



(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40004 B1**
- (43) Date de publication : **31.12.2018**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/404; A61K 31/47;
A61K 45/06; C07D 215/00;
A61K 9/16; A61K 9/20;
C07D 209/04; A61K 9/14**

-
- (21) N° Dépôt :
40004
- (22) Date de Dépôt :
14.04.2015
- (30) Données de Priorité :
15.04.2014 US 201461979848 P
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2015/025722 14.04.2015
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP15721912.2
- (71) Demandeur(s) :
Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue Boston, MA 02210 (US)
- (72) Inventeur(s) :
CHANDRAN, Sachin ; DOKOU, Eleni ; KNEZIC, Dragutin ; MEDEK, Ales ; PHENIX, Brian Dean ; BAGNOL, Laurent Jean-claude ; BRODEUR, Geoffrey Glen ; FERRIS, Lori Ann ; MCCARTY, Katie Lynn ; WAGGENER, Sara A.
- (74) Mandataire :
SABA&CO

-
- (54) Titre : **COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DESTINÉES AU TRAITEMENT DES MALADIES LIÉES AU RÉGULATEUR DE LA CONDUCTANCE TRANSMEMBRANAIRE DE LA MUCOVISCIDOSE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des compositions comprenant une pluralité d'agents thérapeutiques dans lesquelles la présence d'un agent thérapeutique améliore les propriétés d'au moins un autre agent thérapeutique. Dans un mode de réalisation, les agents thérapeutiques sont des régulateurs de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose (CFTR), tel qu'un correcteur du CFTR ou un agent stimulant le CFTR, destinés à traiter des maladies liées au CFTR, telles que la mucoviscidose. L'invention concerne également des procédés et des kits.

Revendications

1. Composition pharmaceutique, comprenant
une première dispersion séchée par pulvérisation et
5 une deuxième dispersion séchée par pulvérisation,
où la première dispersion séchée par pulvérisation
comprend d'environ 70% en poids à environ 90% en poids
d'une forme amorphe de (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d]-
[1,3]dioxol-5-yl)-N-(1-(2,3-dihydroxypropyl)-6-fluoro-
10 2-(1-hydroxy-2-méthylpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl)cyclo-
propanecarboxamide (Composé 1) et d'environ 10% en poids
à environ 30% en poids d'un polymère, où le polymère
comprend de l'hydroxypropyl méthylcellulose, et
où la deuxième dispersion séchée par pulvérisation
15 comprend une forme amorphe de N-[2,4-bis(1,1-diméthyl-
éthyl)-5-hydroxyphényl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoléine-3-
carboxamide (Composé 2) ;
où la composition pharmaceutique est un comprimé qui
comprend d'environ 25 mg à 125 mg de Composé 1 et
20 d'environ 100 mg à 200 mg de Composé 2.
2. Composition pharmaceutique selon la
revendication 1, où la deuxième dispersion séchée par
pulvérisation comprend en outre de l'acétate-succinate
25 d'hydroxypropyl méthylcellulose (HPMCAS).
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1
ou la revendication 2, où la deuxième dispersion séchée
par pulvérisation comprend d'environ 70% en poids à

environ 90% en poids de Composé 2 et d'environ 10% en poids à environ 30% en poids du polymère.

4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque
5 des revendications 1 à 3, où le comprimé comprend environ 100 mg de Composé 1.

5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque
10 des revendications 1 à 4, où le comprimé comprend environ 150 mg de Composé 2.

6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque
des revendications 1 à 5, où la composition
15 pharmaceutique comprend un ou plusieurs excipients
choisis parmi une charge, un agent délitant, un
lubrifiant, ou une combinaison quelconque de ceux-ci.

7. Composition pharmaceutique selon la
20 revendication 6, où la composition pharmaceutique
comprend une charge selon une quantité allant d'environ
30% en poids à environ 50% en poids, sur la base du poids
de la composition pharmaceutique.

8. Composition pharmaceutique selon la
25 revendication 7, où la charge comprend de la cellulose
microcristalline.

9. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque
30 des revendications 6-8, où la composition pharmaceutique
comprend d'environ 1% en poids à environ 10% en poids
d'un agent délitant, sur la base du poids de la
composition pharmaceutique.

10. Composition pharmaceutique selon la
35 revendication 9, où l'agent délitant comprend de la
croscarmellose de sodium.

11. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque
des revendications 6-10, où la composition pharmaceutique

comprend environ 1% en poids d'un lubrifiant, sur la base du poids de la composition pharmaceutique.

12. Composition pharmaceutique selon la
5 revendication 11, où le lubrifiant comprend du stéarate de magnésium.

13. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque
des revendications 1-12, où le comprimé comprend
10 d'environ 100 mg à environ 300 mg d'une charge.

14. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque
des revendications 1-13, où le comprimé comprend
d'environ 12 mg à environ 36 mg d'un agent délitant.

15
15. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque
des revendications 1-14, où le comprimé comprend 5,9 mg
d'un lubrifiant.

20 16. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque
des revendications précédentes, où le comprimé possède
la formulation suivante :

	Ingrédient	Quantité par comprimé (mg)
Intra-granulaire	La première dispersion séchée par pulvérisation	125
	La deuxième dispersion séchée par pulvérisation	187,5
	Cellulose microcristalline	131,4
	Croscarmellose de sodium	29,6
	Total	473,5
Extra-granulaire	Cellulose microcristalline	112,5
	Stéarate de magnésium	5,9
	Total	118,4
Total comprimé non enrobé		591,9
Film d'enrobage	Opadry	17,7
Total comprimé enrobé		609,6

17. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour une utilisation dans une méthode de traitement de la fibrose kystique chez un patient.

5

18. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 17, où la méthode comprend l'administration par voie orale de la composition pharmaceutique au patient.

10

19. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 17 ou la revendication 18, où la méthode comprend l'administration d'un comprimé une fois par jour.

15

20. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 17-19, où la méthode comprend l'administration d'un comprimé une fois par jour, suivie de l'administration de 150 mg de Composé 2 une fois par jour.

20

21. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 17-20, où le patient est homozygote pour la mutation $\Delta F508$ de CFTR.

25

22. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 17-20, où le patient est hétérozygote pour la mutation $\Delta F508$ de CFTR.