

Brevet N° **85264**  
du 22 mars 1984  
Titre délivré : 19.10.1984

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre  
de l'Économie et des Classes Moyennes  
Service de la Propriété Intellectuelle  
LUXEMBOURG

### Demande de Brevet d'Invention

#### I. Requête

UNIVERSITY OF FLORIDA, 207 Tigert Hall, Gainesville, Florida 32611, (1)  
Etats-Unis d'Amérique

représentée par E. Meyers & E. Freylinger, Ing. conseils en propr. ind., (2)  
46 rue du Cimetière, Luxembourg agissant en qualité de mandataires

dépose(nt) ce vingt-deux mars mil neuf cent quatre vingt quatre (3)  
à 15<sup>00</sup> heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :  
"Composition adaptée à réduire la pression intraoculaire" (4)

2. la délégation de pouvoir, datée de \_\_\_\_\_ le \_\_\_\_\_

3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;

4. \_\_\_\_\_ planches de dessin, en deux exemplaires;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le vingt-deux mars mil neuf cent quatre vingt quatre

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l(es) inventeur(s) est (sont) :  
Thomas H. MAREK, 2506 Southwest 15th Street, Apartment No 516, (5)  
Gainesville, Florida 32608, U.S.A

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de  
(6) \_\_\_\_\_ déposée(s) en (7) \_\_\_\_\_

le \_\_\_\_\_ (8)

au nom de \_\_\_\_\_ (9)

élit(é lisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg  
46 rue du Cimetière, Luxembourg (10)

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les  
annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à \_\_\_\_\_ mois. (11)  
Le/un des mandataires

#### II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

22 mars 1984

à 15<sup>00</sup> heures



Pr. le Ministre  
de l'Économie et des Classes Moyennes  
p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu, représ. mandatés, agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresse — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 0, 10 ou 18 mois.

UNIVERSITY OF FLORIDA.

Composition adaptée à réduire la pression intraoculaire.

*University of Florida*  
207 Tigert Hall, Gainesville, Fl. 32611  
U S A

*Handwritten mark*

La présente invention concerne une composition adaptée à réduire la pression intraoculaire et la formation d'humeur aqueuse par application d'une quantité efficace de ladite composition en topique sur la cornée ; la composition est  
5 une solution aqueuse d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique.

On sait que le glaucome correspond à un état dans lequel la pression interne dans l'oeil augmente au point de causer des dommages au nerf optique et éventuellement  
10 d'entraîner la cécité. Cet état est fondamentalement causé par une défaillance dans l'évacuation convenable de l'humeur aqueuse de l'oeil, ce qui se traduit par une pression interne ou intraoculaire élevée. Il est admis que la formation de l'humeur aqueuse résulte en partie de l'activité  
15 té de l'enzyme anhydrase carbonique qui est employé par le corps humain pour catalyser réversiblement l'hydratation du dioxyde de carbone. On connaît des composés, principalement des sulfonamides hétérocycliques, qui inhibent l'activité de  
20 d'humeur aqueuse et la pression intraoculaire qui y est liée. Havener, Ocular Pharmacology, 4th Ed. (1978, C.V. Moseby) ; Maren, Investigative Ophthalmology, Vol. 13. pp. 479-484 (1974) ; Becker, Am. J. of Ophthalmology, Vol. 39, p. 177 (1955).

25 Il est nécessaire d'administrer ces matériaux par voie parentérale pour obtenir une réduction de la pression intraoculaire. L'administration parentérale demande des dosages relativement importants avec, très souvent, pour effets secondaires, de la fatigue, de la dépression, de  
30 l'anorexie, et des sensations d'engourdissement et de fourmillement.

On a maintenant découvert que certains inhibiteurs de l'anhydrase carbonique pouvaient être administrés en topique, c'est-à-dire appliqués directement sur la cornée, et  
35 que ces composés pénètrent la cornée et sont immédiatement efficaces pour inhiber l'activité de l'anhydrase carbonique et réduire la pression intraoculaire et la production



d'humeur aqueuse provenant de cette activité.

La possibilité d'appliquer en topique ou localement les dépresseurs de la pression intraoculaire offre plusieurs avantages importants par rapport aux médicaments demandant  
5 une administration parentérale. L'application topique évite les effets secondaires désagréables décrits ci-dessus qui proviennent de l'action systémique des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. En outre, l'application topique permet une concentration plus rapide et localisée du  
10 médicament sur le site où l'action du médicament est nécessaire.

Le brevet européen n° 44 134 décrit une composition de traitement du glaucome qui comprend une solution aqueuse d'inhibiteur de l'anhydrase carbonique constitué par un  
15 sulfonamide. Cependant, selon ce brevet, le sulfonamide doit avoir certaines propriétés pour être efficace contre le glaucome. Parmi ces propriétés, le sulfonamide doit "être suffisamment hydrosoluble pour former une solution à 1 à 5 % en poids ou il doit avoir un pKa n'excédant pas 7,0". Dans  
20 ce brevet, des exemples sont donnés d'inhibiteurs connus de l'anhydrase carbonique qui ne sont pas efficaces et cette inactivité est attribuée, en autres raisons, à un pKa supérieur à 7,0. Il a maintenant été découvert que des sulfonamides inhibiteurs ayant un pKa supérieur à 7,0 et/ou  
25 un solubilité inférieure à 1 % sont fortement efficaces dans le traitement du glaucome.

Ainsi, la présente invention apporte une composition adaptée à l'application topique à l'oeil sous forme dosée qui comprend une solution aqueuse d'une quantité d'inhibi-  
30 teur de l'anhydrase carbonique suffisante pour réduire la formation d'humeur aqueuse et la pression intraoculaire, ledit inhibiteur de l'anhydrase carbonique étant constitué d'un sulfonamide pharmaceutiquement acceptable ayant les propriétés suivantes :

35 a. soit un pKa supérieur à 7,0 mais inférieur à 7,3, soit une solubilité suffisante dans l'eau pour former une solution à au moins 3mM (ou approximativement 0,1 % en



poids) à pH 8,2 mais insuffisante pour former une solution à 1 % en poids,

b. un coefficient de séparation à l'éther d'au moins 1,0 à pH 7,2,

5 c. un coefficient de séparation au chloroforme d'au moins 0,01 à pH 7,2,

d. une constante de dissociation à l'égard de l'anhydrase carbonique n'excédant pas  $3 \times 10^{-8}$  en mole,

e. une constante de pénétration d'ordre premier dudit  
10 sulfonamide au travers d'une cornée de lapin vivant d'au moins  $0,005 \text{ h}^{-1}$ ,

f. une innocuité vis-à-vis de la cornée, et

g. une stabilité en solution et au contact de la cornée.

15 Selon la présente invention, on a découvert que, en dépit de l'enseignement du brevet européen n° 44 134, on pouvait utiliser en toute sécurité et avantageusement des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique autres que ceux décrits dans ce brevet et les appliquer directement sur la  
20 cornée sous la forme de gouttes d'une solution aqueuse. Ces autres inhibiteurs doivent avoir certaines propriétés pour remplir efficacement leur rôle de cette façon. En premier lieu, ils doivent avoir un pKa supérieur à 7,0 mais inférieur à 7,3, ou l'inhibiteur sous forme acide doit être  
25 suffisamment soluble dans l'eau pour produire une solution à au moins 3mM (ou approximativement 0,1 % en poids) à pH 8,2 mais insuffisamment soluble pour former une solution à 1 % en poids. Cette propriété est importante car elle permet d'utiliser le composé en solution à au moins 3mM à un pH  
30 inférieur à 8,2 et donc de l'appliquer sur l'oeil à un pH relativement neutre. Le pKa peut être mesuré par dosage du composé à la NaOH et détermination du point pour lequel la moitié du composé est neutralisé. Le pH à ce point est le pKa.

35 Une autre propriété nécessaire pour les composés selon l'invention est qu'ils doivent posséder un coefficient de séparation à l'éther d'au moins 1,0. Cette propriété, en



combinaison avec le coefficient de séparation au chloroforme, est une mesure de la solubilité de ce composé dans les lipides. Cela constitue une caractéristique critique car le composé doit être facilement absorbé par les matériaux lipidiques de l'oeil et être disponible pour un contact intime avec l'anhydrase carbonique de manière à régler son activité. Cette propriété est mesurée en préparant une solution aqueuse du composé à pH 7,2 et en agitant la solution avec un volume égal d'éther jusqu'à obtenir l'équilibre du système. Il se forme une phase étherée et une phase aqueuse que l'on sépare et que l'on analyse pour déterminer leur teneur respective en composé. Le coefficient est le rapport de la quantité de composé dans la phase étherée à la quantité de composé dans la phase aqueuse. Voir par exemple Maren, J. Pharm. Expt. Therap. Vol. 130, p. 26, (1960) pour le procédé d'analyse du composé dans chaque phase.

Une autre propriété critique nécessaire aux inhibiteurs employés selon l'invention est le coefficient de séparation au chloroforme qui doit être d'au moins 0,01. Cette propriété concerne également la solubilité du composé employé dans les lipides et elle est mesurée comme décrit ci-dessus à propos de l'éther. Le procédé est le même excepté que l'on utilise du chloroforme au lieu de l'éther.

Une autre propriété nécessaire pour les inhibiteurs utilisés selon l'invention est qu'ils doivent avoir une constante de dissociation à l'égard de l'anhydrase carbonique n'excédant pas  $3 \times 10^{-5}$  en mole. Cette propriété montre que le composé a une grande activité à l'égard de l'anhydrase carbonique dans le procès ciliaire de l'oeil qui est, au moins en partie, responsable de la sécrétion d'humeur aqueuse. La constante de dissociation est la concentration du composé qui inhibe la moitié de l'anhydrase carbonique dans un système de test dans lequel les conditions sont telles que le composé est présent en excès par rapport à l'anhydrase carbonique. Le système de test est décrit dans Maren, supra, et dans un article ultérieur de

Maren dans le même volume à la page 389.

Une autre propriété critique des composés inhibiteurs employés selon l'invention est que le composé doit avoir une constante de pénétration d'ordre premier au travers d'une cornée de lapin vivant d'au moins  $0,005 \text{ h}^{-1}$ . Cette propriété est importante car elle fixe une norme pour une vitesse à laquelle l'inhibiteur traversera la cornée vers l'intérieur de l'oeil et sera disponible pour inhiber l'activité de l'anhydrase carbonique en cet emplacement. Cela est mesuré en plaçant une solution du composé (environ 0,5 ml) sur la cornée d'un lapin vivant légèrement anesthésié. Les paupières sont maintenues par des pinces hémostatiques légères de manière à créer un puit adapté à retenir la solution jusqu'à ce qu'une concentration stable soit obtenue. A des intervalles déterminés, des prélèvements sont effectués dans la chambre antérieure de l'oeil du lapin et le médicament est dosé dans le fluide prélevé. Les analyses sont faites par la méthode de Maren, supra. Les données sont traitées pour fournir des constantes de vitesse de premier ordre qui sont citées ici.

Une autre propriété critique des composés selon l'invention est qu'ils doivent être pharmaceutiquement acceptables et qu'ils ne doivent pas nuire à la cornée traitée.

La dernière propriété qui est nécessaire pour un composé utilisé selon l'invention est qu'il doit être stable à l'égard de la décomposition en solution et au contact avec la cornée. Cette propriété peut être déterminée en dissolvant le composé dans une solution aqueuse et dans une solution contenant du tissu cornéen pour déterminer si le composé reste stable ou s'il se décompose en d'autres matériaux.

Aucun des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique précédemment employés pour l'administration parentérale n'est utilisable dans le procédé selon l'invention car aucun ne satisfait à tous les critères mentionnés ci-dessus et donc ne peut être utilisé en topique. Le meilleur inhibiteur



connu selon l'art antérieur est peut être l'acétazolamide (acétylamino-2 thiadiazole-1,3,4 sulfonamide-5) qui ne peut pas être mis en solution aqueuse au-dessous de pH 8 à des concentrations suffisantes pour permettre son utilisation efficace comme agent topique. En outre, le pKa de l'acétazolamide est de 7,4 ; son coefficient de séparation à l'éther de 0,14 et son coefficient de séparation au chloroforme de 0,001. On a testé ce matériau et on a trouvé qu'il était totalement impropre à réduire la pression intraoculaire par administration topique. Foss, Am. J. Ophthalmology, Vol. 30, p. 330 (1955). Le métazolamide (acétylimino-2 méthyl-3-thiadiazoline  $\Delta^2$  1, 3, 4 sulfonamide-5) est un autre inhibiteur de l'anhydrase carbonique connu mais il est impropre au procédé selon l'invention. Ce composé a un pKa de 7,4 et il ne peut pas être mis en solution neutre à une concentration suffisamment élevée pour permettre son application topique. Dans une série de tests utilisant le métazolamide en topique, la pression intraoculaire n'a pas été réduite, excepté un cas de très légère réduction dans l'une des séries de tests. L'éthoxzolamide (éthoxy-6 benzothiazole-sulfonamide-2) est encore un autre inhibiteur antérieurement connu ayant des propriétés quelque peu similaires à celles du méthazolamide. Ce matériau a un pKa de 8,1 et il ne peut pas être mis en solution aqueuse à une concentration supérieure à environ 0,004 %. Ce médicament est inefficace dans le traitement topique de l'oeil pour réduire la pression intraoculaire.

Un composé satisfaisant aux critères ci-dessus est l'ortho-chlorophényl-2-thiadiazole sulfonamide-5. Ce composé à pKa de 7,3, un coefficient de séparation à l'éther de 25, un coefficient de séparation au chloroforme de 10, une constante de dissociation de  $1 \times 10^{-6}$  M et une constante de pénétration de la cornée de lapin in vivo de  $0,3 \text{ h}^{-1}$ , il est stable en solution et il ne nuit pas à la cornée.

Le composé ci-dessus, c'est-à-dire l'ortho-chlorophényl-2-thiadiazole sulfonamide-5 ainsi que d'autres composés répondant aux critères répertoriés ci-dessus, sont utilis-

bles et efficaces dans la réduction de la pression intraoculaire et dans la réduction de la formation d'humeur aqueuse par traitement topique de l'oeil selon l'invention.

Les sulfonamides qui sont suffisamment hydrosolubles  
5 pour former une solution satisfaisant aux critères ci-dessus peuvent être utilisés sous forme acide. Les sulfonamides qui ne sont pas suffisamment hydrosolubles sont utilisés sous la forme de leurs sels hydrosolubles pharmaceutiquement acceptables, tels que leurs sels de sodium, de potassium, de  
10 triéthanolamine, etc. Les solutions de sulfonamide sont appliquées en topique sur l'oeil en soumettant l'intégralité de la cornée à la solution pendant une durée suffisante à la pénétration dans l'oeil d'une quantité d'inhibiteur de l'anhydrase carbonique suffisante pour obtenir une réduction  
15 de la formation d'humeur aqueuse et de la pression intraoculaire. La composition selon l'invention est capable d'abaisser la pression intraoculaire à une valeur inférieure à 4mm Hg et de réduire la formation d'humeur aqueuse de 30 à 80 %. En général, lorsque l'on emploie des solutions  
20 contenant environ 1 à 5 % en poids de sulfonamide, on obtient une pénétration efficace du sulfonamide en soumettant la cornée au médicament pendant d'environ 2 à 30 mn. La durée exacte d'exposition dépend de la nature du sulfonamide.



REVENDEICATIONS

1- Composition adaptée à l'application topique sur l'oeil, sous forme dosée, constituée par une solution aqueuse d'une quantité d'inhibiteur de l'anhydrase carbonique suffisante pour réduire la formation d'humeur aqueuse et la pression intraoculaire, caractérisée en ce que ledit inhibiteur de l'anhydrase carbonique est un sulfonamide pharmaceutiquement acceptable ayant les propriétés suivantes :

a. soit un pKa supérieur à 7,0 mais inférieur à 7,3, soit une solubilité suffisante dans l'eau pour former une solution à au moins 3mM à pH 8,2 mais insuffisante pour former une solution à 1 % en poids.

b. une coefficient de séparation à l'éther d'au moins 1,0,

c. un coefficient de séparation au chloroforme d'au moins 0,01,

d. une constante de dissociation à l'égard de l'anhydrase carbonique n'excédant pas  $3 \times 10^{-8}$  en mole,

e. une constante de pénétration d'ordre premier dudit sulfonamide au travers d'une cornée de lapin vivant d'au moins  $0,005 \text{ h}^{-1}$ ,

f. une innocuité vis-à-vis de la cornée, et

g. une stabilité en solution et au contact de la cornée.

2- Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit sulfonamide est un sulfonamide hétérocyclique.

3- Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que ledit sulfonamide est un thiadiazoline sulfonamide.

4- Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que ledit sulfonamide est l'ortho-chlorophényl-2 thiadiazole sulfonamide-5.