

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑳ Date de dépôt : 23.05.00.

㉑ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 30.11.01 Bulletin 01/48.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *LABORATOIRE CHAUVIN SA*
Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : *MASSON VIRGINIE, DOUCINE*
CHRISTINE, SECHOY ODILE et PAGES BERNARD.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : *CABINET LAVOIX.*

⑤④ SOLUTION OPHTALMIQUE A BASE D'ACETAZOLAMIDE DESTINEE AU TRAITEMENT DU GLAUCOME.

⑤⑦ Cette invention concerne une solution ophtalmique à
base d'acétazolamide solubilisé en milieu aqueux en pré-
sence d'une cyclodextrine et d'un polymère hydrosoluble
stabilisant, qui comprend en outre un polymère choisi parmi
une hydroxyéthylcellulose et une méthylcellulose.



La présente invention concerne des collyres destinés au traitement du glaucome. Elle concerne plus spécialement un collyre à base d'acétazolamide.

5 L'acétazolamide est un inhibiteur d'anhydrase carbonique qui a été utilisé par voie orale dans le traitement du glaucome. Il s'agit toutefois d'un produit très peu soluble dans l'eau.

Dans EP-A-0 579 435, on a déjà proposé de préparer un collyre à base d'acétazolamide par complexation de l'acétazolamide par l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine en présence d'un polymère hydrosoluble tel que l'hydroxypropyl méthylcellulose.

10 Les collyres à base d'hydroxypropyl- β -cyclodextrine et d'hydroxypropyl méthylcellulose n'ont pas toutefois des durées d'action suffisantes.

La présente invention vise à fournir des collyres à base d'acétazolamide à durée d'action prolongée.

15 La présente invention a ainsi pour objet une solution ophtalmique à base d'acétazolamide solubilisé en milieu aqueux en présence d'une cyclodextrine et d'un polymère hydrosoluble stabilisant, qui comprend en outre un polymère choisi parmi une hydroxyéthylcellulose et une méthylcellulose.

20 La cyclodextrine qui est utilisée dans la présente invention peut être l'une des cyclodextrines connues comme solubilisant et/ou complexant. On préfère tout particulièrement comme cyclodextrine l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine. La cyclodextrine est utilisée de préférence dans un rapport pondéral par rapport à l'acétazolamide de 18/1.

25 La concentration en acétazolamide peut varier en général de 0,1 à 1,2 % en poids. Au delà, les concentrations requises en cyclodextrine ne sont pas compatibles avec l'usage ophtalmique. On préfère des concentrations en acétazolamide de 0,2 à 1 % en poids.

30 Le polymère hydrosoluble stabilisant qui, associé à la cyclodextrine, permet le maintien de la solubilité de l'acétazolamide notamment à son pH optimum de stabilité, peut être choisi parmi différents polymères. A ce propos, on pourra se référer à EP-A-0 579 435.

Toutefois, on préfère comme polymère stabilisant un alcool polyvinylique à des concentrations de 0,01 à 0,1 % en poids. Au delà de 0,1 % en poids d'alcool polyvinylique, l'effet de stabilisation diminue.

5 Le polymère choisi parmi une hydroxyéthylcellulose et une méthylcellulose, est utilisé pour prolonger le temps de rétention du principe actif à la surface de l'œil.

L'hydroxyéthylcellulose qui est utilisée dans la présente invention a avantageusement une masse moléculaire de 250 à 2 500 000 Da.

10 La méthylcellulose qui est utilisée dans la présente invention a avantageusement une masse moléculaire de 10 000 à 220 000 Da.

Les concentrations en polymère de type hydroxyéthylcellulose et méthylcellulose peuvent varier de 0,1 à 0,5 % en poids. Une concentration de 0,2 à 0,3 % est préférée.

15 En pratique, on peut effectuer la solubilisation de l'acétazolamide en milieu basique, milieu dans lequel l'acétazolamide est suffisamment soluble, puis acidifier. En général, on peut utiliser un pH d'environ 8 à 9. Pour obtenir un tel pH, on peut utiliser la soude, la triéthanolamine, l'arginine ou la lysine. On préfère tout particulièrement l'arginine.

20 L'acidification ultérieure avec un acide tel que HCl a pour but d'amener la composition à un pH où l'acétazolamide est stable. En pratique, le pH peut être de 3 à 5 et est de préférence de 4.

25 Les collyres selon l'invention peuvent contenir d'autres principes actifs associés à l'acétazolamide et notamment d'autres principes actifs utilisés dans le traitement du glaucome et notamment des β -bloquants tels que le cartéolol et le timolol.

30 La présente invention a également pour objet un procédé pour augmenter le temps d'action d'une solution ophtalmique à base d'acétazolamide solubilisé en présence d'une cyclodextrine et d'un polymère hydrosoluble stabilisant, qui consiste à ajouter un polymère choisi parmi une hydroxyéthylcellulose et une méthylcellulose.

On donnera ci-après des exemples de compositions selon l'invention.

Exemples 1 à 3 :

5 On prépare les collyres ayant la composition suivante :

Exemples	1	2	3
Acétazolamide	1%	0,5 %	0,2 %
HP β CD	18 %	9 %	3,6 %
Mowiol 4-88 *	0,1%	0,1 %	0,1 %
HEC **	0,25 %	0,35 %	0,4 %
Arginine	1,42 %	1,42 %	1,42 %
NaCl	-	0,28 %	0,49 %
HCl	qs pH4	qs pH4	qs pH4

*alcool polyvinylique de masse moléculaire : 26 000 Da

** hydroxyéthylcellulose de masse moléculaire : 700 000 Da

10

Ces collyres sont préparés comme suit :

Dans 58 g d'eau purifiée, on dissout successivement sous agitation le Mowiol, la cyclodextrine, l'arginine, puis dans cette solution homogène, l'acétazolamide.

15

Après homogénéisation, le pH est ajusté à 4 avec HCl.

L'hydroxy éthylcellulose est incorporée à la solution précédente sous forme d'une solution concentrée et le poids final est ajusté, si nécessaire, à 100 g avec de l'eau purifiée.

20

La viscosité des compositions a été mesurée avec un appareil HAAKE VT 500.

Conditions opératoires :

- mobile : NV01

- température : 25°C

- vitesse de cisaillement : 179,6 min⁻¹

25

- temps de cisaillement : 45 secondes.

On a par ailleurs déterminé l'inhibition de l'hypertension oculaire selon le protocole suivant :

Les expériences ont été réalisées sur des lapins pigmentés Fauve de Bourgogne (statut sanitaire conventionnel) d'un poids moyen de 3 kg, provenant de l'Elevage Scientifique des Dombes, France, (01400 Chatillon-Chalaronne). Les animaux ont été acclimatés pendant cinq jours minimum dans l'animalerie avant le début des expériences (température : $19 \pm 2^\circ\text{C}$; humidité relative : $55 \pm 10\%$; éclairage : 12 heures d'éclairage artificiel - 12 heures de nuit).

Induction de l'hypertension oculaire :

Les animaux étant à jeun depuis la veille, l'hypertension oculaire a été induite chez le lapin vigile par administration orogastrique en moins de une minute de 70 ml/kg d'eau à 37°C (200 ml maximum). L'évolution de la TIO est parallèle dans les deux yeux d'un même animal et caractérisée par un pic d'hypertension observé entre 10 et 40 minutes après la surcharge aqueuse.

Traitements :

Les formulations ont été administrées par instillation unique de 25 μl dans un seul œil six heures avant l'induction de l'hypertension oculaire, l'œil contralatéral ne recevant aucun traitement. Deux à trois expériences ont été réalisées pour obtenir au minimum trois ou quatre résultats pour chaque formulation.

Mesure des tensions intra-oculaires :

Les animaux ont été pesés puis placés en boîte à contention au minimum une heure avant la mesure des TIO initiales et maintenus dans les mêmes conditions pendant toute la durée de l'expérience. Pour augmenter la précision des valeurs obtenues, au moins trois mesures individuelles successives de TIO ont été effectuées à chaque temps, dans les deux yeux de chaque animal.

Les tensions intra-oculaires ont été mesurées juste avant le gavage orogastrique. Après la surcharge aqueuse, les TIO ont été mesurées toutes les 10 minutes pendant au moins 40 minutes, les dernières mesures

étant effectuées au minimum 10 minutes après l'obtention du pic d'hypertension.

Analyse des résultats :

5 Les valeurs de TIO sont exprimées en millimètres de mercure (mm Hg) et représentent les moyennes des mesures individuelles réalisées pour chaque lapin, chaque œil et chaque temps.

Pour chaque animal, l'hypertension maximale a été calculée dans les deux yeux par rapport aux valeurs de TIO initiales.

10 L'inhibition de l'hypertension a ensuite été calculée pour chaque animal suivant la formule :

$$\frac{\Delta T1 - \Delta T2}{\Delta T1} (\%)$$

avec $\Delta T1 = (\text{TIO maximale} - \text{TIO initiale}) / \text{œil témoin}$

15 $\Delta T2 = (\text{TIO maximale} - \text{TIO initiale}) / \text{œil traité.}$

Enfin, pour chaque formulation, la moyenne et l'écart-type des pourcentages d'inhibition de l'hypertension ont été calculés à partir des résultats individuels obtenus pour au moins trois lapins.

20

Les résultats sont donnés dans le tableau suivant pour différentes concentrations en HEC avec 1 % d'acétazolamide.

Formules	Viscosité (mPa.s)	% inhibition (t=6 heures)
sans HEC	non mesurable	0,3 ± 4,3
HEC 0,25 %	13,1	10,1 ± 1,6 S
HEC 0,5 %	28,5	11,0 ± 2,8 S

25 S = différence significative par comparaison avec la formule sans HEC (test de Student).

L'addition de HEC 0,25 % permet de prolonger la durée d'action par rapport à une formule non viscosifiée (10,1 % à comparer à 0,3 %). Toutefois, une augmentation supplémentaire de la viscosité ne permet pas d'améliorer cet effet (11 % à comparer à 10,1 %).

5

On donnera ci-après des résultats avec d'autres polymères.

Polymères	Viscosité (mPa.s)	% inhibition (t=6 heures)
HEC ⁽¹⁾ 0,25 %	13,1	10,1 ± 1,6
MC ⁽²⁾ 0,25 %	12,4	11,6 ± 5,1
HPMC ⁽⁶⁾ 0,2 %*	10,8	- 1,7 ± 2,4
CMC ⁽⁷⁾ , Na 0,3 %	12,2	- 4,9 ± 5,5

⁽¹⁾ hydroxyéthylcellulose : M = 700 000 Da

10

⁽²⁾ méthylcellulose : M = 86 000 Da

⁽³⁾ hydroxypropylméthylcellulose : M = 88 700 Da

⁽⁴⁾ carboxyméthylcellulose : M = 150 000 Da

15

Ces résultats montrent que pour des viscosités comparables, la nature du polymère est déterminante sur l'inhibition de l'hypertension oculaire au bout de six heures et que seuls les polymères choisis dans le cadre de l'invention permettent d'obtenir un effet prolongé.

20

On donnera ci-après des exemples avec deux principes actifs associés à l'acétazolamide :

- Acétazolamide 1 % - cartéolol 2 %

Acétazolamide : 1 %

Cartéolol : 2 %

25

HPβCD : 18 %

PVA (Mowiol 4-88) : 0,1 %

HEC (M=700 000 Da) : 0,25 %

Arginine : 1,42 %

HCl : qs pH4

30

Eau : qs 100 g

- Acétazolamide 1 % - timolol 0,5 %

Acétazolamide	: 1 %
Timolol maléate	: 0,683 %
HP β CD	: 18 %
PVA (Mowiol 4-88)	: 0,1 %
HEC (M=700 000 Da)	: 0,25 %
Arginine	: 1,42 %
HCl	: qs pH4
Eau	: qs 100 g

5

10

L'activité antihypertensive de ces deux formules a été mesurée par comparaison avec la solution du β -bloquant correspondant (cf tableau ci-dessous).

15

Dans les deux cas, l'association acétazolamide/ β -bloquant présente une activité globale supérieure à celle obtenue avec le β -bloquant seul, en particulier en augmentant la durée d'action.

Formulation	Inhibition de l'hypertension (%) (temps 6 heures)
Cartéolol 2%	4,6 \pm -3,0
Acétazolamide 1% Cartéolol 2%	9,8 \pm -5,2 S
Timolol 0,5%	7,8 \pm 3,0
Acétazolamide 1% Timolol 0,5%	11,7 \pm -4,0 S

S = différence significative entre l'association acétazolamide/ β -bloquant et le β -bloquant seul (test de Student).

20

REVENDEICATIONS

- 5 1. Solution ophtalmique à base d'acétazolamide solubilisé en milieu aqueux en présence d'une cyclodextrine et d'un polymère hydrosoluble stabilisant, qui comprend en outre un polymère choisi parmi une hydroxyéthylcellulose et une méthylcellulose.
- 10 2. Solution ophtalmique selon la revendication 1, dans lequel la cyclodextrine est l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine.
3. Solution ophtalmique selon la revendication 1 ou la revendication 2, qui comprend de 0,2 à 1 % en poids d'acétazolamide.
- 15 4. Solution ophtalmique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le polymère hydrosoluble stabilisant est un alcool polyvinylique.
- 20 5. Solution ophtalmique selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui contient de l'arginine.
- 25 6. Solution ophtalmique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le polymère choisi parmi une hydroxyéthylcellulose et une méthylcellulose est présent à une concentration de 0,2 à 0,3 % en poids.
7. Solution ophtalmique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le pH est de 4.
- 30 8. Solution ophtalmique selon l'une quelconque des revendications précédentes qui comprend en outre un β -bloquant.
- 35 9. Solution ophtalmique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le β -bloquant est choisi parmi le cartéolol et le timolol.
10. Procédé pour augmenter le temps d'action d'une solution ophtalmique à base d'acétazolamide solubilisé en milieu aqueux en présence

d'une cyclodextrine et d'un polymère hydrosoluble stabilisant, qui consiste à ajouter un polymère choisi parmi une hydroxyéthylcellulose et une méthylcellulose.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement national

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

FA 586827
FR 0006578

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	<p>DATABASE CHEMABS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; LOFTSSON, T. ET AL: "Topically effective acetazolamide eye-drop solution in man" retrieved from STN Database accession no. 126:108837 XP002160299 * abrégé * & PHARM. SCI. (1996), 2(6), 277-279 ,</p>	1-10	A61K31/433 A61K47/38 A61K47/40 A61P27/06 A61K9/08
A	<p>--- DATABASE CHEMABS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; LOFTSSON, T. ET AL: "Effects of cyclodextrins and polymers on topical drug delivery to the eye - evaluations in humans" retrieved from STN Database accession no. 125:177303 XP002160300 * abrégé * & PROC. INT. SYMP. CONTROLLED RELEASE BIOACT. MATER. (1996), 23RD, 453-454 ,</p>	1-10	<p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)</p> <p>A61K</p>
D,X	<p>--- EP 0 579 435 A (LOFTSSON THORSTEINN) 19 janvier 1994 (1994-01-19)</p>	1	
Y	<p>* revendications 1,12-16,18,22-24 * -----</p>	1-10	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
14 février 2001		Berte, M	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

2

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)