

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 44079 B1**
- (43) Date de publication : **29.10.2021**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/506; A61K 9/00;
A61K 9/08; A61K 9/14;
A61P 35/02; A61K 9/19;
A61K 9/20; A61K 9/48;
A61K 9/16**
-
- (21) N° Dépôt :
44079
- (22) Date de Dépôt :
30.01.2016
- (30) Données de Priorité :
18.12.2015 IN 6951CH2015
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/IN2016/050035 30.01.2016
- (71) Demandeur(s) :
NATCO PHARMA LTD, Natco House Road No. 2 Banjara Hills Hyderabad 500034 (IN)
- (72) Inventeur(s) :
ADIBHATLA, Kali Satya Bhujanga Rao ; NANNAPANENI, Venkaiah Chowdary ; PARVATANENI, Durga Maheswari ; MOHANTY, Mitrabhanu ; APPADWEDULA, Venkata Satyanarayana
- (74) Mandataire :
CABINET DIANI
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16875074.3**
-
- (54) Titre : **COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES COMPRENANT UN DÉRIVÉ DE PHÉNYLAMINOPYRIMIDINE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne une formulation pharmaceutique orale contenant une quantité efficace de NRC-AN-019, y compris ses sels pharmaceutiquement acceptables et ses polymorphes, par dispersion dans un système polymère dans un état final de subdivision pour améliorer la biodisponibilité orale. L'invention concerne également des procédés de préparation de ces compositions et l'utilisation de ces compositions pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique et d'autres tumeurs, telles que le cancer de la tête et du cou, le cancer de la prostate et similaires.

REVENDICATIONS

1. Formulation appropriée pour une administration orale comprenant une quantité thérapeutiquement efficace de (3,5-Bis trifluorométhyl)-N-[4-méthyl-3-(4-pyridin-3yl-pyrimidin-2-yl-amino)phényl]benzamide (NRC-AN-019) ou un sel de celui-ci, et au moins un agent de matrice polymère, dans laquelle :

la formulation est sous la forme d'une dispersion solide ; et

l'agent de matrice polymère est un polymère ionique ou un polymère non ionique ou une combinaison de ceux-ci, dans laquelle le polymère ionique est un polymère cellulosique ou un copolymère d'acide méthacrylique ou une combinaison de ceux-ci, et dans laquelle le polymère non ionique est un polymère cellulosique.

2. Formulation selon la revendication 1, dans laquelle NRC-AN-019 est sous forme cristalline ou amorphe ou une combinaison de celles-ci, de préférence dans laquelle NRC-AN-019 est sous forme cristalline I, forme cristalline II, forme cristalline III ou une combinaison de celles-ci.

3. Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le rapport de NRC-AN-019 par rapport à l'agent de matrice polymère est de 1:1 à 1:8 en poids total de la composition.

4. Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le polymère ionique est une combinaison d'un polymère cellulosique et d'un copolymère d'acide méthacrylique.

5. Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le copolymère d'acide méthacrylique est choisi parmi le poly(acide méthacrylique, méthacrylate de méthyle), le poly(acide méthacrylique, acrylate d'éthyle) et une combinaison de ceux-ci.

6. Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le copolymère d'acide méthacrylique est le poly(acide méthacrylique, méthacrylate de méthyle) et le poly(acide méthacrylique, acrylate d'éthyle).

7. Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la dispersion solide comprend en outre un excipient supplémentaire pharmaceutiquement acceptable choisi parmi les supports, les charges, les tensioactifs, les inhibiteurs de cristallisation, les agents épaississants, les désintégrants, les plastifiants, les antimousses, les antioxydants, les stabilisants, les glissants et les lubrifiants.

8. Formulation selon la revendication 1, laquelle formulation est constituée par :

(a) 1 partie de NRC-AN-019, 2,5 parties d'Eudragit L 100 55, 4,5 parties de HPMCAS (succinate d'acétate d'hypromellose) et 0,05 partie de Carbopol 974 ;

(b) 1 partie de NRC-AN-019, 2 parties d'Eudragit L 100 55, 1 partie d'Eudragit S 100 et 0,05 partie de Carbopol 974 ;

(c) 1 partie de NRC-AN-019, 2 parties d'Eudragit L 100 55, 1 partie d'Eudragit S 100 et 0,1 partie de Carbopol 974 ;

(d) 1 partie de NRC-AN-019, 4 parties d'Eudragit L 100 55, 2 parties d'Eudragit S 100 et 0,08 partie de Carbopol 974 ;

(e) 1 partie de NRC-AN-019, 5 parties d'Eudragit L 100 55 et 1 partie de HPMCP HP-55 (phtalate d'hypromellose) ;

(f) 1 partie de NRC-AN-019, 5 parties d'Eudragit L 100 55, 1 partie d'Eudragit S 100, 1 partie de HPMCAS (succinate d'acétate d'hypromellose) et 0,5 partie d'éthylcellulose ;

(g) 1 partie de NRC-AN-019, 5 parties d'Eudragit L 100 55, 1 partie d'Eudragit S 100 et 1 partie de HPMCP HP-55 (phtalate d'hypromellose) ; ou

(h) 1 partie de NRC-AN-019, 5 parties d'Eudragit L 100 55, 1 partie d'Eudragit S 100, 1 partie de HPMCP HP-55 (phtalate d'hypromellose) et 0,5 partie d'éthylcellulose.

9. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle la dispersion solide peut être obtenue par précipitation contrôlée par solvant, évaporation de solvant, lyophilisation, précipitation à pH contrôlé, extrusion à chaud et technologie de fluide super critique.

10. Procédé pour obtenir une dispersion solide selon la revendication 9, dans lequel le procédé comprend le mélange de NRC-AN-019 et d'un agent de matrice polymère tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 et 4 à 6 pour former un mélange homogène, moléculairement dispersé.
11. Procédé selon la revendication 10, dans lequel le mélange est effectué en dissolvant NRC-AN-019 et un agent de matrice polymère dans un solvant organique, puis en pulvérisant dans l'anti-solvant et en obtenant un coprécipité de NRC-AN-019 et un agent de matrice polymère.
12. Procédé selon la revendication 11, dans lequel : le solvant est diméthylformamide, diméthylacétamide, diméthylsulfoxyde et N-méthyl-2-pyrrolidone ou leurs mélanges ; ou dans lequel l'anti-solvant est l'eau, l'acide chlorhydrique, l'acétate d'éthyle, le toluène, le chlorure de méthylène, l'acétonitrile ou leurs mélanges.
13. Formulation telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour une utilisation en thérapie.
14. Formulation telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 9 à utiliser dans un procédé de traitement du cancer.
15. Formulation à utiliser selon la revendication 14, dans laquelle le cancer est une leucémie myéloïde chronique, un cancer de la tête, un cancer du cou ou un cancer de la prostate.