

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 688 694

②1 N° d'enregistrement national :

92 03390

⑤1 Int Cl⁵ : A 61 F 9/00, A 61 K 9/00

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 20.03.92.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 24.09.93 Bulletin 93/38.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : VETOQUINOL (S.A.) (société anonyme) — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Gurtler Florian et Gurny Robert.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Cabinet Malemont.

⑤4 Insert ophtalmique bioadhésif.

⑤7 On décrit un insert ophtalmique bioadhésif, plus particulièrement destiné à la libération prolongée et contrôlée d'une substance médicamenteuse. L'insert consiste en une matrice en matériau polymère composite dans laquelle est incorporée la substance médicamenteuse.

La matrice en matériau polymère composite comprend un polymère biocompatible hydrosoluble ainsi qu'un polymère biocompatible bioadhésif et, le cas échéant, un polymère biocompatible non hydrosoluble.

FR 2 688 694 - A1



Insert Ophtalmique Bioadhésif

5 L'invention a pour objet un insert ophtalmique bioadhésif, plus particulièrement un insert ophtalmique bioadhésif destiné à la libération prolongée et contrôlée d'une ou plusieurs substances médicamenteuses.

10 En médecine humaine comme en médecine vétérinaire, on connaît à ce jour de nombreuses compositions pharmaceutiques utilisées dans le traitement de troubles oculaires les plus variés, qu'il s'agisse d'inflammations telles que les conjonctivites, d'infections d'origine virale ou bactérienne, 15 du glaucome ou du syndrome de l'oeil sec (dry eye syndrom) par exemple. Ces compositions se présentent le plus souvent sous forme de collyres, de gels, de pommades, de films ou encore d'inserts que l'on dépose, dans ce dernier cas, soit dans le cul-de-sac conjonctival soit sous la paupière supérieure.

20 L'emploi d'inserts ophtalmiques est notamment recherché lorsque le traitement prescrit doit être de longue durée ou nécessite un temps de contact prolongé du principe actif, ou encore lorsque des applications doivent être répétées 25 fréquemment. Dans de tel cas, on vise aussi bien le confort du sujet traité, par la réduction du nombre d'interventions nécessaires par exemple, que le relargage contrôlé de la substance active sur une période suffisamment longue. Pour l'essentiel, de tels inserts sont obtenus à partir d'un 30 polymère ou copolymère hydrosoluble, notamment à partir d'un dérivé cellulosique hydrosoluble incorporant la substance active en proportions variables (voir p. ex. US-A-4.179.497, 4.343.787, 3.870.791 ou EP-A-0.108.661). On utilise alors un 35 matériau polymère unique, que l'on s'efforce d'adapter au but visé en fonction de ses caractéristiques propres, en agissant sur des paramètres tels que viscosité, poids moléculaire, cristallinité par exemple. Les moyens d'action disponibles sont cependant fort limités.

A l'heure actuelle, les inserts ophtalmiques disponibles ne permettent pas d'obtenir des temps de séjour prolongés, tout en garantissant un relargage approprié de la substance active. De plus, on observe souvent un déplacement fortuit de l'insert, soit que celui-ci passe derrière l'oeil, soit qu'il sorte de l'orbite. L'invention a le mérite de proposer un nouveau type d'insert ophtalmique permettant de surmonter avantageusement de tels inconvénients, assurant notamment la permanence de son positionnement et le relargage durable du principe actif médicamenteux.

L'invention a pour objet un insert ophtalmique bioadhésif, en particulier un insert ophtalmique bioadhésif destiné à la libération prolongée et contrôlée d'au moins une substance médicamenteuse se composant d'une matrice en matériau polymère composite dans laquelle est incorporée la substance médicamenteuse, la dite matrice en matériau composite polymère comprenant :

- un polymère biocompatible hydrosoluble et
- un polymère biocompatible bioadhésif.

L'invention a aussi pour objet un insert ophtalmique tel que défini ci-dessus caractérisé par une matrice en matériau polymère composite comprenant :

- un polymère biocompatible non hydrosoluble,
- un polymère biocompatible hydrosoluble et
- un polymère biocompatible bioadhésif.

Avantageusement, la matrice en matériau polymère composite de l'insert selon l'invention, comprend de 50 à 99,5 % en poids du polymère biocompatible hydrosoluble et de 0,5 à 5,0 % en poids du polymère biocompatible bioadhésif, le complément éventuel à 100 % en poids étant constitué par le polymère biocompatible non-hydrosoluble.

Selon l'invention, on peut utiliser avantageusement à titre de polymère biocompatible hydrosoluble, une hydroxyalkyl-cellulose, une maltodextrine, un chitosan, un amidon modifié tel par exemple un amidon prégélatinisé, un amidon déstructuré (voir par exemple US-A-4.900.361) ou un amidon partiellement hydrolysé, ou encore un alcool polyvinylique, cette énumération n'étant cependant pas exhaustive. On utilise de préférence une

hydroxyalkylcellulose telle une hydroxyéthylcellulose ou une hydroxypropylcellulose de poids moléculaire compris entre 10'000 et 1'000'000 ou plus, préférablement compris entre 80'000 et 125'000. De tels produits se trouvent dans le commerce spécialisé.

Selon l'invention, à titre de polymère biocompatible non hydrosoluble, on peut avantageusement utiliser une alkylcellulose non hydrosoluble, de préférence une éthylcellulose comme par exemple EC-N 50 NF ® (Hercules) ou encore Ethocel® (Premium Dow). Ajoutée en proportions adéquates à la masse de polymère hydrosoluble, l'éthylcellulose a pour effet d'allonger significativement la période de dissolution de l'insert ophtalmique et, par conséquent, la période de relargage de la substance médicamenteuse. Fait surprenant, l'incorporation d'éthylcellulose dans le matériau polymère choisi conformément à l'invention, conduit malgré tout à la dissolution complète de l'insert.

Selon l'invention, la matrice en matériau polymère comprend un polymère bioadhésif, c'est à dire un polymère naturel ou synthétique capable d'interaction stable avec un substrat biologique, telle la muqueuse du cul-de-sac conjonctival par exemple. A titre de polymère biocompatible bioadhésif, on peut avantageusement utiliser un polymère du type acide carboxylique polyvinylique (carboxy vinylpolymère) ou encore certains polysaccharides ou dérivés de polysaccharides bioadhésifs comme par exemple les éthers de cellulose, la méthylhydroxyéthylcellulose (Benecel® ME Aqualon, Tylose® MH Hoechst) ou la méthylhydroxypropyl-cellulose (Benecel® MP Aqualon) par exemple. On peut également utiliser des carboxyméthylcelluloses sodiques comme Blanose® Type 7 ou 9 (Aqualon) ou Tylose® C (Hoechst) par exemple.

On utilise de préférence un acide carboxylique polyvinylique non neutralisé, de poids moléculaire compris entre 450'000 et 4'000'000 tel un Carbopol® 934 P, 980, 984, 954, (Goodrich) ou Noveon® AA1 (Goodrich). Cet emploi de matériau non neutralisé dans un insert ophtalmique est à première vue surprenant puisque qu'il est reconnu comme irritant: en effet, celui-ci s'utilise normalement sous forme de sel de sodium. Dispersé en proportions adéquates au sein de la masse de matériau polymère, ce type de polymère bioadhésif perd son caractère irritant et garantit un temps de séjour prolongé de l'insert. En outre, ce type de polymère assure le positionnement de l'insert à son emplacement initial, offrant ainsi toute la sécurité voulue.

Selon l'invention, les polymères énumérés ci-dessus sont en outre choisis en fonction de leur caractère extrudable ou thermoformable, gage d'une méthode de préparation optimale, notamment pour ce qui concerne le mélange intime des constituants et l'incorporation de la substance médicamenteuse. Le mélange des ingrédients choisis et leur extrusion ou thermoformage subséquents peuvent être effectués au moyens des techniques usuelles.

Dans une mise en oeuvre préférentielle de l'invention, les constituants de la matrice en matériau polymère composite se répartissent comme suit :

- hydroxypropylcellulose de 50 à 99,5 % en poids
 - acide carboxylique polyvinylique non neutralisé de 0,5 à 5,0 % en poids,
- le complément éventuel à 100 % en poids étant constitué par de l'éthylcellulose.

Selon l'invention, on incorpore le plus généralement de 0,5 à 50 % poids, par exemple env. 25 % poids, de substance médicamenteuse dans l'insert en fonction de la nature de la

substance médicamenteuse, du type d'affection à traiter et de l'effet recherché. L'insert selon l'invention se présentera le plus généralement sous forme de bâtonnet, de disque, pastille ou film en fonction des besoins.

5

A titre de substance médicamenteuse, on peut utiliser les agents appropriés les plus divers, tels des agents antibactériens, antiviraux, antimycotiques, des antiglaucomes, antiphlogistiques, antiinflammatoires, antiallergiques, vasoconstricteurs, vasodilatateurs, myotiques, mydriatiques, anesthésiants ou encore des préparations à action lubrifiante (larmes artificielles). Cette énumération n'est cependant pas exhaustive. L'invention sera illustrée à l'aide des exemples ci-après, qui ne sont en aucun cas limitatifs.

10
15

Exemple 1

On prépare un insert contenant du sulfate de gentamycine comme substance médicamenteuse, incorporé à raison de 25 % poids dans une matrice en matériau polymère binaire obtenue à partir des composants suivants :

20

- hydroxypropylcellulose (Klucel® HXF - Aqualon)
- acide carboxylique polyvinylique non neutralisé (Carbopol® 934 P - Goodrich),

25

à laquelle on ajoute encore env. 0,5 % (par rapport au poids total) de fluoréscéine sodique comme traceur UV.

Les échantillons sont préparés après mélange intime des ingrédients ci-dessus à l'état pulvérulent, puis extrusion à l'aide d'une extrudeuse à piston, dans les conditions suivantes: température d'extrusion env. 160° C, durée 2 min, pression d'extrusion 200 kPa, diamètre de la filière 1,5 mm. Afin d'obtenir une homogénéisation parfaite des divers constituants, on procède à deux extrusions successives. Les inserts retenus pour expérimentation se présentent sous forme de bâtonnets de 5 mm de long et 1,35 à 1,45 mm de diamètre.

30
35

Pour l'expérimentation in vivo, les échantillons ont été déposés dans la partie postérieure du cul-de-sac conjonctival de lapins (1 à 5 sujets par expérimentation). La présence ou l'absence de l'insert est alors déterminée au moyen d'une lampe UV, des contrôles visuels étant effectués à intervalles réguliers. Les résultats obtenus ont été rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Echant.	HPC*	Carbopol®	Durée	Taux d'échec
no	%	%	h	**
011	100	0	7	40
013	99,5	0,5	8	0
018	99,0	1,0	16	0

* Hydroxypropylcellulose

**nombre d'inserts expulsés exprimé en %

Exemple 2

On prépare un insert contenant du sulfate de gentamycine comme substance médicamenteuse, incorporé à raison de 25 % poids dans une matrice en matériau polymère ternaire obtenue à partir des composants suivants :

- éthylcellulose EC N-50 NF® (Hercules)
- hydroxypropylcellulose (Klucel® HXF - Aqualon)
- acide carboxylique polyvinylique non neutralisé (Carbopol® 934 P - Goodrich),

à laquelle on ajoute encore env. 0,5 % (par rapport au poids total) de fluoréscéine sodique comme traceur UV .

Les échantillons sont ensuite soumis au processus d'extrusion décrit plus haut, pour être ensuite testés in vivo dans des conditions identiques, sur le lapin. Les résultats observés sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

	Echant.	HPC*	EC**	Carbopol®	Durée	Taux d'échec
5	no	%	%	%	h	***
	017	89,5	10,0	0,5	9	15
	020	89,0	10,0	1,0	21	0
	022	79,0	20,0	1,0	19	0
	026	78,0	20,0	2,0	19	0
10	028	77,0	20,0	3,0	20	0
	030	76,0	20,0	4,0	20	0
	031	75,5	20,0	4,5	19	0

* Hydroxypropylcellulose

15 ** Ethylcellulose

*** nombre d'inserts expulsés exprimés en %

20

25

30

35

REVENDICATIONS

1. Insert ophtalmique, en particulier insert ophtalmique destiné à la libération prolongée et contrôlée d'au moins une substance médicamenteuse, caractérisé en ce qu'il se compose d'une matrice en matériau polymère composite dans laquelle est incorporée la substance médicamenteuse, la dite matrice en matériau polymère composite comprenant
 - un polymère biocompatible hydrosoluble et
 - un polymère biocompatible bioadhésif.

2. Insert ophtalmique, en particulier insert ophtalmique destiné à la libération prolongée et contrôlée d'au moins une substance médicamenteuse, caractérisé en ce qu'il se compose d'une matrice en matériau polymère composite dans laquelle est incorporée la substance médicamenteuse, la dite matrice en matériau polymère composite comprenant
 - un polymère biocompatible non hydrosoluble,
 - un polymère biocompatible hydrosoluble, et
 - un polymère biocompatible bioadhésif.

3. Insert ophtalmique selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la matrice en matériau polymère composite comprend de 50 à 99,5 % en poids du polymère biocompatible hydrosoluble et de 0,5 à 5 % en poids du polymère biocompatible bioadhésif, le complément éventuel à 100 % en poids étant constitué par le polymère biocompatible non-hydrosoluble.

4. Insert ophtalmique selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que le matériau polymère composite est un matériau extrudable ou thermoformable.

5. Insert ophtalmique selon l'une des revendication 1 à 4, caractérisé en ce que le polymère biocompatible hydrosoluble est choisi parmi les hydroxyalkylcelluloses, les maltodextrines, les chitosans, les amidons modifiés tels les amidons destructurés ou les amidons partiellement hydrolysés, et les alcools polyvinyliques.

6. Insert ophtalmique selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'hydroxy-alkylcellulose est une hydroxypropylcellulose ayant un poids moléculaire compris entre 10'000 et 1'000'000.

5 7. Insert ophtalmique selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le polymère biocompatible bioadhésif est choisi parmi les acides carboxyliques polyvinyliques et les polysaccharides et dérivés de polysaccharides bioadhésifs, de
10 préférence un acide carboxylique polyvinylique non neutralisé ayant un poids moléculaire compris entre 450'000 et 4'000'000.

8. Insert ophtalmique selon l'une des revendications 2 à 7, caractérisé en ce que le polymère biocompatible non hydrosoluble est choisi parmi les alkylcelluloses non hydrosolubles.
15

9. Insert ophtalmique selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la matrice en matériau polymère composite comprend de 50 à 99,5 % en poids d'hydropropylcellulose et de 0,5 à 5,0 %
20 en poids d'acide carboxylique polyvinylique non neutralisé, le complément éventuel à 100 % étant constitué par de l'éthylcellulose.

25 10. Insert ophtalmique selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'il comporte de 0,5 à 50 % poids de substance médicamenteuse.

30 11. Insert ophtalmique selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que la substance médicamenteuse est choisie parmi les agents antibactériens, antiviraux, antimycotiques, antiglaucomes, antiphlogistiques, antiinflammatoires, antiallergiques, vasoconstricteurs, vasodilatateurs, myotiques,
35 mydriatiques, anesthésiants et lubrifiants.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

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

FR 9203390
FA 469165

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	STN FILE SERVER & FILE CA & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 112, no. 8, résumé no. 62641z, Columbus, Ohio, US; & JP-A-01 071 822 (ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD) 16-03-1989 * Résumé en entier *	1,3-11
X	FR-A-2 305 173 (LABORATOIRES CHAUVIN-BLACHE) * Page 12, exemples 25-27; revendications *	1-11
X	EP-A-0 316 838 (FARMA RESA) * Page 3, ligne 13 - page 4, ligne 28; revendications *	1-11
Y	EP-A-0 246 653 (SYNTEX (USA) INC.) * Revendications *	1-11
Y	FR-A-2 319 375 (MERCK & CO.) * Page 3, ligne 7 - page 4, ligne 31; revendications *	1-11
X,Y	EP-A-0 077 261 (MERCK & CO.) * Page 2, ligne 23 - page 4, ligne 29; revendications *	1-11
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
10-12-1992		BERTE M.J.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)

A 61 K