

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 35716 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/14**

(43) Date de publication :  
**01.12.2014**

---

(21) N° Dépôt :  
**37033**

(22) Date de Dépôt :  
**15.05.2014**

(30) Données de Priorité :  
**23.11.2011 US 61/563,229**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/US2012/066185 21.11.2012**

(71) Demandeur(s) :  
**NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35 (CH)**

(72) Inventeur(s) :  
**SINGH, Rajinder ; LI, Ping ; VERMA, Daya ; KRISHNAMACHARI, Yogita ; SHEN, Xiaohong ; LEE, Hanchen ; TAN, LayChoo**

(74) Mandataire :  
**SABA & CO**

---

(54) Titre : **FORMULATIONS PHARMACEUTIQUES**

(57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE DES FORMULATIONS PHARMACEUTIQUES ORALES SOLIDES DE (S)-MÉTHYL(1-((4-(3-(5-CHLORO-2-FLUORO-3-(MÉTHYLSULFONAMIDO)PHÉNYL)-1-ISOPROPYL-1H-PYRAZOL-4-YL)PYRIMIDIN-2-YL)AMINO)PROPAN-2-YL)CARBAMATE (COMPOSÉ A) ET L'UTILISATION DE CES FORMULATIONS POUR LE TRAITEMENT DE MALADIES PROLIFÉRATIVES, COMME LES MALADIES À TUMEUR SOLIDE.

## ABREGÉ

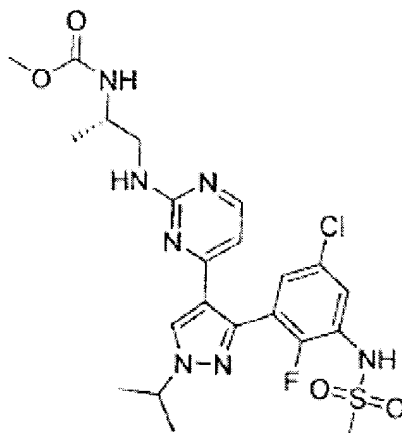
Cette invention concerne des formulations pharmaceutiques orales solides de (S)-(1-((4-(3-(5-chloro-2-fluoro-3-  
5 (méthylsulfonamido)phényl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl) pyrimidin-2-yl)amino)propan-2-yl)carbamate de méthyle (COMPOSE A) et l'utilisation de ces formulations pour le traitement de maladies prolifératives, telles que les maladies à tumeur solide.

## FORMULATIONS PHARMACEUTIQUES

## ARRIERE-PLAN

5            Cette invention concerne des formulations pharmaceutiques orales solides de (S)-(1-((4-(3-(5-chloro-2-fluoro-3-(méthylsulfonamido)phényl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl)amino)propan-2-yl)carbamate de méthyle (COMPOSE A) et l'utilisation de ces formulations  
10 pour le traitement de maladies prolifératives, telles que les maladies à tumeur solide.

Le COMPOSE A a la structure chimique :



15

Sa préparation et son utilisation comme inhibiteur de B-RAF pour le traitement de maladies prolifératives, telles que les maladies à tumeur solide, comme le mélanome et le cancer colorectal, sont décrites  
20 dans WO 2011/025927, qui est ici incorporé par référence dans sa totalité.

Le COMPOSE A est un composé de classe II de la  
25 BCS présentant une solubilité dans l'eau médiocre à pH faiblement acide et neutre qui pose un défi pour la

biodisponibilité orale et l'effet thérapeutique. Le composé présente des caractéristiques de solubilité de base faible typiques et est hautement soluble à faible pH, commence à décliner à environ pH 3 et reste bas à un taux  
5 de solubilité intrinsèque sur la plage de pH neutre. Lors de la vidange de l'estomac, le COMPOSE A a la tendance à précipiter rapidement de la solution en raison d'une chute brutale de solubilité dans le pH intestinal. Ceci réduit de façon significative le COMPOSE A qui est disponible pour  
10 l'absorption intestinale. La présente invention concerne des formulations en dispersion solide pharmaceutiques biodisponibles par voie orale du COMPOSE A.

#### BREVE DESCRIPTION DES FIGURES

15

La Figure 1 représente le profil de dissolution en 2 stades de la formulation décrite dans l'Exemple 1.

La Figure 2 représente la dissolution en 2 stades  
20 (pH 2 les 60 premières minutes puis 6,8 après 60 minutes) des formulations décrites dans les Exemples 2-7.

La Figure 3 représente le profil de dissolution de la formulation de comprimé décrite dans l'Exemple 8.

25

#### DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

Le COMPOSE A est un composé de classe II BCS qui présente des caractéristiques de solubilité de base faible  
30 typiques : une solubilité supérieure à faible pH et une solubilité limitée autour du pH neutre. Les composés thérapeutiques ayant de telles caractéristiques de solubilité présentent typiquement aux scientifiques de la

formulation pharmaceutique un défi en essayant de préparer des formulations orales capables d'améliorer la biodisponibilité orale du composé thérapeutique. De tels défis dans la préparation de formes posologiques orales solides du COMPOSE A sont surmontés, conformément à la présente invention, par la formulation du composé sous la forme d'une dispersion solide.

Les dispersions solides sont des formulations pharmaceutiques spécialisées. La formulation en dispersion solide la plus appropriée est celle qui améliore la solubilité et la vitesse de dissolution et maintient la stabilité de la substance médicamenteuse dans un état amorphe. Dans une formulation en dispersion solide typique, la substance médicamenteuse est uniformément dispersée dans une matrice solide qui favorise la dissolution du médicament dans le tractus gastro-intestinal et maintient le médicament dans un état amorphe à haute énergie.

20

Les dispersions solides pharmaceutiques sont obtenues par des techniques connues dans l'art, par exemple, évaporation de solvant, malaxage et extrusion à l'état fondu.

25

Conformément à la présente invention, une phase interne est préparée. La phase interne est une dispersion solide comprenant le COMPOSE A dans une matrice polymère appropriée, qui est composée, par exemple, d'un liant hydrophile, d'un tensio-actif et d'excipients supplémentaires facultatifs, qui sont connus dans la technique, en faisant suivre par un broyage pour réduire la dimension de particule.

Avant le pastillage ou l'encapsulation, la phase interne est, de préférence, combinée avec des excipients supplémentaires, qui sont collectivement désignés ici comme la phase externe. Un ou plusieurs parmi un acidifiant, une charge, un désintégrant, un agent améliorant l'écoulement et un lubrifiant sont typiquement compris dans la phase externe.

10 Ainsi, la présente invention concerne une formulation pharmaceutique orale solide qui comprend une dispersion solide comprenant le COMPOSE A.

Dans un mode de réalisation, la présente invention est une formulation pharmaceutique orale solide qui comprend :

- (a) une phase interne qui est une dispersion solide comprenant le COMPOSE A, et
- (b) une phase externe qui comprend des excipients supplémentaires.

De préférence, la phase interne, ou, de façon davantage préférée, la phase externe comprend un acidifiant.

25

La présente invention concerne de plus une formulation pharmaceutique orale solide qui comprend :

- (a) une phase interne qui est une dispersion solide comprenant le COMPOSE A, un liant hydrophile et un tensio-actif ; et
- (b) une phase externe qui comprend des excipients supplémentaires.

Dans un autre mode de réalisation, la présente invention est une formulation pharmaceutique orale solide qui comprend :

- 5 (a) une phase interne qui est une dispersion solide comprenant le COMPOSE A, un liant hydrophile, un tensio-actif et
- (b) une phase externe qui comprend un ou plusieurs parmi un acidifiant, une charge, un désintégrant, un agent améliorant l'écoulement et un lubrifiant.

10

Le liant hydrophile devrait être approprié pour une miscibilité complète avec le COMPOSE A et lors de la dissolution de la formulation, servir d'inhibiteur de précipitation du COMPOSE A. Des liants hydrophiles  
15 appropriés pour être inclus dans la phase interne comprennent la copovidone, l'hydroxypropylméthylcellulose, la polyvinylpyrrolidone, l'hydroxypropylcellulose et un copolymère de méthacrylate, le poly(oxyde d'éthylène), l'acétate succinate de HPMC, le phtalate de HPMC. La  
20 copovidone est notamment utile comme liant hydrophile. Le KOLLIDON VA64, qui est un copolymère de 1-vinyl-2-pyrrolidone et d'acétate de vinyle dans un rapport de 6:4 en masse et est disponible auprès de BASF, est hautement approprié pour une utilisation comme liant hydrophile dans  
25 la phase interne.

Le tensio-actif devrait être approprié pour une utilisation dans l'extrusion à l'état fondu pour améliorer la dissolution et la solubilisation du COMPOSE A. Dans  
30 certains cas, le tensio-actif peut aider à réduire la température de traitement par son effet plastifiant. Des tensio-actifs appropriés pour être inclus dans la phase interne comprennent les poloxamères, tels que le Poloxamère

188, le lauryl sulfate de sodium, le Tween 80, le sorbitol, le polysorbate 20, le polysorbate 80, la vitamine E TPGS et le polyéthylène glycol.

5 Des excipients supplémentaires qui peuvent facultativement être inclus dans la phase interne comprennent les acidifiants et les plastifiants.

Dans les modes de réalisation préférés, la phase  
10 interne, ou de préférence la phase externe, comprend un acidifiant pour contrôler le pH micro-environnemental dans la plage acide. Des acidifiants appropriés comprennent les acides organiques tels que l'acide citrique, l'acide succinique, l'acide maléique, l'acide tartrique, l'acide  
15 malique et l'acide adipique.

Les charges, désintégrants, agents améliorant l'écoulement et lubrifiants appropriés sont connus de l'homme du métier.

20

Des charges particulièrement utiles comprennent le lactose, la maltodextrine, le mannitol, la cellulose microcristalline, l'amidon pré-gélatinisé et les esters de saccharose.

25

Des désintégrants utiles comprennent la crospovidone, la croscarmellose sodique, le glycolate d'amidon sodique, la cellulose microcristalline et l'amidon pré-gélatinisé.

30

Des agents améliorant l'écoulement utiles comprennent le dioxyde de silicium colloïdal, le talc, le stéarate de magnésium et le mannitol.



Les lubrifiants utiles comprennent le stéarate de magnésium, le stéarate de calcium, le monostéarate de glycéryle, l'huile de ricin hydrogénée, le lauryl sulfate de sodium, le stéaryl fumarate de sodium, l'acide stéarique, le stéarate de zinc, le talc, la cellulose microcristalline et les esters de saccharose.

Dans différents modes de réalisation de la présente invention, la phase interne comprend diverses plages de % en poids/poids de principe actif, de liant hydrophile et de tensio-actif. Par exemple, la présente phase interne peut comprendre 5-70 % de Composé A, 10-90 % de liant hydrophile et 5-30 % de tensio-actif, de préférence 5-50 % de Composé A, 30-80 % de liant hydrophile et 5-30 % de tensio-actif, de façon davantage préférée 5-40 % de Composé A, 50-80 % de liant hydrophile et 5-20 % de tensio-actif.

Dans différents modes de réalisation de la présente invention, la phase externe comprend diverses plages de % en poids/poids d'acidifiant, de charge, de désintégrant, d'agent améliorant l'écoulement et de lubrifiant. Par exemple, la présente phase externe peut comprendre 1-70 % d'acidifiant, 20-70 % de charge, 0-30 % de désintégrant, 0-10 % d'agent améliorant l'écoulement et 0-10 % de lubrifiant, de préférence 2-60 % d'acidifiant, 30-70 % de charge, 5-20 % de désintégrant, 0,5-5 % d'agent améliorant l'écoulement et 0,5-5 % de lubrifiant, de façon davantage préférée 10-40 % d'acidifiant, 20-40 % de charge, 1-15 % de désintégrant, 1-5 % d'agent améliorant l'écoulement et 1-5% de lubrifiant.

Dans différents modes de réalisation de la présente invention, la forme posologique orale solide, par exemple, des capsules ou des comprimés, sont un mélange des phases interne et externe dans un rapport de 100:0 à 30:70, 5 de préférence de 80:20 à 40:60, de la façon que l'on préfère le plus de 75:25 à 50:50.

La stabilisation d'une forme amorphe du COMPOSE A dans une formulation en dispersion solide améliore la 10 biodisponibilité, attribuable à une vitesse de dissolution supérieure et à une solubilité cinétique supérieure de la forme amorphe par comparaison avec la forme cristalline.

Lorsque le COMPOSE A reste sous forme amorphe, 15 une augmentation de la solubilité cinétique et de la vitesse de dissolution ainsi que de la biodisponibilité orale est obtenue à l'aide de la formulation en dispersion solide.

20 Dans un mode de réalisation, la présente invention est formulée sous la forme d'une capsule, telle qu'une capsule de gélatine dure ou une capsule élastique molle. En variante, la présente invention est sous la forme d'un comprimé ou d'une pilule. Dans ces formulations 25 orales solides, la quantité du COMPOSE A peut être présente dans les plages de 1-1500 mg, 2,5-800 mg ou 5-400 mg, les exemples préférés comprenant 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg et 500 mg.

30 Les formulations orales solides de la présente invention peuvent être administrées pour traiter des maladies qui sont sensibles à l'inhibition de B-RAF, en particulier des maladies qui sont caractérisées par une

mutation dans B-RAF, en particulier le mélanome et le cancer colorectal.

Ainsi, la présente invention concerne en outre  
5 l'utilisation d'une formulation pharmaceutique orale solide  
décrite ci-dessus pour la préparation d'un médicament pour  
le traitement d'une maladie proliférative, notamment dans  
lequel la maladie proliférative est une maladie à tumeur  
solide caractérisée par une mutation dans B-RAF, telle que  
10 le mélanome ou le cancer colorectal.

La présente invention concerne en outre un  
procédé de traitement d'une maladie proliférative qui  
comprend l'administration à un patient nécessitant un  
15 traitement d'une quantité thérapeutiquement efficace d'une  
formulation décrite ici, notamment dans lequel la maladie  
proliférative est une maladie à tumeur solide caractérisée  
par une mutation dans B-RAF, telle que le mélanome ou le  
cancer colorectal.

20

Les Exemples suivants sont destinés à illustrer  
l'invention mais non à la limiter.

#### Exemple 1

25

La composition suivante est préparée à charge de  
médicament constante de 15 % et formulée en capsules de 10,  
25, 50 mg et 100 mg.

Ingrédient	%p/p
<b>Interne</b>	
Composé A	15
Kollidon VA64	45
Pluronic F 68	5
<b>Externe</b>	
Acide succinique	13
Cellulose MKGR	16
Crosspovidone	5
Stéarate de Mg	0,5
Aerosil	0,5
<b>Total</b>	<b>100</b>

Ingrédient	Capsule de 10 mg	Capsule de 25 mg	Capsule de 50 mg	Capsule de 100 mg
Phase interne (mg)				
Composé A	10,0	25,0	50,0	100,0
Kollidon VA64	29,9	74,8	150,0	300,0
Poloxamère 188 (Pluronic F68)	3,3	8,4	16,7	33,3
Phase externe (mg)				
Acide succinique	8,7	21,7	43,3	86,7
Cellulose microcristalline	10,7	26,7	53,3	106,7
Crospovidone	3,3	8,4	16,7	33,3
Aerosil	0,3	0,9	1,7	3,3
Stéarate de magnésium	0,3	0,9	1,7	3,3
Total (mg)	66,6	166,5	333,4	666,6

Procédé de fabrication :

5

Le traitement est effectué par extrusion à l'état fondu à chaud à l'aide d'une extrudeuse Leistritz à deux vis de 18 mm, en faisant suivre par le broyage des extrudats, mélange avec la phase externe et tamisage.

Après l'opération de mélange, le mélange est encapsulé dans des capsules de gélatine dure roses de dimension 0 et 00 pour des doses de médicament de respectivement 50 et 100 mg. Une approche étape par étape est présentée ci-après :

- Peser la quantité requise du Composé A, de Kollidon VA64 et de Poloxamère 188
- Mélanger le mélange
- Extruder le mélange sur une extrudeuse Leistreiz à double vis de 18 mm à une vitesse d'alimentation de 1 kg/heure en maintenant des températures de 50 à 160 °C dans l'extrudeuse
- Broyer l'extrudat
- Ajouter de l'acide succinique tamisé et la cellulose microcristalline tamisée
- Ajouter et mélanger les extrudats broyés, l'acide succinique et la cellulose microcristalline
- Ajouter la crospovidone et l'aerosil
- Mélanger le mélange
- Ajouter le stéarate de magnésium pré-tamisé
- Mélanger le mélange
- Encapsulation à l'aide d'un dispositif d'encapsulation H&K

Les données pharmacocinétiques (PK) de singe in vivo avec les capsules résultantes montrent une biodisponibilité appropriée pour une administration orale avec une Cmax moyenne de 11 833 ng/ml, une Tmax à 4 heures et une aire sous la courbe (AUC) de 32 686 ng\*h/ml.

Les données XRPD indiquent une stabilité physique de la formulation de dispersion solide amorphe (aucune indication de conversion en la substance médicamenteuse

crystalline) lors du stockage à des conditions de stabilité accélérées de 40 °C/75 % d'humidité relative (HR) pendant 4 semaines.

5 Des études de dissolution en 2 stades in vitro n'indiquent pas de changement dans la cinétique de dissolution de la dispersion solide entre l'instant initial (0 semaine) et à 4 semaines dans des conditions accélérées de stockage à l'état stable indiquant aucun changement dans  
10 la stabilité physique de la dispersion solide.

La présente formulation présente une température de transition vitreuse (Tg) de 97 °C qui est au-dessus de la température recommandée de stockage de produit  
15 médicamenteux de pas plus de 30 °C, démontrant une stabilité physique sans conversion de la substance médicamenteuse amorphe en la substance médicamenteuse cristalline médiocrement soluble dans l'eau.

20 La présente formulation présente une excellente stabilité chimique lors du stockage dans des conditions accélérées de stabilité à 40 °C/75 % HR sans aucune preuve de tous produits de dégradation et avec des résultats de teneur d'essai de 100 % pour le COMPOSE A.

25

#### Exemple 2

La formulation suivante est préparée d'une manière similaire à celle décrite dans l'Exemple 1.

30

Ingrédient	%p/p
<b>Interne</b>	
LGX818	17
PVP-K30	51
Sorbitol	5
<b>Externe</b>	
Acide succinique	9
Cellulose MKGR	12
Crosspovidone	5
Stéarate de Mg	0,5
Aerosil	0,5
<b>Total</b>	<b>100</b>

Cette formulation présente une température de transition vitreuse (Tg) de 109 °C, démontrant une  
5 stabilité physique sans conversion de la substance  
médicamenteuse amorphe en la substance médicamenteuse  
cristalline médiocrement soluble dans l'eau.

### Exemple 3

10

Le tableau suivant décrit les résultats d'une  
étude pharmacocinétique chez des singes du Composé A  
formulé en tant que microémulsion dosée à 50 mg/kg et des  
formulations de l'Exemple 1 (Dispersion solide 1) et de  
15 l'Exemple 2 (Dispersion solide 2) à une dose de 200 mg du  
Composé A.

Traitement_ID	Sujet_	Tmax (h)	Cmax ng/mL	AUCfinal ng*h/mL	Tfinal (h)
Micro-émulsion (précoce)  1	singe 1	2	2510	21000	30
	singe 2	4	3410	25400	30
	singe 3	4	727	8820	30
	Moyenne	3,3	2216	18407	
	Ecart-type	1,2	1366	8589	
Dispersion solide_1 (Kollidon)  A présenté un vomissement	singe 1	4	9830	42377	30
	singe 2	2	13500	35816	30
	singe 3	2	10600	24626	30
	singe 4	2	271	1037	8
	singe 5	8	13400	27924	24
	Moyenne		11833	32686	
Ecart-type		1894	7986		
Dispersion solide_2 (PVP-K30)	singe 1	2	18100	43327	30
	singe 2	2	13000	29756	30
	singe 3	2	2220	5804	30
	singe 4	1	14500	33177	30
	singe 5	1	12900	21390	30
	Moyenne		12144	26691	
Ecart-type		5933	14076		

## Exemples 2-7

- 5 Les formulations suivantes sont préparées par des techniques similaires à celles décrites dans l'Exemple 1, mais avec une phase unique. Les profils de dissolution des formulations sont rapportés dans la Figure 2.



Formulation 2 :

Ingrédients	%P/P
Composé A	25,00
Vitamine E TPGS	41,67
Polyéthylène glycol 4000	26,33
Hydroxypropylméthyl cellulose	5,00
Talc	2,00

Formulation 3 :

5

Ingrédients	%P/P
Composé A	25,00
Vitamine E TPGS	41,67
Polyéthylène glycol 4000	16,33
Hydroxypropylméthyl cellulose	15,00
Talc	2,00

Formulation 4 :

Ingrédients	%P/P
Composé A	25,00
Vitamine E TPGS	41,67
Polyéthylène glycol 4000	5,92
Hydroxypropylméthyl cellulose	15,00
Acide maléique	5,41
Eudragit L100-55	5,00
Talc	2,00

10 Formulation 5 :

Ingrédients	%P/P
Composé A	25,00
Vitamine E TPGS	41,67
Polyéthylène glycol 4000	5,92
Hydroxypropylméthyl cellulose	5,00

16

Acide maléique	5,41
Eudragit L100-55	15,00
Talc	2,00

Formulation 6 :

Ingrédients	%P/P
Composé A	24,00
Vitamine E TPGS	40,00
Hydroxypropylméthyl cellulose	14,40
Acide maléique	5,20
Eudragit L100-55	14,40
Talc	2,00

5 Formulation 7 :

Ingrédients	%P/P
Composé A	24,00
Vitamine E TPGS	40,00
Polyéthylène glycol 4000	1,20
Hydroxypropylméthyl cellulose	14,40
Acide lactique	4,00
Eudragit L100-55	14,40
Talc	2,00

Exemple 8

10 La formulation suivante est préparée par des techniques similaires à celles décrites dans l'Exemple 1, mais sous forme posologique de comprimé. Le profil de dissolution de la formulation dans un milieu HCl 0,1N est rapporté dans la Figure 3.

15

Formulation 8 :

Ingrédient	%p/p
<b>Interne</b>	
Composé A	10,0
Kollidon VA64	30,1
Pluronic F 68	3,4
<b>Externe</b>	
Kollidon VA64	3,0
Cellulose MKGR	37,5
Crosspovidone	15,0
Stéarate de Mg	1,0
<b>Total</b>	<b>100</b>

## REVENDICATIONS

1 - Formulation pharmaceutique orale solide qui comprend une dispersion solide comprenant le COMPOSE A.

5

2 - Formulation pharmaceutique orale solide selon la revendication 1, qui comprend : une phase interne qui est une dispersion solide comprenant le COMPOSE A, et une phase externe qui comprend des excipients supplémentaires.

10

3 - Formulation pharmaceutique orale solide selon la revendication 2, dans laquelle la phase interne ou la phase externe comprend un acidifiant.

15

4 - La présente invention concerne de plus une formulation pharmaceutique orale solide selon la revendication 2, qui comprend :

- une phase interne qui est une dispersion solide comprenant le COMPOSE A, un liant hydrophile et un tensio-actif ; et

20

- une phase externe qui comprend des excipients supplémentaires.

5 - Formulation pharmaceutique orale solide selon la revendication 1, qui comprend :

25

- une phase interne qui est une dispersion solide comprenant le COMPOSE A, un liant hydrophile, un tensio-actif et

30

- une phase externe qui comprend un ou plusieurs parmi un acidifiant, une charge, un désintégrant, un agent améliorant l'écoulement et un lubrifiant.

6 - Utilisation d'une formulation pharmaceutique orale solide selon la revendication 1 pour la préparation d'un médicament pour le traitement d'une maladie proliférative.

5

7 - Utilisation d'une formulation selon la revendication 1 pour le traitement d'une maladie proliférative.

10

8 - Utilisation des formulations orales solides selon la revendication 1 pour le traitement d'une maladie qui est sensible à l'inhibition de B-RAF.

9 - Utilisation selon la revendication 8 dans laquelle la maladie est caractérisée par une mutation dans B-RAF.

10 - Utilisation selon la revendication 9 dans laquelle la maladie est le mélanome ou le cancer colorectal.

20

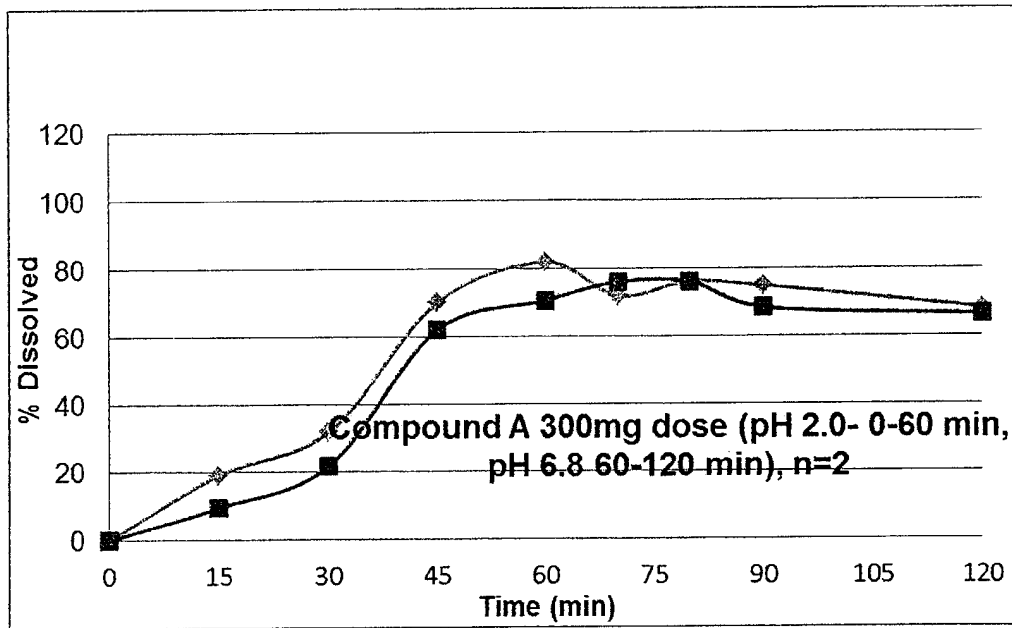


FIGURE 1

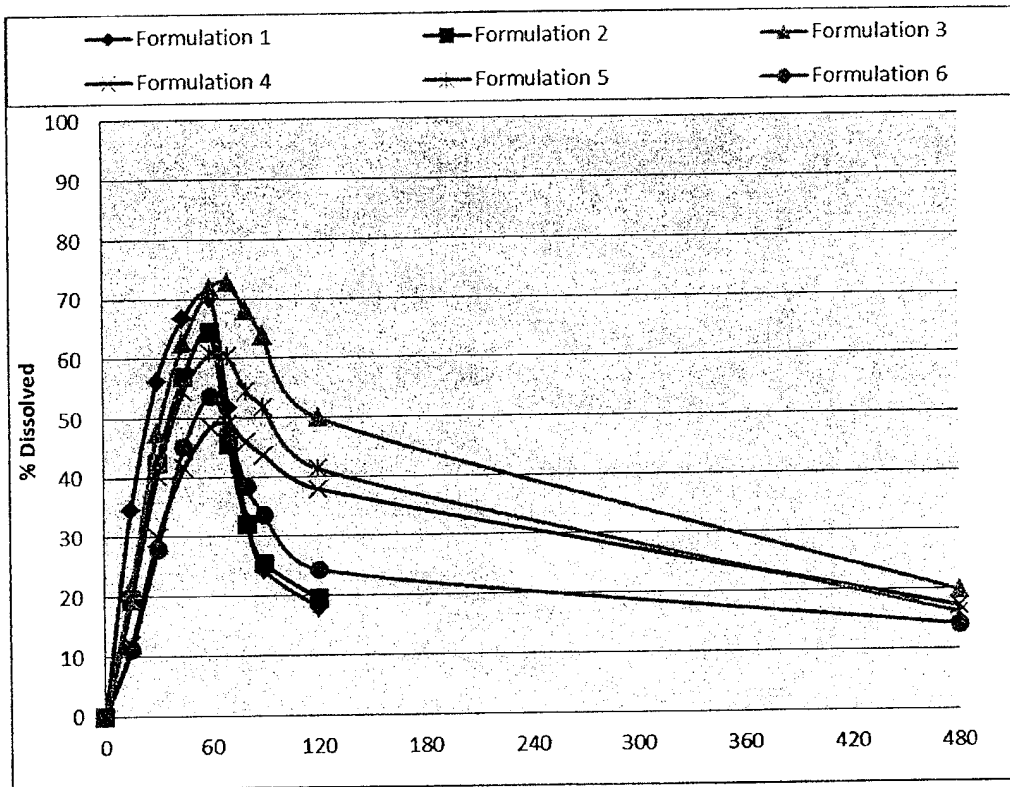


FIGURE 2

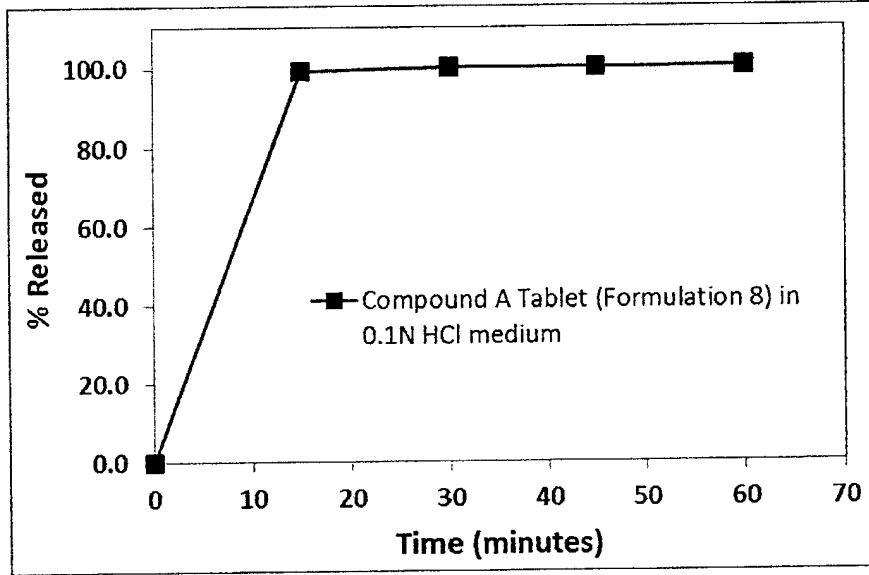


FIGURE 3