

(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
8 octobre 2015 (08.10.2015)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2015/150459 A1

- (51) Classification internationale des brevets :
A61K 9/08 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2015/057186
- (22) Date de dépôt international :
1 avril 2015 (01.04.2015)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
1452929 2 avril 2014 (02.04.2014) FR
- (71) Déposant : **HORUS PHARMA** [FR/FR]; 148 avenue Georges Guynemer, Cap Var, F-06700 Saint Laurent du Var (FR).
- (72) Inventeurs : **ROULAND, Jean-François**; 42 rue Veronese, F-59000 Lille (FR). **CLARET, Martine**; Chemin du Bochet, 9, CH-1025 Saint Sulpice (CH). **CLARET, Claude**; Chemin du Bochet, 9, CH-1025 Saint Sulpice (CH).
- (74) Mandataire : **TETAZ, Franck**; 9 rue Paul Chevrel, F-69370 Saint Didier au Mont d'Or (FR).
- (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.
- (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), eurasiatique (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))



WO 2015/150459 A1

(54) Title : HYPEROSMOLAR COMPOSITION OF HYALURONIC ACID

(54) Titre : COMPOSITION HYPEROSMOLAIRE D'ACIDE HYALURONIQUE

(57) Abstract : The invention relates to a novel hyperosmolar composition of hyaluronic acid for the use thereof in the treatment of corneal edema.

(57) Abrégé : La présente invention concerne une nouvelle composition hyperosmolaire d'acide hyaluronique pour son utilisation dans le traitement de l'œdème cornéen.

COMPOSITION HYPEROSMOLAIRE D'ACIDE HYALURONIQUE

La présente invention concerne une nouvelle composition hyperosmolaire d'acide hyaluronique pour son utilisation dans le traitement de l'œdème cornéen.

5 L'œdème cornéen résulte d'une infiltration de liquide dans les couches de la cornée. Il se manifeste par un épaississement de la cornée avec perte de sa transparence et baisse de l'acuité visuelle du sujet atteint par cette affection. Les traitements usuels de l'œdème cornéen se font par application topique de collyres anti-inflammatoires et antiœdémateux, notamment des solutions hypertoniques de chlorure de sodium. Ces
10 traitements qui permettent de soulager de manière temporaire les sujets atteints d'œdème cornéen, se révèlent toutefois peu efficaces dans le cas d'œdèmes chroniques puisqu'ils ne permettent pas de prévenir de nouvelles infiltrations de liquide.

Dans les cas les plus graves, il est nécessaire de faire appel à des traitements chirurgicaux comme une greffe de cornée ou des traitements par laser. Il est donc
15 important de pouvoir traiter de manière efficace ces œdèmes de manière à éviter les récurrences et complications nécessitant à terme le recours à ces traitements chirurgicaux.

On connaît de l'état de la technique des compositions salines comprenant de l'acide hyaluronique. Il s'agit toutefois de « larmes artificielles » isotoniques voire très légèrement hypertoniques, mais très proches de l'osmolarité des larmes (isotonicité).
20 Ainsi, EP 323 522 décrit plusieurs exemples de compositions identifiées comme larmes artificielles comprenant de l'acide hyaluronique et du chlorure de sodium, avec un rapport d'osmolarité par rapport à une solution saline isotonique de 1 à 1,1. Ces larmes artificielles sont employées pour traiter la sécheresse oculaire. WO 2013/043832 décrit également une composition ophtalmique pour le traitement de l'érosion cornéenne
25 récurrente (RCE) comprenant, notamment, de l'acide hyaluronique et du chlorure de sodium. Cette composition est présentée comme hypertonique, mais avec une pression osmotique comprise entre 320 à 350 mOsm/kg, soit une pression très proche s'une solution saline isotonique du même ordre que celle des exemples de formulations de la demande EP 323 522. Aucune de ces solutions salines d'acide hyaluronique n'a une
30 osmolarité suffisante pour le traitement de l'œdème cornéen, personne n'envisageant même d'employer de l'acide hyaluronique dans une solution hyperosmolaire pour traiter l'œdème cornéen.

BRÈVE DESCRIPTION DE L'INVENTION

La présente invention concerne une composition ophtalmique hyperosmolaire
35 comprenant de l'acide hyaluronique ou un sel acceptable de ce dernier et un agent d'hyperosmolarité, la composition ayant une osmolarité allant de 650 à 2000 mOsm/l.

L'invention concerne également une composition ophtalmique hyperosmolaire comprenant de l'acide hyaluronique ou un sel acceptable de ce dernier et un agent

d'hyperosmolarité pour son utilisation dans le traitement de l'œdème cornéen, et plus particulièrement pour le traitement de l'œdème cornéen chronique (OCC).

DESCRIPTION DÉTAILLÉE DE L'INVENTION

L'objet de la présente invention est une composition ophtalmique, c'est à dire une
5 composition destinée à être appliquée sur l'œil d'un sujet, humain ou animal, plus particulièrement humain. En conséquence, 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
10 « ophtalmiquement acceptables » ne doivent pas, individuellement ou associés dans la composition, provoquer de réactions 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
15 constituants de la composition est donc 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.

La composition ophtalmique a de préférence un pH compris entre 6 et 7. Elle
20 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.
25 Par « stérile », on entend au sens de la présente invention l'absence de germes au sens de la Pharmacopée Européenne, 8^{ème} édition (2014).

De nombreuses compositions ophtalmiques comprennent des agents conservateurs pour éviter leur contamination par des germes, comme les ammoniums quaternaires, notamment le chlorure de benzalkonium, l'alkyl-diméthyl-benzylammonium,
30 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 benzylique, le phényléthanol, l'alcool phénylethylque, les acides carboxyliques, tels que l'acide sorbique, les phénols, en particulier méthyl/propyl
35 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.

La composition selon l'invention est 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 ophtalmique doit subir un
5 traitement particulier au cours de sa préparation de manière à éviter et prévenir la contamination par des pathogènes. En ce sens, une composition ophtalmique dépourvue de conservateurs se distingue d'une simple composition comprenant de l'acide hyaluronique obtenue sans montrer de précautions particulières ni décrivant d'étapes du procédé permettant d'obtenir cette stérilité caractéristique des compositions
10 ophtalmiques.

Les compositions ophtalmiques se présentent généralement sous forme de solutions, mais aussi sous forme de gels ou de pommades. La composition selon l'invention est de préférence une solution pour une application par instillation d'une ou de plusieurs gouttes dans l'œil. La viscosité de la solution est néanmoins choisie de manière
15 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 15 à 100 centipoises. Cette viscosité est mesurée selon les préconisations de la Pharmacopée Européenne 2.2.10, avec un viscosimètre rotatif, à 25°C, et 100s⁻¹.
20 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.

La viscosité de la composition ophtalmique selon l'invention tient d'abord à la quantité d'acide hyaluronique présente. Elle est ensuite adaptée par l'ajout d'agents de viscosités « ophtalmiquement acceptables ». L'homme du métier connaît bien 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 carboxyméthylcellulose, carbomères, les gels agar, polyvinylpyrrolidone et l'alcool polyvinylique.
25
30

De manière préférentielle, la composition ophtalmique selon l'invention comprend de l'hydroxypropylméthylcellulose, préférentiellement à une teneur allant de 0,05 à 0,5 % en poids d'hydroxypropylméthylcellulose, avantageusement de 0,1 à 0,4 % en poids, plus avantageusement de 0,2 à 0,3 % en poids, particulièrement environ 0,25 % en poids.

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

La composition selon l'invention est une composition hyperosmolaire. Cette hyperosmolarité est définie par rapport à une valeur standard qui est celle du sérum

physiologique représentatif du liquide lacrymal. Une composition « hyperosmolaire » est également appelée « hypertonique ». Le sérum physiologique a une valeur d'osmolarité de 300 mOsm/l mesurée avec un osmomètre selon la méthode décrite au paragraphe 2.2.35 de la Pharmacopée Européenne. La composition ophtalmique selon l'invention
5 présente une osmolarité allant de 650 à 2000 mOsm/l. De manière préférentielle, la composition a une osmolarité supérieure à 1500 mOsm/l, plus préférentiellement entre 1600 et 1900 mOsm/l, avantageusement environ 1750 mOsm/l.

L'homme du métier connaît bien les agents d'osmolarité d'usage ophtalmique. On citera en particulier des sels de sodium ou de potassium comme le chlorure de sodium et
10 le chlorure de potassium et des polyols comme le glycérol. Ces agents d'osmolarité peuvent être employés seuls ou en mélange, comme par exemple un mélange de sels de sodium et de potassium, par exemple NaCl + KCl, ou comme un mélange d'un ou de plusieurs sels et d'un ou plusieurs polyols, comme des mélanges NaCl + glycérol, KCl + glycérol ou encore NaCl + KCl + glycérol. L'homme du métier sait comment employer ces
15 agents d'osmolarité, les quantités à employer pour obtenir le rapport d'osmolarité recherché dans la composition ophtalmique selon l'invention, notamment en fonction également de la viscosité recherchée.

Selon un mode préférentiel de réalisation de l'invention, l'agent d'osmolarité est le chlorure de sodium. La composition ophtalmique comprend avantageusement de 2 à 10
20 % en poids de chlorure de sodium, avantageusement de 4 à 6 % en poids, plus avantageusement environ 5% en poids.

La composition ophtalmique selon l'invention comprend de l'acide hyaluronique ou un sel physiologiquement acceptable de ce dernier. De manière avantageuse, l'acide hyaluronique est présent dans la composition sous forme d'hyaluronate de sodium.

25 La composition ophtalmique selon l'invention étant une composition dépourvue de conservateurs, il est nécessaire de la traiter au cours de sa fabrication de manière à éviter et prévenir les contaminations par des pathogènes. Ces étapes peuvent avoir des effets négatifs sur la composition, sa turbidité voir sa stabilité dans le temps. Pour répondre à l'objectif de l'invention de préparer une composition hyperosmolaire d'acide hyaluronique,
30 de préférence dépourvue d'agents conservateurs, il est avantageux d'employer de l'acide hyaluronique ayant une viscosité intrinsèque allant de 1,4 à 1,9 m³/kg.

La composition selon l'invention comprend préférentiellement de 0,01 à 0,025 % en poids d'acide hyaluronique, en particulier sous sa forme d'hyaluronate de sodium, avantageusement de 0,1 à 0,2 % en poids, en particulier environ 0,15 % en poids.

35 Selon un mode préférentiel de réalisation de l'invention, la composition comprend
- de 0,01 à 0,25% de hyaluronate de sodium, en particulier de 0,1 à 0,2 % en poids, plus particulièrement environ 0,15 % en poids,

- de 2 à 10 % de chlorure de sodium, en particulier de 4 à 6 % en poids, plus particulièrement d'environ 5 % en poids, et
- de l'eau.

Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, la composition ophtalmique

5 comprend

- de l'acide hyaluronique ou un sel physiologiquement acceptable de ce dernier
- un ou plusieurs agents d'osmolarité
- un tampon pour maintenir un pH compris entre 6 et 7, et
- de l'eau,

10 les constituants et leurs quantités étant avantageusement choisis par l'homme du métier pour obtenir une osmolarité allant de 650 à 2000 mOsm/kg, avantageusement supérieure à 1500 mOsm/l, préférentiellement entre 1600 et 1900 mOsm/l, plus préférentiellement environ 1750 mOsm/l, et une viscosité allant de 15 à 100 centipoises.

Selon un mode plus préférentiel de réalisation de l'invention, la composition

15 ophtalmique est constituée par

- de 0,01 à 0,25% de hyaluronate de sodium, en particulier de 0,1 à 0,2 % en poids, plus particulièrement environ 0,15 % en poids,
- de 2 à 10 % de chlorure de sodium, en particulier de 4 à 6 % en poids, plus particulièrement d'environ 5 % en poids,
- 20 - de 0,05 à 0,5 % d'HPMC, particulièrement de 0,1 à 0,4 % en poids, plus particulièrement de 0,2 à 0,3 % en poids, encore plus particulièrement environ 0,25 % en poids
- un tampon pour un pH compris entre 6 et 7, et
- de l'eau.

25 L'invention concerne également un procédé de fabrication d'une composition ophtalmique telle que définie précédemment et dans les exemples. La composition ophtalmique selon l'invention combine plusieurs difficultés quant à sa préparation puisqu'il s'agit d'une solution, qui :

- contient de l'acide hyaluronique
- 30 - avec une forte concentration en agent d'osmolarité, et
- ne contient pas d'agents conservateurs.

Le procédé selon l'invention comprend avantageusement les étapes suivantes :

- Préparation d'une première solution aqueuse comprenant l'agent d'hyperosmolarité et le cas échéant un ou plusieurs agents de viscosité et/ou un ou plusieurs tampons (solution B),
- 35 - Préparation d'une deuxième solution aqueuse comprenant l'acide hyaluronique ou son sel acceptable (solution A),
- Transfert de la solution A dans la solution B,

- Le cas échéant ajustement du pH,
- Homogénéisation de la solution et le cas échéant ajustement final du pH, et
- Filtration stérilisante.

Les différentes étapes de préparation de solutions, homogénéisation et filtration
5 stérilisante sont bien connues de l'homme du métier. La composition obtenue est de
préférence conditionnée dans des conditionnements stériles, avantageusement dans des
dispositifs appropriés pour sa conservation et son usage.

La composition selon l'invention est conditionnée dans un dispositif approprié
permettant à la fois sa conservation à l'abri des contaminations par des pathogènes, et la
10 libération d'une quantité appropriée de composition lors de son emploi pour son
application sur l'œil, de préférence dans le sac conjonctival inférieur.

La libération se fait sous forme de gouttes. De préférence, le dispositif de
conditionnement et de distribution de composition selon l'invention permettent de libérer
des gouttes d'un poids compris entre 0.03 et 0.15 g.

15 L'invention concerne également la composition ophtalmique telle que définie
précédemment et dans les exemples, pour son utilisation dans le traitement de l'œdème
cornéen, plus particulièrement pour le traitement de l'œdème cornéen chronique (OCC).

Le traitement consiste généralement à instiller 1 à 2 gouttes de composition selon
l'invention jusqu'à 4 fois par jour, en commençant de préférence par le matin, au réveil du
20 sujet atteint d'œdème cornéen, particulièrement d'OCC.

L'intervalle entre les applications va de 15' et 3 heures, de préférence de 30
minutes environ, pouvant aller de 1 à 2 heures, en moyenne de 1 heure 30 minutes entre
chaque application, plus préférentiellement environ 30'.

De manière avantageuse, le traitement comprend une première application dans
25 l'œil du sujet atteint d'œdème cornéen, plus particulièrement d'OCC, d'une dose
appropriée de composition suivie d'une deuxième application d'une dose appropriée.

La deuxième application peut être faite 1 à 2h suivant la première application. Elle
peut également être faite de préférence 30' après la première application.

La dose appropriée correspond à 1 ou 2 gouttes de composition.

30 Le traitement comprend avantageusement une troisième application d'une dose
appropriée, de préférence 30 minutes après la deuxième application, pouvant aller jusqu'à
1 à 2 heures suivant la deuxième application, optionnellement suivie d'une quatrième
application d'une dose appropriée, de préférence 30 minutes après la troisième
application, pouvant aller jusqu'à 1 à 3 heures suivant la troisième application.

35 Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, le traitement comprend
l'application dans l'œil du sujet atteint d'œdème cornéen, plus particulièrement d'OCC
d'une dose appropriée de composition répétée au moins 3 fois par jour, de préférence 4
fois par jour, à un intervalle entre les applications entre 15' et 3 heures, de préférence de

30 minutes environ, pouvant aller de 1 à 2 heures, en moyenne de 1 heure 30 minutes entre chaque application, plus préférentiellement environ 30'.

De manière préférentielle, la première application se fait le matin au réveil du patient ou peu après.

5 L'invention concerne également une méthode de traitement de l'œdème cornéen, en particulier de l'œdème cornéen chronique, chez un sujet qui est atteint d'œdème cornéen, ladite méthode consistant à appliquer dans l'œil dudit sujet 1 ou plusieurs gouttes de composition selon l'invention, selon les schémas thérapeutiques décrits précédemment.

10 En particulier, la présente invention concerne un procédé de traitement de l'œdème cornéen chez un patient atteint d'œdème cornéen, le procédé comprenant l'application dans l'œil du sujet atteint d'œdème cornéen, plus particulièrement d'OCC, d'une dose appropriée de composition selon l'invention répétée au moins 3 fois par jour, de préférence 4 fois par jour.

15 L'intervalle entre les applications est de préférence de 30 minutes environ, pouvant aller de 1 à 2 heures, en moyenne de 1 heure 30 minutes entre chaque application.

Avantageusement, la première application se fait le matin au réveil du patient ou peu après.

20 L'application de la composition se fait par instillation de gouttes, de préférence dans le sac conjonctival inférieur de l'œil, le sujet regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas. Après instillation, il est recommandé de garder l'œil fermé 1 à 2 minutes.

25 Pour un sujet atteint d'OCC, le traitement est avantageusement mis en œuvre pendant une durée d'au moins 2 semaines, allant jusqu'à 4 semaines ou plus. La composition selon l'invention est particulièrement appropriée pour un traitement de longue durée, c'est à dire pouvant aller jusqu'à plusieurs mois.

EXEMPLES

Exemple 1 - Composition

30 On prépare une composition ophtalmique comprenant les constituants suivants :

Ingrédients	%	Rôle
Eau ppi	92,14	Excipient
Chlorure de sodium	5,00	Agent d'hyperosmolarité
Citrate tri-sodique dihydraté	1,45	Tampon
Acide citrique monohydraté (solution à 1%)	1,01	Tampon
HPMC	0,25	Agent épaississant
Hyaluronate de sodium	0,15	Agent lubrifiant

Le pH est tamponné entre 6,2 et 6,8.

La composition est préparée selon la procédure suivante.

Dissolution des matières premières :

- Préparation de la solution B

On ajoute l'HPMC sous agitation à de l'eau purifiée chauffée. La solution est ensuite
5 refroidie à température ambiante. On ajoute alors sous agitation le citrate trisodique dihydraté jusqu'à dissolution complète, puis le chlorure de sodium jusqu'à dissolution complète, puis l'acide citrique, jusqu'à dissolution complète.

- Préparation de la solution A

On ajoute lentement et sous agitation l'hyaluronate de sodium à de l'eau purifiée.
10 L'agitation est maintenue plusieurs heures jusqu'à dissolution complète de l'hyaluronate de sodium.

- Transfert de la solution A dans la solution B
- Ajustement du pH entre 6,2 et 6,8
- Homogénéisation finale et ajustement final du pH
- 15 - Filtration stérilisante avec filtre stérilisant muni d'une cartouche hydrophile 0,22 μm
- Remplissage des récipients stériles.

La solution obtenue a une osmolarité de 1750 mOsm/kg (+/- 150). Elle est conservée
dans les récipients stériles. Elle reste stable à température ambiante jusqu'à au moins 24
20 mois, et 1 mois après ouverture.

Exemple 2 – Traitement de l'OCC

Un essai clinique portant sur 20 patients souffrant d'œdème cornéen avéré, lié à
une insuffisance endothéliale, a été conduit sur une durée de 28 jours. Une à deux
gouttes étaient instillées 4 fois par jour dans l'œil atteint, à 1h30 d'intervalle, en
25 commençant la première instillation à 8h15. La moyenne d'âge des patients était de 72,2 ans.

L'évolution de l'acuité visuelle (mesurée avec échelle EDTRS) et de l'épaisseur
cornéenne (mesurée par pachymétrie ultrasonique) a été évaluée en comparant les
valeurs entre la visite d'inclusion (sept jours avant le début du traitement) et les visites de
30 suivi (sept et vingt-huit jours après le 1^{er} jour de traitement).

Dès le 7^{ème} jour de traitement, l'acuité visuelle s'améliore significativement de 5
lettres en moyenne ($p < 0,001$ test de Wilcoxon apparié). L'épaisseur cornéenne a
également diminué significativement ($p = 0,033$ test de Wilcoxon apparié). L'amélioration
fonctionnelle est retrouvée à 28 jours d'instillation. Aucun effet indésirable n'a été relevé
35 au cours de l'étude. Après 28 jours de traitement, la solution hyperosmolaire sans conservateur et contenant du hyaluronate de sodium a amélioré significativement l'acuité visuelle des patients et a été très bien tolérée.

REVENDICATIONS

1. Composition ophtalmique hyperosmolaire caractérisée en ce qu'elle comprend de l'acide hyaluronique ou un sel acceptable de ce dernier et un agent d'hyperosmolarité et en ce qu'elle présente une osmolarité allant de 650 à 2000 mOsm/l.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'agent d'osmolarité est choisi parmi le chlorure de sodium, le chlorure de potassium, le glycérol et leurs mélanges.
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle comprend de 4 à 6 % en poids de chlorure de sodium.
4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'acide hyaluronique a une viscosité intrinsèque allant de 1,4 à 1,9 m³/kg.
5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'acide hyaluronique est présent sous forme d'hyaluronate de sodium.
6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle comprend de 0,01 à 0,25 % en poids d'hyaluronate de sodium.
7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle a une viscosité allant de 15 à 100 centipoises.
8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle comprend un agent de viscosité choisi parmi hydroxypropylméthylcellulose, hydroxyethylcellulose, carboxyméthylcellulose, carbomères, gels agar, polyvinylpyrrolidone et alcool polyvinylique.
9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend de 0,05 à 0,5 % en poids d'hydroxypropylmethyl cellulose.
10. Composition ophtalmique selon l'une des revendications 1 à 9, pour son utilisation dans le traitement de l'œdème cornéen.
11. Composition pour son utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'œdème cornéen est un œdème cornéen chronique (OCC).
12. Composition pour son utilisation selon l'une des revendications 10 ou 11, caractérisée en ce que le traitement comprend une première application dans l'œil du sujet atteint d'œdème cornéen, plus particulièrement d'OCC, d'une dose appropriée de composition suivie d'une deuxième application d'une dose appropriée 30 minutes à 1 heure 30 suivant la première application.
13. Composition pour son utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce qu'elle comprend une troisième application d'une dose appropriée 30 minutes à 1 heure 30 suivant la deuxième application.
14. Composition pour son utilisation selon l'une des revendications 10 à 13, caractérisée en ce que le traitement comprend l'application dans l'œil du sujet atteint

d'œdème cornéen, plus particulièrement d'OCC, d'une dose appropriée de composition répétée au moins 3 fois par jour, de préférence 4 fois par jour, à un intervalle entre les applications de 30 minutes à 1 heure 30.

5 15. Composition pour son utilisation selon l'une des revendications 10 à 14, caractérisée en ce que la première application se fait le matin au réveil du patient ou peu après.

16. Composition pour son utilisation selon l'une des revendications 11 à 15, caractérisée en ce que le traitement est mis en œuvre pendant une durée d'au moins 2 semaines, pouvant aller jusqu'à au moins 4 semaines.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/057186

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/08 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, EMBASE, PASCAL, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/043832 A1 (THEO HOLDINGS LLC [US]) 28 March 2013 (2013-03-28) cited in the application paragraph [0009] paragraph [0014] paragraph [0040] - paragraph [0041] paragraph [0051] examples claims	1-16
A	EP 0 323 522 A1 (SANTEN PHARMA CO LTD [JP]) 12 July 1989 (1989-07-12) cited in the application pages 3-6, formulations 2 à 6 page 2, paragraph 3 - paragraph 5 ----- -/--	1-16

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 15 July 2015	Date of mailing of the international search report 22/07/2015
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 Albrecht, Silke

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/057186

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/013736 A1 (HORUS PHARMA [FR]; CLARET CLAUDE [FR]; CLARET MARTINE [FR]; GARD CAROL) 2 February 2012 (2012-02-02) the whole document -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/057186

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013043832 A1	28-03-2013	US 2013079301 A1	28-03-2013
		US 2014045786 A1	13-02-2014
		US 2014045787 A1	13-02-2014
		WO 2013043832 A1	28-03-2013

EP 0323522 A1	12-07-1989	EP 0323522 A1	12-07-1989
		WO 8900044 A1	12-01-1989

WO 2012013736 A1	02-02-2012	EP 2598109 A1	05-06-2013
		FR 2963240 A1	03-02-2012
		JP 2013532676 A	19-08-2013
		US 2013129844 A1	23-05-2013
		WO 2012013736 A1	02-02-2012

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/EP2015/057186

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K9/08 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, EMBASE, PASCAL, SCISEARCH				
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 2013/043832 A1 (THEO HOLDINGS LLC [US]) 28 mars 2013 (2013-03-28) cité dans la demande alinéa [0009] alinéa [0014] alinéa [0040] - alinéa [0041] alinéa [0051] exemples revendications	1-16		
A	EP 0 323 522 A1 (SANTEN PHARMA CO LTD [JP]) 12 juillet 1989 (1989-07-12) cité dans la demande pages 3-6, formulations 2 à 6 page 2, alinéa 3 - alinéa 5 ----- -/--	1-16		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</td> <td style="width: 50%; border: none;"><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</td> </tr> </table>			<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	<input checked="" type="checkbox"/> 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			
15 juillet 2015	22/07/2015			
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé			
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Albrecht, Silke			

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>WO 2012/013736 A1 (HORUS PHARMA [FR]; CLARET CLAUDE [FR]; CLARET MARTINE [FR]; GARD CAROL) 2 février 2012 (2012-02-02) le document en entier -----</p>	1-16

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2015/057186

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2013043832 A1	28-03-2013	US 2013079301 A1	28-03-2013
		US 2014045786 A1	13-02-2014
		US 2014045787 A1	13-02-2014
		WO 2013043832 A1	28-03-2013

EP 0323522 A1	12-07-1989	EP 0323522 A1	12-07-1989
		WO 8900044 A1	12-01-1989

WO 2012013736 A1	02-02-2012	EP 2598109 A1	05-06-2013
		FR 2963240 A1	03-02-2012
		JP 2013532676 A	19-08-2013
		US 2013129844 A1	23-05-2013
		WO 2012013736 A1	02-02-2012
