

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39725 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/444; A61K 9/14; C07D 251/18; A61K 9/20; A61P 35/00; A61K 9/16**
- (43) Date de publication : **30.09.2021**

-
- (21) N° Dépôt : **39725**
- (22) Date de Dépôt : **13.03.2015**
- (30) Données de Priorité : **14.03.2014 US 201461953480 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2015/020346 13.03.2015**
- (71) Demandeur(s) : **Les Laboratoires Servier SAS, 50 rue Carnot 92284 Suresnes Cedex (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **GU, Chong-Hui**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **15761216.9**

-
- (54) Titre : **COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DE COMPOSÉS THÉRAPEUTIQUEMENT ACTIFS**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés et des compositions pharmaceutiques utiles pour traiter le cancer, et des méthodes de traitement du cancer comprenant l'administration, à un patient en ayant besoin, d'un composé ou d'une composition pharmaceutique décrit(e) dans la description.

REVENDEICATIONS :

1. Composition pharmaceutique comprenant : (a) le composé (S)-N-((S)-1-(2-chlorophényl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoéthyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(5-fluoropyridin-3-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (Composé 1), ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en tant que partie d'une dispersion solide dans laquelle la dispersion solide comprend un polymère hydrosoluble, éventuellement dans lequel le polymère est un polymère cellulosique ; ou un polymère partiellement soluble dans l'eau et éventuellement (b) un ou plusieurs support(s) pharmaceutiquement acceptable(s) ; pour une utilisation dans une méthode de traitement de tumeurs solides avancées chez un sujet, chacune caractérisée par la présence d'un allèle mutant d'IDH1.
2. Composition pharmaceutique à utiliser selon la revendication 1, dans laquelle les tumeurs solides avancées sont choisies parmi le gliome, les cholangiocarcinomes intrahépatiques (IHCC), le chondrosarcome, le cancer de la prostate, le cancer du côlon, le mélanome et le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC).
3. Composition pharmaceutique à utiliser selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, dans laquelle le polymère est choisi parmi le succinate d'acétate d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMCAS) et l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC).
4. Composition pharmaceutique à utiliser selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle le polymère est le HPMCAS, éventuellement dans lequel la dispersion solide est une dispersion séchée par pulvérisation.
5. Composition pharmaceutique à utiliser selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle la dispersion comprend entre environ 30 % et 70 % en poids/poids de composé 1, ou entre environ 40 % et 60 % en poids/poids de composé 1, ou environ 50 % p/p du composé 1, ou entre environ 15 et 35 % p/p du composé 1, ou environ 25 % p/p du composé 1.
6. Composition pharmaceutique à utiliser selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle la dispersion solide est une dispersion amorphe, éventuellement dans laquelle la dispersion comprend en outre :
un tensioactif, éventuellement dans lequel le tensioactif est la vitamine E Tocophéryl Polyéthylène Glycol Succinate (Vitamine E TPGS) ; et/ou
une charge, éventuellement dans laquelle la charge est de la cellulose microcristalline ; et/ou
un délitant, éventuellement dans lequel le délitant est la croscarmellose sodique ; et/ou
un agent mouillant, éventuellement dans lequel l'agent mouillant est le laurylsulfate de sodium ;
et/ou
un glissant, éventuellement dans lequel le glissant est du dioxyde de silicium colloïdal ; et/ou
un lubrifiant, éventuellement dans lequel le lubrifiant est le stéarate de magnésium.
7. Composition pharmaceutique à utiliser selon la revendication 6, dans laquelle la composition pharmaceutique comprend entre environ 25 % en poids/poids et environ 35 % en poids/poids du composé 1, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, entre environ 25 % en poids/poids et environ 35 % en poids. /pd d'acétate succinate d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMCAS), entre environ 25 % p/p et environ 35 % p/p de cellulose microcristalline, entre environ 5 % p/p et environ 7 % p/p de croscarmellose sodique, entre environ 0,5 % p/p et environ 1,5 % p/p de laurylsulfate de sodium, entre environ 1 % p/p et environ 3 % p/p de

dioxyde de silicium colloïdal, et entre environ 0,5 % p/p et environ 2,5 % p/p de le stéarate de magnésium totalisant ainsi 100 % en poids de la composition.

8. Composition pharmaceutique à utiliser selon la revendication 6, dans laquelle la composition pharmaceutique comprend environ 30 % en poids/poids de composé 1, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, environ 30 % en poids/poids de succinate d'acétate d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMCAS), environ 29,5 % en poids/poids de cellulose microcristalline, environ 6 % en poids/poids de croscarmellose sodique, environ 1 % en poids/poids de laurylsulfate de sodium, environ 2 % en poids/poids de dioxyde de silicium colloïdal et environ 1,5 % en poids/poids de stéarate de magnésium.
9. Composition pharmaceutique à utiliser selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans laquelle la composition pharmaceutique est un comprimé.
10. Composition pharmaceutique à utiliser selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans laquelle l'efficacité du traitement des tumeurs solides avancées est surveillée en mesurant les niveaux de 2HG chez le sujet.
11. Composition pharmaceutique à utiliser selon la revendication 1, dans laquelle le sujet est évalué avant et/ou après traitement avec la composition pharmaceutique comprenant : (a) le composé 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en tant que partie d'une dispersion solide ; et éventuellement (b) un ou plusieurs support(s) pharmaceutiquement acceptable(s), dans lequel le procédé comprend la détermination du niveau de 2HG chez le sujet.
12. Composition pharmaceutique à utiliser selon la revendication 11, dans laquelle le niveau de 2HG est déterminé par analyse spectroscopique, éventuellement dans laquelle l'analyse spectroscopique comprend :
 - a) analyse basée sur la résonance magnétique ; ou alors
 - b) mesure IRM et/ou SRM ; analyse d'échantillons de fluide corporel; ou par analyse de matériel chirurgical, éventuellement dans lequel le fluide corporel comprend du sang, du plasma, de l'urine ou du liquide de la moelle épinière, ou dans lequel le matériel chirurgical est analysé par spectroscopie de masse, éventuellement dans lequel la spectroscopie de masse comprend une LC-MS ou GC-MS .
13. Composition pharmaceutique à utiliser selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, dans laquelle les tumeurs solides avancées sont caractérisées par un allèle mutant d'IDH1, dans laquelle la mutation IDH1 entraîne une nouvelle capacité de l'enzyme à catalyser la réduction NADPH-dépendante d'un cétooglutarate en R(-)-2-hydroxyglutarate (2HG) chez un patient, éventuellement dans lequel le mutant IDH1 a une mutation R132X, éventuellement dans lequel la mutation R132X est choisie parmi R132H, R132C, R132L, R132V, R132S et R132G, éventuellement dans laquelle la mutation R132X est R132H ou R132C.
14. Composition pharmaceutique à utiliser selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, dans laquelle les tumeurs solides sont choisies parmi le cholangiocarcinome intrahépatique, le gliome et le chondrosarcome.