

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41256 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/506; A61K 31/519; A61K 9/50; A61K 9/48; A61K 9/28**
- (43) Date de publication : **26.02.2021**

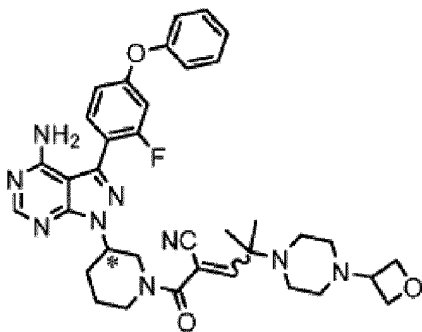
- 
- (21) N° Dépôt : **41256**
- (22) Date de Dépôt : **23.12.2015**
- (30) Données de Priorité : **24.12.2014 US 201462096809 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2015/000303 23.12.2015**
- (71) Demandeur(s) : **Principia Biopharma Inc., 220 E. Grand Ave. S. San Francisco, CA 94080 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **NUNN, Philipp ; BERNER, Bret ; MASJEDIZADEH, Mohammad**
- (74) Mandataire : **M. MEHDI SALMOUNI-ZERHOUNI**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP15826209.7**

- 
- (54) Titre : **DOSAGE SPÉCIFIQUE DE SITE D'UN INHIBITEUR DE BTK**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des formulations et des procédés d'administration spécifique à un site du composé (I) ou de son sel pharmaceutiquement acceptable. Ledit composé (I) est un puissant inhibiteur de la BTK et, par conséquent, peut être utile pour le traitement de maladies telles que le cancer et les maladies auto-immunes et inflammatoires.

## REVENDICATIONS

5 1. Forme de dosage orale solide, qui est typiquement un comprimé ou une capsule, comprenant :

(A) un matériau central comprenant l'isomère (E), l'isomère (Z), ou un mélange d'isomères (E) et (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-phénoxy-phényl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]pipéridine-1-carbonyl]-4-méthyl-4-[4-(oxétan-3-yl)pipérazin-1-yl]pent-2-  
10 ènenitrile, de (S)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-phénoxy-phényl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]pipéridine-1-carbonyl]-4-méthyl-4-[4-(oxétan-3-yl)pipérazin-1-yl]pent-2-ènenitrile, ou un mélange d'isomères (R) et (S) de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-phénoxy-phényl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]pipéridine-1-carbonyl]-4-méthyl-4-[4-(oxétan-3-yl)pipérazin-1-yl]pent-2-ènenitrile (composé (I)) ayant la structure :



15 composé (I)

où \*C est un centre stéréochimique ;

et/ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ;

(B) un enrobage entérique ;

(C) une sous-couche en-dessous de l'enrobage entérique, dans lequel la sous-couche :

20 (1) est un polymère érodable hydrosoluble ou hydrophile, ledit polymère étant un polymère de faible poids moléculaire sélectionné parmi : hydroxyméthylcellulose (HPMC), hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, polyvinylpyrrolidones, polysaccharides, un dérivé de polysaccharide, alcools de polyvinyle, polyéthylèneglycol (PEG), polypropylèneglycol (PPG), et un copolymère bloc  
25 PEG-PPG ; ou

(2) comprend une composition hydro-insoluble comprenant : (i) des particules d'un composé hydrosoluble capable de former des canaux dans la composition hydro-insoluble ; ou (ii) des particules hydrophiles hydro-insolubles qui causent le gonflement de la sous-couche lors du contact avec un milieu aqueux ; et

5 (D) un excipient pharmaceutiquement acceptable, dans lequel la forme de dosage orale solide a un début de libération du composé (I) et/ou du sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci dans la partie jéjuno-iléon de l'intestin d'un mammifère après l'administration ; et dans lequel la forme de dosage orale solide libère au moins 80 % du composé (I) et/ou  
10 du sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci en 120 minutes dans un récipient de dissolution comprenant une solution aqueuse à un pH de 6,4 à 7,4.

2. Forme de dosage orale solide selon la revendication 1, dans lequel la forme de dosage orale solide libère moins de 10 % en poids du composé (I) et/ou du sel  
15 pharmaceutiquement acceptable de celui-ci en 1,5 heures dans un récipient de dissolution comprenant une solution aqueuse à un pH inférieur à 3 ou un pH de 4,5 à 5,0 ; et dans lequel la forme de dosage orale solide ne libère pas moins de 80 % en poids du composé (I) et/ou du sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci entre vingt minutes et deux heures dans un récipient de dissolution comprenant une solution  
20 aqueuse à un pH de 6,4 à 7,4.

3. Forme de dosage orale solide selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel la sous-couche (C) :

(a) comprend une composition hydro-insoluble comprenant des particules d'un  
25 composé hydrosoluble ;

(b) comprend une composition hydro-insoluble comprenant des particules hydrophiles hydro-insolubles qui causent le gonflement de la sous-couche lors du contact avec un milieu aqueux ;

(c) est une composition hydro-insoluble comprenant des particules d'un composé  
30 hydrosoluble capable de former des canaux dans la composition hydro-insoluble

causant l'afflux d'eau dans la forme de dosage orale solide et la diffusion du composé (I) et/ou du sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci dans l'intestin ; ou

(d) est une composition hydro-insoluble comprenant des particules d'un composé hydrosoluble capable de former des canaux qui sont imperméables au composé (I) et/ou au sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, mais qui permettent l'entrée d'eau et le gonflement et la rupture de la sous-couche, causant la libération du composé (I) et/ou du sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

4. Forme de dosage orale solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel la solution aqueuse est un fluide intestinal simulé à un pH de 6,4 à 7,4.

5. Forme de dosage orale solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel la forme de dosage orale solide comprend un sel d'acide pharmaceutiquement acceptable du composé (I).

6. Forme de dosage orale solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le matériau central (A) comprend en outre :

(a) un acide pharmaceutiquement acceptable en une quantité suffisante pour former une solution aqueuse acide à l'intérieur de la forme de dosage orale solide avant la libération du composé (I) et/ou du sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci à partir de la forme de dosage orale solide ; et/ou

(b) un surfactant qui est présent à une concentration supérieure à sa concentration micellaire critique lors de la désintégration dans 50 mL de milieu aqueux.

7. Forme de dosage orale solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel la taille moyenne des particules du composé (I) et/ou du sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est de 0,3 micron à 100 microns.

8. Forme de dosage orale solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel l'enrobage entérique (B) :
- (a) fait de 5 à 500 microns d'épaisseur ; et/ou
  - (b) est sélectionné parmi : gélatine polymérisée, gomme laque, copolymère d'acide méthacrylique type CNF, butyrate phtalate de cellulose, phtalate hydrogéné de cellulose, proprionate phtalate de cellulose, acétate phtalate de polyvinyle (PVAP), acétate phtalate de cellulose (CAP), trimellitate acétate de cellulose (CAT), phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose, acétate d'hydroxypropylméthylcellulose, succinate de dioxypopylméthylcellulose, carboxyméthyléthylcellulose (CMEC), acétate succinate d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMCAS), et polymères et copolymères d'acide (méth)acrylique, dans lequel lesdits polymères sont faits à partir d'un monomère et lesdits copolymères sont faits à partir de deux, ou plus, monomères, dans lequel lesdits monomères sont sélectionnés parmi : acrylate de méthyle, acrylate d'éthyle, méthacrylate de méthyle et méthacrylate d'éthyle, de préférence dans lequel l'enrobage entérique comprend un polymère de poly(méth)acrylate ; et/ou
  - (c) comprend un dérivé de cellulose, de préférence dans lequel le dérivé de cellulose est sélectionné parmi : méthylcellulose, acétate phtalate de cellulose, phtalate d'hydroxyméthylcellulose (HPMCP), succinate d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMCS), et acétate succinate d'hydroxyméthylcellulose (HPMCAS) ; et/ou
  - (d) comprend un polymère acétate phtalate de polyvinyle (PVAP).
9. Forme de dosage orale solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel l'excipient pharmaceutiquement acceptable (D) est indépendamment sélectionné parmi : des liants, surfactants, diluants, tampons, anti-adhérents, glissants, désintégrants, antioxydants, agents anti-mousse, charges, arômes, couleurs, lubrifiants, sorbants, préservateurs, plastifiants, et édulcorants.
10. Forme de dosage orale solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel composé (I) est un mélange (E) et (Z) d'un mélange d'isomères (R) et (S) de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-phénoxy-phényl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]pipéridine-1-carbonyl]-4-méthyl-4-[4-(oxétan-3-yl)pipérazin-1-yl]pent-2-ènenitrile.

11. Forme de dosage orale solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel composé (I) est un mélange (E) et (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-phénoxy-phényl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]pipéridine-1-carbonyl]-4-méthyl-4-[4-(oxétan-3-yl)pipérazin-1-yl]pent-2-ènenitrile.
12. Forme de dosage orale solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans lequel au moins 85 % en poids du composé (I) et/ou du sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est l'isomère (E).
13. Forme de dosage orale solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, dans lequel le composé (I) et/ou le sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est une forme amorphe sensiblement pure.
14. Forme de dosage orale solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour l'utilisation dans un procédé de traitement d'une maladie traitable par l'inhibition de BTK chez un patient en ayant un besoin reconnu, dans lequel ledit procédé comprend l'administration, au patient, d'une quantité thérapeutiquement efficace du composé (I) et/ou du sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.
15. Forme de dosage orale solide pour l'utilisation selon la revendication 14, dans lequel la maladie est sélectionnée parmi : une maladie auto-immunitaire, un cancer, et une maladie inflammatoire, de préférence une leucémie ou un lymphome, et en outre optionnellement dans lequel la leucémie ou le lymphome est sélectionné parmi : leucémie lymphocytaire chronique (CLL), lymphome à petits lymphocytes (SLL), myélome multiple, lymphome à cellules du manteau, et lymphome non hodgkinien des cellules B.
-