paupières.

3542EUR/ls

20 186 965.8

REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation de nanosuspensions aqueuses ophtalmiques topiques stériles contenant des nanocristaux de forme A de propionate de fluticasone ayant une taille moyenne de particule de 100 nm à 1 000 nm et une concentration de propionate de fluticasone de 0,001 % p/p à 1 % p/p, ledit procédé comprenant :

- 5 a) la préparation d'un véhicule aqueux 1 contenant : 0,5 % p/p de méthylcellulose 4 000 mPa.s, 1,0 % p/p d'acide borique, 0,1 % p/p d'édétate disodique dihydraté, 0,055 % p/p de chlorure de sodium, 0,01 % p/p de chlorure de benzalkonium, 0,2 % p/p de polysorbate 80, de l'acide chlorhydrique 1N et/ou de l'hydroxyde de sodium 1N pour ajuster le pH à
- 10 7,3 à 7,5 et de l'eau jusqu'à 100 % p/p ;
- b) le mélange d'une quantité de nanocristaux de forme A de propionate de fluticasone ayant une taille moyenne de particule de 100 nm à 1 000 nm avec une quantité de véhicule aqueux 1 pour obtenir une suspension contenant une concentration de propionate de fluticasone de
- 15 2 % p/p ;
- c) l'application d'un mélange à cisaillement élevé et à grande vitesse à la suspension de l'étape b) pendant au moins 10 minutes ;
- d) la préparation d'un véhicule aqueux 2 contenant : 1,8 % p/p de glycérine, 0,5 % p/p de méthylcellulose 4 000 mPa.s, 1,0 % p/p d'acide borique, 0,1 % p/p d'édétate disodique dihydraté, 0,055 % p/p de chlorure de sodium, 0,01 % p/p de chlorure de benzalkonium, 0,2 % p/p de polysorbate 80, de l'acide chlorhydrique 1N et/ou de l'hydroxyde de sodium
- 20 1N pour ajuster le pH à 7,3 à 7,5 et 2 l'eau q.s. à 100 % p/p ;
- e) l'ajout d'une aliquote du véhicule aqueux 2 à la suspension de
- 25 l'étape c) pour obtenir une concentration de propionate de fluticasone d'environ 1 % p/p ;

- f) l'application d'un mélange à cisaillement élevé et à grande vitesse à la suspension de l'étape e) jusqu'à obtenir la taille moyenne de particule ciblée ;
- g) la stérilisation de la nanosuspension de l'étape f) par autoclavage ;
- 5 h) la préparation d'un véhicule aqueux 3 contenant : 0,9 % p/p de glycérine, 0,5 % p/p de méthylcellulose 4 000 mPa.s, 1,0 % p/p d'acide borique, 0,1 % p/p d'édétate disodique dihydraté, 0,055 % p/p de chlorure de sodium, 0,01 % p/p de chlorure de benzalkonium, 0,2 % p/p de polysorbate 80, de l'acide chlorhydrique 1N et/ou de l'hydroxyde de sodium
- 10 (1N) pour ajuster le pH à 7,3 à 7,5 et de l'eau jusqu'à 100 % p/p ; et la stérilisation du véhicule aqueux 3 par filtration ;
- i) l'ajout de manière aseptique d'une aliquote du véhicule aqueux stérile 3 à la nanosuspension stérilisée de l'étape g) pour préparer une nanosuspension aqueuse ophtalmique topique stérile contenant la
- 15 concentration ciblée de nanocristaux de forme A de propionate de fluticasone ;

dans lequel les nanocristaux de forme A de propionate de fluticasone ont un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre desdits nanocristaux comprenant des pics à environ 7,8, 15,7, 20,8, 23,7, 24,5 et 32,5 degrés 2θ ,

20 comprenant en outre des pics à environ 9,9, 13,0, 14,6, 16,0, 16,9, 18,1 et 34,3 degrés 2θ , et dans lequel les nanocristaux sont des nanoplaques ayant l'axe cristallographique [001] sensiblement perpendiculaire aux surfaces qui définissent l'épaisseur des nanoplaques.

25 2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel la concentration de propionate de fluticasone dans les nanosuspensions aqueuses ophtalmiques topiques stériles finales est de 0,001 % à 0,5 % p/p.

30 3. Procédé selon la revendication 1, dans lequel la concentration de propionate de fluticasone dans les nanosuspensions aqueuses ophtalmiques topiques stériles finales est de 0,5 % p/p, 0,25 % p/p, 0,2 % p/p, 0,1 % p/p, 0,05 % p/p, 0,03 % p/p, 0,01 % p/p ou 0,005 % p/p.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le mélange à cisaillement élevé et à grande vitesse des étapes c) et f) est effectué à 6 000 tr/min.
- 5
5. Procédé selon la revendication 4, dans lequel à l'étape f) le mélange à cisaillement élevé et à grande vitesse est appliqué pendant au moins 10 minutes.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel les
- 10 véhicules aqueux 1 et 2 sont filtrés à travers un filtre de 0,2 µm avant leur utilisation.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel la stérilisation de l'étape g) est effectuée par autoclavage de la nanosuspension de
- 15 l'étape f) à environ 122 °C pendant environ 40 minutes.
8. Procédé de préparation de nanosuspensions aqueuses ophtalmiques topiques stériles contenant des nanocristaux de forme A de propionate de fluticasone ayant une taille moyenne de particule de 100 nm à 1 000 nm et une
- 20 concentration de propionate de fluticasone de 0,001 % p/p à 1 % p/p, ledit procédé comprenant :
- a-1) la stérilisation de nanocristaux de forme A de propionate de fluticasone ayant une taille moyenne de particule de 100 nm à 1 000 nm ;
- b-1) la préparation d'un véhicule aqueux 1 contenant : 0,5 % p/p de méthylcellulose 4 000 mPa.s, 1,0 % p/p d'acide borique, 0,1 % p/p
- 25 d'édétate disodique dihydraté, 0,055 % p/p de chlorure de sodium, 0,01 % p/p de chlorure de benzalkonium, 0,2 % p/p de polysorbate 80, de l'acide chlorhydrique 1N et/ou de l'hydroxyde de sodium 1N pour ajuster le pH à 7,3 à 7,5 et de l'eau q.s. à 100 % p/p ; et la stérilisation dudit véhicule
- 30 aqueux 1 par filtration ;
- c-1) le mélange aseptique d'une quantité de nanocristaux de propionate de fluticasone de forme A stérilisés avec une quantité du véhicule aqueux

- stérilisé 1 pour obtenir une suspension contenant une concentration de propionate de fluticasone de 2 % p/p ;
- d-1) l'application d'un mélange à cisaillement élevé et à grande vitesse à la suspension de l'étape c-1) pendant au moins 10 minutes ;
- 5 e-1) la préparation d'un véhicule aqueux 2 contenant : 1,8 % p/p de glycérine, 0,5 % p/p de méthylcellulose 4 000 mPa.s, 1,0 % p/p d'acide borique, 0,1 % p/p d'édétate disodique dihydraté, 0,055 % p/p de chlorure de sodium, 0,01 % p/p de chlorure de benzalkonium, 0,2 % p/p de polysorbate 80, de l'acide chlorhydrique 1N/hydroxyde de sodium 1N pour
- 10 ajuster le pH à 7,3 à 7,5 et de l'eau q.s. à 100 % p/p ; et la stérilisation dudit véhicule aqueux 2 par filtration ;
- f-1) l'ajout de manière aseptique d'une aliquote du véhicule aqueux stérilisé 2 à la suspension de l'étape d-1) pour obtenir une concentration de propionate de fluticasone d'environ 1 % p/p ;
- 15 g-1) l'application d'un mélange à cisaillement élevé et à grande vitesse à la suspension de l'étape f-1) jusqu'à obtenir la taille moyenne de particule ciblée ;
- h-1) la préparation d'un véhicule aqueux 3 contenant : 0,9 % p/p de glycérine, 0,5 % p/p de méthylcellulose 4 000 mPa.s, 1,0 % p/p d'acide borique, 0,1 % p/p d'édétate disodique dihydraté, 0,055 % p/p de chlorure de sodium, 0,01 % p/p de chlorure de benzalkonium, 0,2 % p/p de polysorbate 80, de l'acide chlorhydrique 1N et/ou de l'hydroxyde de sodium
- 20 1N pour ajuster le pH à 7,3 à 7,5 et de l'eau à 100 % p/p ; et la stérilisation dudit véhicule aqueux 3 par filtration ;
- 25 i-1) l'ajout de manière aseptique d'une aliquote du véhicule aqueux stérilisé 3 à la nanosuspension de l'étape g-1) pour préparer une nanosuspension aqueuse ophtalmique topique stérile contenant la concentration finale de nanocristaux de propionate de fluticasone de forme A ;
- 30 dans lequel les nanocristaux de forme A de propionate de fluticasone ont un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre comprenant des pics à environ 7,8, 15,7, 20,8, 23,7, 24,5 et 32,5 degrés 2 θ , comprenant en outre des pics à

environ 9,9, 13,0, 14,6, 16,0, 16,9, 18,1 et 34,3 degrés 2 θ , et dans lequel les nanocristaux sont des nanoplaques ayant l'axe cristallographique [001] sensiblement perpendiculaire aux surfaces qui définissent l'épaisseur des nanoplaques.

5

9. Procédé selon la revendication 8, dans lequel la concentration de propionate de fluticasone dans les nanosuspensions aqueuses ophtalmiques topiques stériles finales est de 0,001 % à 0,5 % p/p

10 10. Procédé selon la revendication 8, dans lequel la concentration de propionate de fluticasone dans les nanosuspensions aqueuses ophtalmiques topiques stériles finales est de 0,5 % p/p, 0,25 % p/p, 0,2 % p/p, 0,1 % p/p, 0,05 % p/p, 0,03 % p/p, 0,01 % p/p ou 0,005 % p/p.

15 11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, dans lequel à l'étape a-1) les nanocristaux de forme A de propionate de fluticasone sont stérilisés par autoclavage d'une suspension de nanocristaux de forme A de propionate de fluticasone dans de l'eau pour injection ayant une concentration de propionate de fluticasone comprise entre 2 % et 20 % p/p.

20

12. Procédé selon la revendication 11, dans lequel la suspension de nanocristaux de forme A de propionate de fluticasone dans de l'eau est autoclavée à environ 122 °C pendant environ 30 minutes.

25 13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 8 à 12, dans lequel à l'étape d-1) et à l'étape g-1) le mélange à cisaillement élevé et à grande vitesse est effectué à 6 000 tr/min.

30 14. Procédé selon la revendication 13, dans lequel à l'étape g-1) le mélange à cisaillement élevé et à grande vitesse est appliqué pendant au moins 10 minutes.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, dans lequel les nanocristaux de propionate de fluticasone de forme A sont préparés selon les étapes suivantes :

- 5 1) la préparation d'une solution de phase I comprenant 0,45 % p/p de polymorphe 1 de propionate de fluticasone, 23,2 % p/p de polyéthylène glycol 400 (PEG 400), 68,8 % p/p de polypropylène glycol 400 (PPG 400), 7,6 % p/p de polysorbate 80 (Tween 80) ; et la filtration de la solution de phase I à travers un filtre de 0,8/0,2 µm de polyéthersulfone (PES) ;
- 10 2) la préparation d'une solution de phase II comprenant 0,01 % p/p de chlorure de benzalkonium, 0,40 % (p/p) de méthyl cellulose 15 mPa.s, 0,1 % p/p de stéarate de polyéthylène glycol 40 (stéarate de PEG-40), du tampon citrate à pH 3,4 à 3,8 et de l'eau q.s. à 100 % p/p ; et la filtration de la solution de phase II à travers un filtre de 0,8/0,2 µm de polyéthersulfone (PES) ;
- 15 3) le refroidissement des solutions de phase I et de phase II filtrées à une température de 0 à 4 °C ;
- 4) le mélange des solutions de phase I et de phase II dans un réacteur équipé d'un transducteur ultrasonore (transducteur ultrasonore QSonica Q2000) pour obtenir une suspension de phase III de nanocristaux, dans
20 lequel :
 - la solution de phase I et la solution de phase II sont pompées en continu dans le réacteur à des débits respectivement, de 600 ml/min (solution de phase I) et de 2 400 ml/min (solution de phase II) pour obtenir une suspension de phase III ;
 - 25 - le rapport des volumes de la phase I et de la phase II est de 1:4 ;
 - la sonication est appliquée pendant le mélange avec une puissance de sortie de 60 % ;
 - la température moyenne de la suspension de phase III est d'environ 11 °C ; et
- 30 5) le mélange à faible cisaillement de la suspension de phase III de l'étape 4) à une vitesse suffisante pour créer un tourbillon, à température ambiante pendant un minimum de 30 minutes en l'absence de sonication ;

- 6) le recuit de la suspension de phase III à 40 °C sur une période de temps non inférieure à 16 heures ;
- 7) la préparation d'une solution tampon comprenant 0,2 % p/p de stéarate de polyéthylène glycol 40 (stéarate de PEG-40), 0,2 % p/p de polysorbate 80 (Tween 80), 0,001 % p/p de chlorure de benzalkonium, 0,05 % p/p de phosphate de sodium monobasique monohydraté, 0,02 % p/p de phosphate de sodium dibasique dihydraté et de l'eau q.s. à 100 % p/p, ayant un pH de $6,3 \pm 0,2$; et la filtration de la solution tampon à travers un filtre de 0,8/0,2 μm de polyéthersulfone (PES) ;
- 8) la dilution de la suspension de phase III de l'étape 6) avec la solution tampon filtrée, dans laquelle le rapport de volumes de la solution tampon et de la phase III est de 1:1 ;
- 9) la centrifugation de la suspension de phase III diluée pour récupérer les nanocristaux de propionate de fluticasone de forme A et le lavage des nanocristaux récupérés ;
- 10) le lavage des nanocristaux collectés avec de l'eau pour injection.
16. Nanosuspension aqueuse ophtalmique pouvant être administrée par voie topique sur les paupières, les cils ou le bord de la paupière consistant en :
- (a) 0,001 % à 1 % p/p de nanocristaux de forme A de propionate de fluticasone ;
- (b) 0,50 % p/p de méthylcellulose 4 000 mPa.s ;
- (c) 0,2 % p/p de polysorbate 80 ;
- (d) 0,10 % p/p d'édétate disodique dihydraté ;
- (e) 1,0 % p/p d'acide borique ;
- (f) 0,9 % p/p de glycérine ;
- (g) 0,01 % p/p de chlorure de benzalkonium ;
- (h) 0,055 % p/p de chlorure de sodium ;
- (i) de l'acide chlorhydrique 1N et/ou de l'hydroxyde de sodium 1N en tant qu'agents d'ajustement en une quantité suffisante jusqu'à un pH de 7,3 à 7,5 ; et
- (j) de l'eau q.s. à 100 % p/p,

dans laquelle lesdits nanocristaux de forme A de propionate de fluticasone ont une taille moyenne de particule de 100 nm à 1 000 nm et un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre comprenant des pics à environ 7,8, 15,7, 20,8, 23,7, 24,5 et 32,5 degrés 2θ , comprenant en outre des pics à environ 9,9, 13,0, 14,6, 16,0, 16,9, 18,1 et 34,3 degrés 2θ , et dans laquelle les nanocristaux sont des nanoplaques ayant l'axe cristallographique [001] sensiblement perpendiculaire aux surfaces qui définissent l'épaisseur des nanoplaques.

17. Nanosuspension aqueuse ophtalmique selon la revendication 16, dans laquelle la concentration de propionate de fluticasone est de 0,001 % à 0,5 % p/p.

18. Nanosuspension aqueuse ophtalmique selon la revendication 16, dans laquelle la concentration de propionate de fluticasone est de 0,5 % p/p, 0,25 % p/p, 0,2 % p/p, 0,1 % p/p, 0,05 % p/p, 0,03 % p/p, 0,01 % p/p ou 0,005 % p/p.

19. Nanosuspension aqueuse ophtalmique selon la revendication 16, dans laquelle la concentration de propionate de fluticasone est de 0,2 % p/p ou de 0,1 % p/p ou de 0,05 % p/p.

20. Nanosuspension aqueuse ophtalmique selon l'une quelconque des revendications 16 à 19, pour une utilisation dans une méthode de traitement de la blépharite, de la blépharite postérieure, d'un dysfonctionnement des glandes de Meibomius ou de la maladie de l'œil sec, dans laquelle la méthode comprend l'application topique sur les paupières, les cils ou le bord des paupières d'une quantité efficace de la nanosuspension aqueuse ophtalmique.

21. Nanosuspension aqueuse ophtalmique selon l'une quelconque des revendications 16 à 19, pour une utilisation dans une méthode de réduction des symptômes et/ou des signes cliniques associés à la blépharite, à la blépharite postérieure, au dysfonctionnement des glandes de Meibomius ou à la maladie de l'œil sec, dans laquelle la méthode comprend l'application topique sur les

paupières, les cils ou le bord des paupières d'une quantité efficace de la nanosuspension aqueuse ophtalmique.

22. Nanosuspension aqueuse ophtalmique selon la revendication 16 pour une utilisation dans une méthode selon la revendication 20 ou 21, dans laquelle la nanosuspension aqueuse ophtalmique consiste en :

- (a) 0,1 % p/p de nanocristaux de forme A de propionate de fluticasone ;
- (b) 0,50 % p/p de méthylcellulose 4 000 mPa.s ;
- (c) 0,2 % p/p de polysorbate 80 ;
- 10 (d) 0,10 % p/p d'édétate disodique dihydraté ;
- (e) 1,0 % p/p d'acide borique ;
- (f) 0,9 % p/p de glycérine ;
- (g) 0,01 % p/p de chlorure de benzalkonium ;
- (h) 0,055 % p/p de chlorure de sodium ;
- 15 (i) de l'acide chlorhydrique 1N et/ou de l'hydroxyde de sodium 1N en tant qu'agents d'ajustement en une quantité suffisante jusqu'à un pH de 7,3 à 7,5 ; et (j) de l'eau q.s. à 100 % p/p,

dans laquelle lesdits nanocristaux de forme A de propionate de fluticasone ont une taille moyenne de particule de 100 nm à 1 000 nm et un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre comprenant des pics à environ 7,8, 15,7, 20,8, 23,7, 24,5 et 32,5 degrés 2θ , comprenant en outre des pics à environ 9,9, 13,0, 14,6, 16,0, 16,9, 18,1 et 34,3 degrés 2θ , et dans laquelle les nanocristaux sont des nanoplaques ayant l'axe cristallographique [001] sensiblement perpendiculaire aux surfaces qui définissent l'épaisseur des nanoplaques.

25

23. Nanosuspension aqueuse ophtalmique pour une utilisation dans une méthode selon l'une quelconque des revendications 20 à 22, dans laquelle la méthode comprend l'application topique sur les paupières, les cils ou le bord des paupières de la nanosuspension aqueuse ophtalmique au moins une fois par jour pendant au moins deux semaines.

30