



(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39734 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/5377; A61K 47/12; A61K 9/51; A61K 47/34; A61K 9/107; A61K 47/28**
- (43) Date de publication : **31.07.2019**
-
- (21) N° Dépôt : **39734**
- (22) Date de Dépôt : **13.03.2015**
- (30) Données de Priorité : **14.03.2014 US 201461953628 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2015/020343 13.03.2015**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP15713285.3**
- (71) Demandeur(s) : **Pfizer Inc., 235 East 42nd Street New York, NY 10017 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **SHIN, Eyoung ; TROIANO, Greg ; WANG, Hong ; BAGRODIA, Shubha ; LAFONTAINE, Jennifer ; LOVATT, Zach ; SONG, Young, Ho**
- (74) Mandataire : **CHARDY-PATENTMARK**
-
- (54) Titre : **NANOPARTICULES THÉRAPEUTIQUES COMPORTANT UN AGENT THÉRAPEUTIQUE, ET LEURS PROCÉDÉS DE FABRICATION ET D'UTILISATION**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne, d'une manière générale, des nanoparticules comprenant un acide sensiblement hydrophobe et un agent thérapeutique (1-(4-[[4-(diméthylamino)pipéridin-1-yl]carbonyl]phényl)-3-[4-(4,6-dimorpholin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)phényl]urée), ou des sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, et un polymère. D'autres aspects concernent des procédés de fabrication et d'utilisation de telles nanoparticules.

REVENDICATIONS

1. Nanoparticule thérapeutique comprenant :
un acide essentiellement hydrophobe ;
un agent thérapeutique, où le pKa de l'agent
5 thérapeutique protoné est d'au moins environ 1 unité de pKa
plus élevé que le pKa de l'acide hydrophobe ; et
un polymère choisi parmi un copolymère diséquencé
acide poly(lactique)-poly(éthylène)glycol ou un copolymère
diséquencé poly(acide lactique-co-acide glycolique)-poly-
10 (éthylène)glycol et une de leurs combinaisons ;
dans laquelle l'agent thérapeutique est la 1-(4-{{[4-
(diméthylamino)pipéridine-1-yl]carbonyl}phényl)-3-[4-(4,6-di-
morpholine-4-yl-1,3,5-triazine-2-yl)phényl]urée ou un de
ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 15 2. Nanoparticule thérapeutique selon la revendication
1, dans laquelle le rapport molaire de l'acide essentiellement
hydrophobe à l'agent thérapeutique se situe dans la plage
allant d'environ 0,25:1 à environ 2:1.
- 20 3. Nanoparticule thérapeutique selon la revendication
2, comprenant environ 0,2 à environ 25 pour cent en poids
de l'agent thérapeutique et environ 50 à environ 99,75 pour
cent en poids du polymère et où la nanoparticule comprend
environ 10 à environ 30 pour cent en poids de poly-
(éthylène)glycol.
- 25 4. Nanoparticule thérapeutique selon la revendication
1, comprenant environ 0,05 à environ 30 pour cent en poids
de l'acide essentiellement hydrophobe ; environ 0,2 à
environ 25 pour cent en poids de l'agent thérapeutique ; et
environ 50 à environ 99,75 pour cent en poids du polymère,
30 où la nanoparticule thérapeutique comprend environ 10 à
environ 30 pour cent en poids de poly(éthylène)glycol.
- 35 5. Nanoparticule thérapeutique selon l'une quelconque
des revendications 1 à 4, dans laquelle l'acide essentiellement
hydrophobe et l'agent thérapeutique forment une paire
d'ions hydrophobes dans la nanoparticule thérapeutique.

6. Nanoparticule thérapeutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle l'acide essentiellement hydrophobe est un acide gras, de préférence dans laquelle l'acide gras est un acide gras oméga-9 choisi dans le groupe constitué par : l'acide oléique, l'acide éicosénoïque, l'acide d'hydromel, l'acide érucique, l'acide nervonique, et leurs combinaisons.

7. Nanoparticule thérapeutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle l'acide hydrophobe est un acide biliaire, de préférence dans laquelle l'acide biliaire est choisi dans le groupe constitué par l'acide chénodésoxycholique, l'acide ursodésoxycholique, l'acide désoxycholique, l'acide hycholique, l'acide bêta-muricholique, l'acide cholique, l'acide lithocholique, un acide biliaire conjugué à un acide aminé, et leurs combinaisons.

8. Nanoparticule thérapeutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle l'acide hydrophobe est choisi dans le groupe constitué par l'acide dioctylsulfosuccinique, l'acide 1-hydroxy-2-naphtoïque, l'acide dodécylsulfurique, l'acide naphtalène-1,5-disulfonique, l'acide naphtalène-2-sulfonique, l'acide pamoïque, l'acide undécanoïque, et leurs combinaisons.

9. Nanoparticule thérapeutique selon la revendication 8, dans laquelle l'acide hydrophobe est l'acide pamoïque.

10. Nanoparticule thérapeutique selon la revendication 1 comprenant :

l'acide essentiellement hydrophobe acide pamoïque ;

l'agent thérapeutique 1-(4-{{4-(diméthylamino)pipéridine-1-yl}carbonyl}phényl)-3-[4-(4,6-dimorpholine-4-yl-1,3,5-triazine-2-yl)phényl]urée ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ; et

un polymère choisi parmi le copolymère diséquencé acide poly(lactique)-poly(éthylène)glycol ou un copolymère diséquencé poly(acide lactique-co-acide glycolique)-poly(éthylène)glycol et une de leurs combinaisons ;

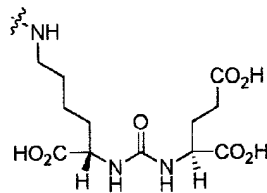
où le rapport molaire de l'acide pamoïque à l'agent thérapeutique se situe dans la plage allant d'environ 0,25:1 à environ 2:1.

5 11. Nanoparticule thérapeutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, comprenant en outre environ 0,2 à environ 30 pour cent en poids de copolymère acide poly-(lactique)-poly(éthylène)glycol ou acide poly(lactique)-co-acide poly(glycolique)-poly(éthylène)glycol fonctionnalisé avec un ligand de ciblage.

10 12. Nanoparticule thérapeutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans laquelle l'acide essentiellement hydrophobe est un mélange de deux acides essentiellement hydrophobes, de préférence dans laquelle les deux acides essentiellement hydrophobes sont l'acide oléique et l'acide
15 cholique.

13. Nanoparticule thérapeutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, dans laquelle un ligand de ciblage est de plus présent et est le PLA-PEG-GL, où GL a la structure suivante :

20



25

14. Nanoparticule thérapeutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, dans laquelle les nanoparticules comprennent environ 1 à environ 20 pour cent en poids de l'agent thérapeutique, par exemple environ 1, environ 2, environ 3,
30 environ 4, environ 5, environ 6, environ 7, environ 8, environ 9, environ 10, environ 11, environ 12, environ 13, environ 14, environ 15, environ 16, environ 17, environ 18, environ 19 ou environ 20 pour cent en poids de l'agent thérapeutique.

15. Composition pharmaceutique comprenant une nanoparticule
35 thérapeutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

16. Nanoparticule thérapeutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 ou composition pharmaceutique selon la revendication 15 pour utilisation dans le traitement du cancer, de préférence où le cancer est choisi dans le groupe
5 constitué par la leucémie myélogène chronique, la leucémie myélomonocytaire chronique, le syndrome hyperéosinophile, le carcinome de cellule rénale, le carcinome hépatocellulaire, la leucémie lymphoblastique aiguë positive du chromosome de Philadelphie, le cancer du poumon non à petites cellules,
10 le cancer pancréatique, le cancer du sein, une tumeur solide, la tumeur stromale gastrointestinale, le cancer de la tête et du cou et le lymphome à cellules du manteau.

17. Nanoparticule thérapeutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 ou composition pharmaceutique selon la revendication 15 pour utilisation dans le traitement
15 du carcinome endométrial, du glioblastome, du cancer de la prostate, du cancer rénal, du carcinome du poumon à petites cellules, du méningiome, du cancer de la tête et du cou, du cancer de la thyroïde, du cancer de la vessie, du cancer
20 colorectal, du cancer du sein ou du mélanome.

18. Procédé de préparation d'une nanoparticule thérapeutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 comprenant les étapes de :

25 combinaison d'une première phase organique avec une première solution aqueuse pour former une seconde phase ;

émulsification de la seconde phase pour former une phase d'émulsion, où la phase d'émulsion comprend un premier polymère, un agent thérapeutique et un acide essentiellement hydrophobe ;

30 désactivation de la phase d'émulsion formant ainsi une phase désactivée ; et

filtration de la phase désactivée pour récupérer les nanoparticules thérapeutiques, où l'agent thérapeutique est la 1-(4-{[4-(diméthylamino)pipéridine-1-yl]carbonyl}phényl)-
35 3-[4-(4,6-dimorpholine-4-yl-1,3,5-triazine-2-yl)phényl]urée ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.