

**WO 2016/185000 A1**

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle**  
Bureau international



**(43) Date de la publication internationale**  
**24 novembre 2016 (24.11.2016)**

**WIPO | PCT**

**(10) Numéro de publication internationale**

**WO 2016/185000 A1**

**(51) Classification internationale des brevets :**  
*A61K 31/385 (2006.01)      A61K 31/728 (2006.01)*  
*A61K 9/00 (2006.01)      A61P 27/02 (2006.01)*  
*A61K 31/715 (2006.01)*

**(81) États désignés** (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

**(21) Numéro de la demande internationale :**  
PCT/EP2016/061362

**(22) Date de dépôt international :**  
20 mai 2016 (20.05.2016)

**(25) Langue de dépôt :** français

**(26) Langue de publication :** français

**(30) Données relatives à la priorité :**  
1554590      21 mai 2015 (21.05.2015)      FR  
1652042      11 mars 2016 (11.03.2016)      FR

**(71) Déposant :** OPHTALMIS MONACO [MC/MC]; 16 Avenue De La Costa La Scala, 5 Etg - N° 1.198, 98000 Monaco (MC).

**(72) Inventeurs :** CLARET, Martine; Chemin du Bochet, 9, 1025 Saint Sulpice (CH). CLARET, Claude; Chemin du Bochet, 9, 1025 Saint Sulpice (CH). CHATARD-BAPTISTE, Caroline; 36 avenue de Saint Barthélémy, 06100 Nice (FR).

**(74) Mandataire :** TETAZ, Franck; 9 rue Paul Chevrel, 69370 Saint Didier au Mont d'Or (FR).

**(84) États désignés** (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée :**

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

**(54) Title :** OPHTHALMIC COMPOSITION COMPRISING LIPOIC ACID AND A MUCOMIMETIC POLYMER

**(54) Titre :** COMPOSITION OPHTALMIQUE COMPRENANT DE L'ACIDE LIPOIQUE ET UN POLYMERÉ MUCO-MIMÉTIQUE

**(57) Abstract :** The present invention relates to an ophthalmic composition in the form of an oil-in-water emulsion comprising a mucomimetic polymer and lipoic acid as emulsion stabilizer. It also relates to a process for stabilizing emulsions with lipoic acid and to the use of this acid for stabilizing the oil-in-water emulsions comprising a mucomimetic polymer.

**(57) Abrégé :** La présente invention concerne une composition ophtalmique sous forme d'une émulsion huile dans eau comprenant un polymère muco-mimétique et de l'acide lipoïque comme stabilisant de l'émulsion. Elle concerne aussi un procédé de stabilisation des émulsions avec de l'acide lipoïque et l'utilisation de cet acide pour stabiliser les émulsions huile dans eau comprenant un polymère muco-mimétique.

## **COMPOSITION OPHTALMIQUE COMPRENANT DE L'ACIDE LIPOIQUE ET UN POLYMÈRE MUCO-MIMÉTIQUE**

### **5 DOMAINE DE L'INVENTION**

La présente invention concerne une composition ophtalmique sous forme d'une émulsion huile dans eau comprenant un polymère muco-mimétique et de l'acide lipoïque comme stabilisant de l'émulsion. Elle concerne aussi un procédé de stabilisation des émulsions avec de l'acide lipoïque et l'utilisation de cet acide pour stabiliser les émulsions  
10 huile dans eau comprenant un polymère muco-mimétique

### **ETAT DE LA TECHNIQUE**

On connaît des émulsions comprenant des polymères mucomimétiques, notamment des compositions ophtalmiques sous forme de telles émulsions (WO 2011/131765, WO 2012/013736, WO 2015/150459). Toutefois, de telles émulsions, en particulier en  
15 absence de tout agent conservateur, peuvent présenter des problèmes de stabilité dans le temps, réduisant l'homogénéité de la composition et son efficacité à l'usage.

L'acide lipoïque, également appelé acide thioctique (CAS n° 0001077-28-7) et ses dérivés sont connus pour leurs propriétés antioxydantes. Il est employé comme complément alimentaire sous forme de comprimés (Liponsäure-ratiopharm®  
20 commercialisé en Allemagne par la société Ratiopharm) ou encore en injection sous forme de solutions diluées injectables (Neurium® commercialisé en Allemagne par la société Hexal), éventuellement dans l'accompagnement de traitements de patients diabétiques. Ses propriétés antimicrobiennes ont été également décrites pour son utilisation dans des solutions de nettoyage de lentilles à base de BDT (US 6 162 393).  
25 Les propriétés antioxydantes de l'acide lipoïque ont été également mises en avant pour étudier son efficacité sur la cataracte diabétique chez le rat (Masami Kojima & col., Japanese Journal of Ophthalmology, January 2007, Volume 51, Issue 1, pp 10-13). Des compositions ophtalmiques ou cosmétiques pouvant comprendre de l'acide lipoïque comme agent antioxydant sont décrites dans des demandes de brevet (US 2006/188492,  
30 US 2004/265345, US 5 817 630, WO 02098345, DE10229995, WO 01/93824, US 2005/192229, BR PI0 800 818, CN 103 860 625 et JP 2013 241398).

Les inventeurs ont maintenant constaté que l'ajout d'acide lipoïque à une émulsion huile dans eau comprenant un polymère muco-mimétique permettait d'améliorer la stabilité de l'émulsion.

### **35 EXPOSE DE L'INVENTION**

La présente invention concerne une composition ophtalmique sous forme d'une émulsion huile dans eau comprenant un polymère mucomimétique et de l'acide lipoïque.

L'acide lipoïque a pour effet de stabiliser l'émulsion.

L'invention concerne plus particulièrement une composition ophtalmique sous forme d'une émulsion huile dans eau comprenant de l'acide hyaluronique ou ses sels comme polymère mucomimétique et de l'acide lipoïque.

5 Sauf indication contraire, les pourcentages sont exprimés en poids par rapport au poids total de la composition.

L'invention concerne également un procédé pour stabiliser une émulsion huile dans eau comprenant un polymère muco-mimétique, comprenant l'addition d'acide lipoïque avant ou pendant l'étape d'émulsification de la composition.

10 L'invention concerne aussi l'utilisation de l'acide lipoïque pour stabiliser une émulsion huile dans eau comprenant un polymère muco-mimétique.

### **DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION**

La présente invention concerne une composition ophtalmique sous forme d'une  
15 émulsion huile dans eau comprenant un polymère muco-mimétique et de l'acide lipoïque comme stabilisant de l'émulsion.

Par composition ophtalmique, on entend selon l'invention tout composition destinée à être appliquée sur l'œil ou la muqueuse oculaire. Les compositions ophtalmiques peuvent être des compositions visqueuses telles que des pommades ou crèmes, ou bien  
20 des compositions liquides, dites collyres.

La composition ophtalmique doit répondre à des caractéristiques techniques spécifiques des compositions ophtalmiques, et plus particulièrement liées à la sélection de ses composants. Ces composants qui sont « ophtalmiquement acceptables » ne doivent pas, individuellement ou associés dans la composition, provoquer de réactions  
25 secondaires de l'œil en dehors de l'effet recherché par la composition et ses actifs. L'œil étant un organe particulièrement sensible à un stress environnemental, la composition ne doit pas provoquer d'irritations parasites ou de réactions de type allergiques au détriment recherché, plus particulièrement dans le cas de compositions ophtalmiques destinées à traiter une affection ophtalmique. Le choix des constituants de la composition est donc  
30 très important, qui distingue la composition ophtalmique d'une simple composition inadaptée pour un usage ophtalmique. L'homme du métier est à même de choisir lesdits composants et de différencier une composition ophtalmique d'une simple composition destinée à un autre usage.

Les polymères muco-mimétiques employés dans l'éulsion selon l'invention sont  
35 des polyosides, en particulier choisi parmi les polysaccharides, encore appelés glycane ou polyholosides, et plus particulièrement parmi les glycosaminoglycane (GAG) et les acides hyaluroniques. Ces polymères, également désignés sous le terme

mucopolysaccharides acides, peuvent être caractérisés par une forte capacité de rétention de l'eau leur conférant des propriétés muco mimétiques.

Les polysaccharides muco-mimétiques selon l'invention comprennent au moins 5, notamment au moins 10, en particulier au moins 20 unités osidiques ou 5 monosacharidiques. On citera en particulier le sulfate de dextrane, qui est un polysaccharide complexe, en particulier de poids moléculaire allant de 4 à 500 kDa, l'arabinogalactane, qui est un biopolymère constitué de monosaccharides d'arabinose et de galactose, constituant naturel de certaines gommes et des parois de certaines cellules mycobactériennes, l'héparine, en particulier de poids moléculaire allant de 6 à 30 kDa, le 10 sulfate de kératane, le sulfate de chondroïtine, en particulier de poids moléculaire environ 50 kDa, le sulfate de dermatane, et l'acide hyaluronique, qui est un polymère de disaccharide de haute viscosité, présent naturellement dans de nombreux tissus, dont les tissus conjonctifs et l'un des principaux constituants de la matrice extracellulaire. Ce dernier peut être obtenu par extraction depuis les tissus animaux ou par fermentation 15 bactérienne. Le polymère mucomimétique est plus préférentiellement choisi parmi les glycosaminoglycans et les acides hyaluroniques et leurs mélanges.

Le polymère muco-mimétique peut avoir un poids moléculaire allant de 10 à 10 000 kDa, notamment de 500 à 1 500 kDa, voire d'environ 1 000 kDa.

L'émulsion selon l'invention comprend une teneur en polymère mucomimétique 20 allant de 0,01 à 5 % en poids par rapport au poids total de la composition, notamment allant de 0,05 à 2,5 % en poids, en particulier allant de 0,1 à 1 % en poids, voire allant de 0,15 à 0,5 % en poids, et encore plus particulièrement d'environ 0,18 % en poids par rapport au poids total de l'émulsion

Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, la composition comprend de 25 l'acide hyaluronique ou ses sels comme polymère muco-mimétique. Les différentes formes d'acide hyaluronique et ses sels employés dans des compositions pharmaceutiques ou cosmétiques sont bien connues de l'homme du métier et sont susceptibles d'être employées dans les compositions selon l'invention.

De préférence, l'acide hyaluronique est employé sous sa forme de sel de métal 30 alcalin, en particulier son sel de sodium. On citera notamment le hyaluronate de sodium avec une viscosité intrinsèque allant de 1,4 à 2,2 m3/kg.

De préférence l'émulsion selon l'invention a une teneur en acide hyaluronique ou ses sels allant de 0,05 à 2 % en poids par rapport au poids total de la composition, en particulier allant de 0,1 à 0,2 % en poids.

35 Par acide lipoïque, on entend selon l'invention l'acide 5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoïque, sous forme racémique ou ses énantiomères en toutes proportions, en

particulier l'énantiomère R, pur ou en mélange où la proportion d'énantiomère R est supérieure à celle de l'énantiomère S, et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les sels pharmaceutiquement acceptables, on entend selon l'invention avantageusement les sels d'addition de l'acide lipoïque avec une base pharmaceutiquement acceptable, qu'il s'agisse d'une base organique notamment comprenant un groupe amino, comme l'ammoniac, la lysine, l'arginine et autres composés connus de la pharmacopée ou avec une base inorganique pharmaceutiquement acceptable telle que la soude, la potasse, l'hydroxyde de calcium et d'autres bases inorganiques connues de la pharmacopée. Préférentiellement, le sel pharmaceutiquement acceptable est un sel de métal alcalin (sodium, potassium), de métal alcalino-terreux (calcium, magnésium) ou un ion d'aluminium, plus préférentiellement un sel de sodium.

Selon un mode préférentiel de réalisation de l'invention, l'acide lipoïque est un sel de l'énantiomère R de l'acide lipoïque, en particulier sel de sodium (CAS 176110-81-9) ou de magnésium.

De manière avantageuse, la teneur en acide lipoïque dans l'émulsion selon l'invention va de 0,01 à 0,02 % en poids.

De préférence, le rapport pondéral acide lipoïque / polymère muco-mimétique va de 0,05 à 0,15.

La composition est une émulsion huile dans eau et comprend les constituants usuels de telles émulsions, comme les corps gras, les solvants organiques, les tensioactifs ioniques, zwitterioniques ou non-ioniques et les agents émulsifiants. Les constituants des émulsions en particulier employées pour une application sur la peau ou les muqueuses sont bien connus de l'homme du métier. On citera notamment :

- des agents stabilisants de l'émulsion, en particulier des polymères stabilisants, tels que les polymères d'alcool de polyvinyle, polysorbates, et de type cellulose, notamment la méthylcellulose, l'éthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la carboxyméthylcellulose, et leurs mélanges ; de tels agents stabilisants peuvent être employés à des teneurs allant de 0,05 et 0,2% en poids, par rapport au poids total de la composition ;

- des agents tensioactifs, notamment les polysorbates, les polyéthylènes glycol et leurs dérivés, le polyoxyéthylène-40-stéarate, les esters de sorbitane, les copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène, les alcools polyvinyliques, les polymères de polyvinylpirrolidone, et leurs mélanges ; de tels agents tensioactifs peuvent être employés à des teneurs allant de 0,01 et 0,5% en poids, par rapport au poids total de la composition ;

- des agents conservateurs, en particulier, les ammoniums quaternaires, notamment chlorure de benzalkonium, alkylidiméthylbenzylammonium, cétrimide, chlorure de

- cétylpyridinium, bromure de benzododécinium, chlorure de benzothonium, chlorure de cetalkonium, les conservateurs mercuriels, comme nitrate/acétate/borate phénylmercurique, thiomersal, les conservateurs alcooliques, comme chlorobutanol, alcool benzylique, phényléthanol, alcool phénylethylique, les acides carboxyliques, tels qu'acide sorbique, les phénols, en particulier méthyl/propyl parabène, les amidines, par exemple chlorhexidine digluconate, l'EDTA, agent chélateur potentialisant l'efficacité des conservateurs, en association avec au moins un conservateur, et leurs mélanges ; de tels agents conservateurs peuvent être employés à des teneurs allant de 0,001 et 0,1% en poids, par rapport au poids total de la composition.
- des lipides, notamment des triglycérides et leurs dérivés, comme les lipides de la classe des acylglycérol ou glycéride, tel que les huiles de ricin, de soja, de sésame, de paraffine, de lanoline, de vaseline, de maïs, de glycérine, ou de monoglycéride, de triglycérides, de type phospholipides, comme les phosphoacylglycérides, encore appelés phosphacylglycérols, les phosphosphingolipides, les phosphonoshingolipides les phosphoglycolipides, phosphosacharolipides et les phosphatidylcholines, et leurs mélanges ; ces lipides peuvent être employés à des teneurs allant de 0,1 et 1,5 % en poids, par rapport au poids total de la composition ;
- un tampon pour stabiliser le pH à une valeur acceptable pour son utilisation sur l'oeil, en particulier un tampon phosphate, acétate, citrate, et leurs mélanges ; ce tampon peut être employé à une teneur allant de 0,1 et 1,5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

Les compositions de l'invention peuvent comprendre d'autres adjuvants usuels mis en œuvre pour la préparation de telles formulations, les adoucissants, les antioxydants, les opacifiants, les stabilisants, les épaississants ioniques ou non ioniques, les silicones, les agents anti-mousse, les agents hydratants, les vitamines, les parfums, les conservateurs, les charges, les séquestrants, les colorants, les bases ou les acides nécessaires à la régulation du pH, ou tout autre ingrédient habituellement utilisé pour la préparation de compositions ophtalmiques. Les compositions ophtalmiques selon l'invention sont préparées selon les techniques bien connues de l'homme du métier.

Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, la composition ophtalmique selon l'invention est une composition sans conservateurs.

Les agents conservateurs généralement employés dans des compositions topiques (cosmétiques, pharmaceutiques, ophtalmiques, etc.) pour éviter leur contamination par des germes, sont bien connus de l'homme du métier, comme les ammoniums quaternaires, notamment le chlorure de benzalkonium, l'alkyl-diméthyl-benzylammonium, le cétrimide, le chlorure de cétylpyridinium, le bromure de benzododécinium, le chlorure de benzothonium, le chlorure de cetalkonium, les conservateurs mercuriels, comme le

nitrate/acétate/borate phénylmercurique, le thiomersal, les conservateurs alcooliques, comme le chlorobutanol, l'alcool benzylque, le phénylethanol, l'alcool phénylethylique, les acides carboxyliques, tels que l'acide sorbique, les phénols, en particulier méthyl/propyl parabène, les amidines, par exemple le chlorhexidine digluconate et/ou des agents chélateur comme l'EDTA seul ou en association avec au moins un autre conservateur.

Par « sans conservateurs », on entend selon l'invention une composition substantiellement dépourvue de tels conservateurs pour répondre à une indication « sans conservateurs ». Sa teneur en conservateurs est inférieure ou égale à 10 ppm, plus particulièrement inférieure ou égale à 1 ppm, préférentiellement égale à 0 ppm, aucun conservateur n'entrant dans sa composition.

En l'absence de conservateurs, la composition doit subir un traitement particulier au cours de sa préparation et de son conditionnement de manière à éviter et prévenir la contamination par des pathogènes. Ces traitements et procédures sont bien connus de l'homme du métier. En ce sens, une composition sans conservateurs selon l'invention se distingue d'une simple composition comprenant les mêmes ingrédients obtenue sans montrer de précautions particulières ni décrivant d'étapes du procédé permettant d'obtenir cette stérilité caractéristique des compositions selon l'invention, en particulier des compositions ophtalmiques.

La composition ophtalmique a de préférence un pH compris entre 6 et 7. Elle comprend donc généralement un tampon approprié pour un usage ophtalmique, connu de l'homme du métier. On citera en particulier le citrate trisodique dihydraté et l'acide citrique monohydraté employés seuls ou en mélange.

La composition ophtalmique doit également être stérile pour ne pas apporter de pathogènes susceptibles de se développer et entraîner des complications ophtalmiques. Par « stérile », on entend au sens de la présente invention l'absence de germes au sens de la Pharmacopée Européenne, 8ème édition (2014). De manière préférentielle, la composition ophtalmique qui comprend de l'acide lipoïque selon l'invention est une composition sans conservateurs.

Selon un mode de réalisation de l'invention, la composition ophtalmique comprend des composés dits actifs, comme un agent osmoprotecteur, un agent anti-inflammatoire et/ou un agent anti-oxydant.

Parmi les agents osmoprotecteurs susceptibles d'être employés selon l'invention, on citera la glycérine, la taurine, la L-Carnitine, l'érythritol, le trehalose, l'ectoïne, la bêtaïne, la sarcosine, l'urée, de préférence la glycérine ou la taurine.

Parmi les agents à activité anti-inflammatoire susceptibles d'être employés avec l'acide lipoïque, on citera la dexaméthasone, le flurbiprofène, la fluorométholone, l'acide

salicylique, l'hydrocortisone, la triamcinolone, la rimexolone de préférence le flurbiprofène et la dexaméthasone.

Parmi les agents antioxydants susceptibles d'être employés on citera la taurine, la vitamine E, le glutathion, la vitamine A, la vitamine C, de préférence la taurine.

5 La viscosité de l'émulsion est avantageusement choisie de manière à permettre son maintien sur l'œil, en particulier sur la cornée pendant un temps suffisant pour lui permettre d'agir.

La composition ophtalmique selon l'invention a de préférence une viscosité allant de 5 à 100 centipoises. Cette viscosité est mesurée selon les préconisations de la 10 Pharmacopée Européenne 2.2.10, avec un viscosimètre rotatif, à 25°C, et 100s-1. D'autres appareils de mesure et méthodes adaptés à la mesure de la viscosité de solutions sont connus de l'homme du métier et permettent d'obtenir des résultats similaires.

De manière avantageuse, l'émulsion selon l'invention présente une faible viscosité 15 proche de celle de l'eau, notamment une viscosité dynamique inférieure ou égale à 10<sup>-1</sup> Pa.s, en particulier allant de 1,5.10<sup>-3</sup> à 8.10<sup>-2</sup>, et tout particulièrement allant de 3.10<sup>-3</sup> à 6.10<sup>-2</sup> Pa.s.

La viscosité de la composition ophtalmique selon l'invention est adaptée par l'ajout d'agents de viscosité « ophtalmiquement acceptables ». L'homme du métier connaît bien 20 les agents de viscosité susceptibles d'être employés pour la préparation de compositions ophtalmiques et les quantités à employer pour obtenir la viscosité recherchée. On citera en particulier l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxyethylcellulose, la carboxymethylcellulose, carbomères, les gels agar, polyvinylpyrrolidone et l'alcool polyvinylique.

25 De manière préférentielle, la composition ophtalmique selon l'invention comprend un polymère stabilisant de type cellulose, notamment la méthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, préférentiellement à une teneur allant de 0,05 à 0,5 % en poids, avantageusement de 0,1 à 0,4 % en poids, plus avantageusement de 0,1 à 0,3 % en poids, particulièrement environ 0,15 % en poids.

30 L'émulsion selon l'invention présente avantageusement une limpidité telle que définie par European Pharmacopeia 7.0 allant de 0 à 5000 NTU, en particulier allant de 0 à 1000 NTU, tout particulièrement d'environ 200 à 700 NTU, voire d'environ 500 NTU.

De manière préférée, l'émulsion selon l'invention est un collyre. En particulier, il comprend au moins 70 % d'eau en poids par rapport au poids total de la composition, 35 préférentiellement au moins 80 % d'eau, plus préférentiellement au moins 95 % d'eau.

Les compositions ophtalmiques selon l'invention sont préparées selon les méthodes

usuelles connues de l'homme du métier. Ces méthodes comprennent une étape d'émulsification après mélange des constituants de la composition. On peut parfois préparer les deux phases aqueuse et lipidique séparément, notamment lorsqu'il faut dissoudre un ingrédient particulier dans l'une des phases avant de les mélanger.

- 5 L'invention concerne également un procédé de préparation d'une émulsion huile dans eau comprenant un polymère muco-mimétique, avec l'addition d'acide lipoïque avant ou pendant l'étape d'émulsification de la composition.

L'acide lipoïque est avantageusement ajouté à une phase lipidique.

- 10 L'invention concerne aussi l'utilisation de l'acide lipoïque pour stabiliser une émulsion huile dans eau comprenant un polymère muco-mimétique.

## **EXEMPLES**

### **1. Compositions**

- Les compositions données en exemples ci-après sont préparées selon les 15 méthodes usuelles du domaine technique. Des précautions sanitaires particulières sont prises pour la préparation et le conditionnement des compositions sans conservateurs de manière à éviter les contaminations.

#### **Émulsion 1**

<b>Composants</b>	<b>Quantité</b>
Hyaluronate de sodium	0.18 %
Lipoic acid	0.002%
Caprylic/Capric Triglyceride	0,10%
Lécithine de soja	0,10%
Carboxyméthylcellulose Sodique	0,10%
Citrate trisodique dihydraté	0.41%
Acide citrique	0.02%
NaOH (1 N)	Qsp pH 6.7
Chlorure de sodium	Qsp 150mOsmol/L
Eau ppi	Qsp 100 %

20

#### **Émulsion 2**

<b>Composants</b>	<b>Quantité</b>
Hyaluronate de sodium	0.18 %
Lipoic acid	0.002%
Caprylic/Capric Triglyceride	0,165%
Lécithine de soja	0,035%
Hydroxyméthylcellulose	0,10%
Citrate trisodique dihydraté	0.41%

Acide citrique	0.02%
NaOH (1 N)	Qsp pH 6.7
Chlorure de sodium	Qsp 150mOsmol/L
Eau ppi	Qsp 100 %

## 2. Stabilité

Des premiers lots testés en laboratoire ont permis de mettre en évidence une amélioration de la stabilité des émulsions contenant de l'acide lipoïque. La stabilité des 5 émulsions est notamment représentée par la taille des particules. La capacité d'une émulsion à maintenir des particules de petite taille est un marqueur de stabilité. Des mesures de taille de particules ont été faites sur des formules avec et sans acide lipoïque, les autres ingrédients étant par ailleurs identiques.

Les particules restent plus petites pour des émulsions avec de l'acide lipoïque que 10 sans, ce qui confirme l'amélioration de la stabilité par l'apport d'acide lipoïque.

Des études complémentaires sont planifiées sur 24 mois (test à 1/3/6/12 mois, 18 mois et 24 mois) à 25, 30 et 40°C.

Sont observés et mesurés : l'apparence, la taille des particules, la viscosité, le pH, l'osmolalité et le potentiel zeta.

15 La plus grande stabilité des émulsions comprenant de l'acide lipoïque selon l'invention est attendue avec une diminution de la taille des particules, un potentiel zéta inférieur à 50 et une plus grande stabilité dans le temps.

## REFERENCES

- 20 – BR PI0 800 818
- CN 103 860 625
- DE10 229 995
- JP 2013 241398
- US 5 817 630
- 25 – US 6 162 393
- US 2004/265345
- US 2005/192229
- US 2006/188492
- WO 01/93824
- 30 – WO 02/098345
- WO 2011/131765
- WO 2012/013736

- WO 2015/150459
- Masami Kojima & col., Japanese Journal of Ophthalmology, January 2007, Volume 51, Issue 1, pp 10-13

## REVENDICATIONS

1. Composition ophtalmique sous forme d'une émulsion huile dans eau comprenant un polymère muco-mimétique et de l'acide lipoïque.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le polymère muco-mimétique est de l'acide hyaluronique ou ses sels.
3. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que la teneur en polymère muco-mimétique va de 0,01 à 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.
4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'acide lipoïque est le lipoate de sodium.
5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la teneur en polymère acide lipoïque va de 0,01 à 0,02 % en poids par rapport au poids total de la composition.
6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le rapport pondéral acide lipoïque/polymère muco-mimétique va de 0,05 à 0,15.
7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle a une limpidité inférieure ou égale à 5000 NTU.
8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle a une limpidité inférieure ou égale à 1000 NTU.
9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle a une limpidité d'environ 200 à 700 NTU.
10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle est sous forme d'un collyre.
11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins 70 % d'eau en poids par rapport au poids total de la composition.
12. Composition selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins 80 % d'eau, plus préférentiellement au moins 95 % d'eau en poids par rapport au poids total de la composition.
13. Procédé de préparation d'une émulsion huile dans eau comprenant un polymère muco-mimétique selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisé en ce qu'il comprend l'addition d'acide lipoïque avant ou pendant l'étape d'émulsification de la composition.
14. Utilisation de l'acide lipoïque pour stabiliser une émulsion huile dans eau comprenant un polymère muco-mimétique.
15. Utilisation selon la revendication 14, caractérisée en ce que le polymère muco-mimétique est de l'acide hyaluronique ou ses sels.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2016/061362

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>	INV. A61K31/385	A61K9/00	A61K31/715	A61K31/728	A61P27/02
ADD.					

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/080220 A1 (SIGEA SRL [IT]; PICOTTI FABRIZIO [IT]; BOSCO MARCO [IT]; STUCCHI LUCA) 2 July 2009 (2009-07-02) examples 1,8 claims -----	1-13
X	WO 2006/128618 A1 (FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS SRL [IT]; SORANZO CARLO [IT]; SENIGAGLIA DO) 7 December 2006 (2006-12-07) examples claims ----- -/-	1-3,5-13

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 July 2016	18/07/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Fey-Lamprecht, F

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2016/061362
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/207116 A1 (BROWN DAVID C [US]) 6 September 2007 (2007-09-06) paragraph [0006] - paragraph [0010] paragraph [0017] paragraph [0028] claims -----	1-13
X	US 2006/216251 A1 (MORARIU MARIUS [US]) 28 September 2006 (2006-09-28) paragraph [0130] - paragraph [0132] claims -----	1-13
A	WO 2011/131765 A2 (HORUS PHARMA [FR]; CLARET CLAUDE [FR]; CLARET MARTINE [FR]; GARD CAROL) 27 October 2011 (2011-10-27) cited in the application page 6, line 1 - page 7, line 20 claims -----	14,15
A	KOFUJI ET AL: "Stabilization of alpha-lipoic acid by complex formation with chitosan", FOOD CHEMISTRY, ELSEVIER LTD, NL, vol. 109, no. 1, 14 December 2007 (2007-12-14), pages 167-171, XP022480119, ISSN: 0308-8146, DOI: 10.1016/J.FOODCHEM.2007.11.078 the whole document -----	1-15
1		

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/061362

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2009080220	A1	02-07-2009		CA 2710123 A1 EP 2222712 A1 IL 206443 A JP 5661470 B2 JP 2011506701 A US 2010255097 A1 WO 2009080220 A1		02-07-2009 01-09-2010 30-04-2014 28-01-2015 03-03-2011 07-10-2010 02-07-2009
-----						
WO 2006128618	A1	07-12-2006		CA 2610305 A1 DK 1890692 T3 EP 1890692 A1 ES 2328399 T3 PT 1890692 E SI 1890692 T1 US 2009304758 A1 WO 2006128618 A1		07-12-2006 16-11-2009 27-02-2008 12-11-2009 10-09-2009 31-12-2009 10-12-2009 07-12-2006
-----						
US 2007207116	A1	06-09-2007		NONE		
-----						
US 2006216251	A1	28-09-2006		US 2006216251 A1 US 2010272790 A1 US 2014155961 A1 US 2015150770 A1		28-09-2006 28-10-2010 05-06-2014 04-06-2015
-----						
WO 2011131765	A2	27-10-2011		EP 2560616 A2 FR 2962044 A1 JP 5917490 B2 JP 2013525335 A US 2013156867 A1 WO 2011131765 A2		27-02-2013 06-01-2012 18-05-2016 20-06-2013 20-06-2013 27-10-2011
-----						

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2016/061362

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. A61K31/385 A61K9/00 A61K31/715 A61K31/728 A61P27/02  
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2009/080220 A1 (SIGEA SRL [IT]; PICOTTI FABRIZIO [IT]; BOSCO MARCO [IT]; STUCCHI LUCA) 2 juillet 2009 (2009-07-02) exemples 1,8 revendications -----	1-13
X	WO 2006/128618 A1 (FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS SRL [IT]; SORANZO CARLO [IT]; SENIGAGLIA DO) 7 décembre 2006 (2006-12-07) exemples revendications ----- -/-	1-3,5-13



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

7 juillet 2016

18/07/2016

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fey-Lamprecht, F

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2016/061362

## C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 2007/207116 A1 (BROWN DAVID C [US]) 6 septembre 2007 (2007-09-06) alinéa [0006] - alinéa [0010] alinéa [0017] alinéa [0028] revendications -----	1-13
X	US 2006/216251 A1 (MORARIU MARIUS [US]) 28 septembre 2006 (2006-09-28) alinéa [0130] - alinéa [0132] revendications -----	1-13
A	WO 2011/131765 A2 (HORUS PHARMA [FR]; CLARET CLAUDE [FR]; CLARET MARTINE [FR]; GARD CAROL) 27 octobre 2011 (2011-10-27) cité dans la demande page 6, ligne 1 - page 7, ligne 20 revendications -----	14,15
A	KOFUJI ET AL: "Stabilization of alpha-lipoic acid by complex formation with chitosan", FOOD CHEMISTRY, ELSEVIER LTD, NL, vol. 109, no. 1, 14 décembre 2007 (2007-12-14), pages 167-171, XP022480119, ISSN: 0308-8146, DOI: 10.1016/J.FOODCHEM.2007.11.078 le document en entier -----	1-15
1		

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2016/061362

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2009080220	A1 02-07-2009	CA 2710123 A1 EP 2222712 A1 IL 206443 A JP 5661470 B2 JP 2011506701 A US 2010255097 A1 WO 2009080220 A1	02-07-2009 01-09-2010 30-04-2014 28-01-2015 03-03-2011 07-10-2010 02-07-2009
WO 2006128618	A1 07-12-2006	CA 2610305 A1 DK 1890692 T3 EP 1890692 A1 ES 2328399 T3 PT 1890692 E SI 1890692 T1 US 2009304758 A1 WO 2006128618 A1	07-12-2006 16-11-2009 27-02-2008 12-11-2009 10-09-2009 31-12-2009 10-12-2009 07-12-2006
US 2007207116	A1 06-09-2007	AUCUN	
US 2006216251	A1 28-09-2006	US 2006216251 A1 US 2010272790 A1 US 2014155961 A1 US 2015150770 A1	28-09-2006 28-10-2010 05-06-2014 04-06-2015
WO 2011131765	A2 27-10-2011	EP 2560616 A2 FR 2962044 A1 JP 5917490 B2 JP 2013525335 A US 2013156867 A1 WO 2011131765 A2	27-02-2013 06-01-2012 18-05-2016 20-06-2013 20-06-2013 27-10-2011