

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 46430 B1**
- (43) Date de publication : **31.07.2023**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/505; A61K 38/22; A61K 47/60; A61K 31/505; A61K 38/16; A61K 38/22; A61K 31/16**
- 
- (21) N° Dépôt : **46430**
- (22) Date de Dépôt : **28.09.2017**
- (30) Données de Priorité : **29.09.2016 EP 20160191456**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2017/074596 28.09.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Ascendis Pharma Growth Disorders A/S, Tuborg Boulevard 5 2900 Hellerup (DK)**
- (72) Inventeur(s) : **SPROGØE, Kennett ; HOLTEN-ANDERSEN, Lars ; MILLER BREINHOLT, Vibeke**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : **EP17781429.0**
- 
- (54) Titre : **THÉRAPIE COMBINÉE D'AGONISTES DE CNP À LIBÉRATION CONTRÔLÉE**
- (57) Abrégé : La présente invention porte sur une combinaison d'un agoniste du CNP et d'au moins un autre fragment, ou médicament biologiquement actif, destiné à être utilisé dans un procédé de traitement, ou dans la prévention d'un troubles qui bénéficient de la stimulation de la croissance. Les compositions pharmaceutiques comprennent, au moins, un agoniste du CNP, de préférence un agoniste du CNP à libération contrôlée. La composition pharmaceutique comprend, au moins, une autre fraction, ou un médicament biologiquement actif, pour utiliser ces compositions pharmaceutiques en tant que médicament, pour être utilisé dans le traitement de troubles qui bénéficient de la stimulation de la croissance, et dans des procédés de prévention, ou de traitement d'un patient ayant un trouble qui bénéficie de la stimulation de la croissance.

## Revendications

1. Combinaison d'un agoniste de CNP à libération contrôlée, l'agoniste de CNP à libération contrôlée  
5 libérant au moins un agoniste de CNP, l'agoniste de CNP étant CNP, dans des conditions physiologiques avec une demi-vie de libération d'au moins 6 heures et au moins un fragment ou médicament biologiquement actif supplémentaire pour une utilisation dans une méthode pour  
10 le traitement ou la prévention d'un trouble qui bénéficie de la stimulation de la croissance, l'au moins un fragment ou médicament biologiquement actif supplémentaire étant une hormone de croissance.
- 15 2. Combinaison pour une utilisation selon la revendication 1, le CNP possédant la séquence de la SEQ ID NO: 2, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 30, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 91 ou 92.
- 20 3. Combinaison pour une utilisation selon la revendication 1 ou 2, le CNP possédant la séquence de la SEQ ID NO: 24.
4. Combinaison pour une utilisation selon l'une  
25 quelconque des revendications 1 à 3, l'au moins un fragment ou médicament biologiquement actif supplémentaire étant une hormone de croissance humaine.

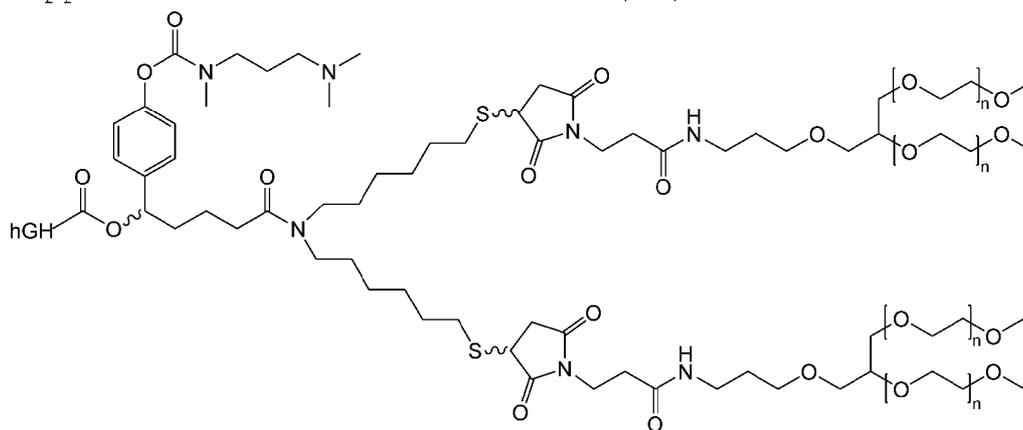
5. Combinaison pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, l'au moins un fragment ou médicament biologiquement actif supplémentaire étant une hormone de croissance humaine possédant la séquence de la SEQ ID NO: 99.

6. Combinaison pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, l'au moins un fragment ou médicament biologiquement actif supplémentaire étant un médicament sous sa forme libre.

7. Combinaison pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, l'au moins un fragment ou médicament biologiquement actif supplémentaire étant sous la forme d'un conjugué stable.

8. Combinaison pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, l'au moins un fragment ou médicament biologiquement actif supplémentaire étant un composé à libération contrôlée.

9. Combinaison pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou 8, l'au moins un fragment ou médicament biologiquement actif supplémentaire étant de formule (A1) :



(A1),

n = 200 à 250.

10. Combinaison pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, le CNP et l'au moins

un fragment ou médicament biologiquement actif supplémentaire étant formulés pour une administration simultanée, séparée ou séquentielle.

5 11. Combinaison pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, le CNP et l'au moins un fragment ou médicament biologiquement actif supplémentaire étant formulés dans une composition pharmaceutique pour une administration simultanée.

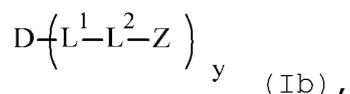
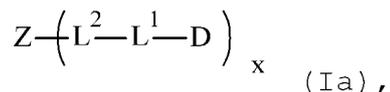
10

12. Combinaison pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, le trouble qui bénéficie de la stimulation de la croissance étant choisi dans le groupe constitué par l'achondroplasie, l'hypochondroplasie, la petite taille, le nanisme, les ostéochondrodysplasies, la dysplasie thanatophorique, l'ostéogénèse imparfaite, l'achondrogenèse, la chondrodysplasie ponctuée, l'achondroplasie homozygote, la dysplasie campomélique, l'hypophosphatasie létale congénitale, l'ostéogénèse imparfaite de type périnatal létal, les syndromes de polydactylie des côtes courtes, la chondrodysplasie ponctuée de type rhizomélique, la dysplasie métaphysaire de type Jansen, la dysplasie spondyloépiphysaire congénitale, l'atélостéогенèse, la dysplasie diastrophique, le fémur court congénital, la dysplasie mésomélique de type Langer, la dysplasie mésomélique de type Nievergelt, le syndrome de Robinow, le syndrome de Reinhardt, l'acro dysostose, la dysostose périphérique, la dysplasie de Kniest, la fibrochondrogenèse, le syndrome de Roberts, la dysplasie acromésomélique, la micromélie, le syndrome de Morquio, le syndrome de Kniest, la dysplasie métatrophique, et la dysplasie spondyloépimétaphysaire.

35 13. Combinaison pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, le trouble qui bénéficie de la stimulation de la croissance étant l'achondroplasie.

14. Combinaison pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, l'agoniste de CNP à libération contrôlée étant soluble dans l'eau.

5 15. Combinaison pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, l'agoniste de CNP à libération contrôlée étant de formule (Ia) ou (Ib) :



10 -D étant un fragment CNP ;

-L<sup>1</sup>- étant un fragment lieur de médicament réversible ;

-L<sup>2</sup>- étant une simple liaison chimique ou un fragment espaceur ;

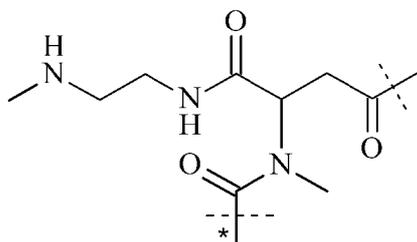
15 -Z étant un fragment porteur soluble dans l'eau ;

x étant un entier choisi dans le groupe constitué par 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 et 16 ; et

y étant un entier choisi dans le groupe constitué par 1, 2, 3, 4 et 5.

20

16. Combinaison pour une utilisation selon la revendication 15, l'agoniste de CNP à libération contrôlée étant de formule (IIIf) :



25

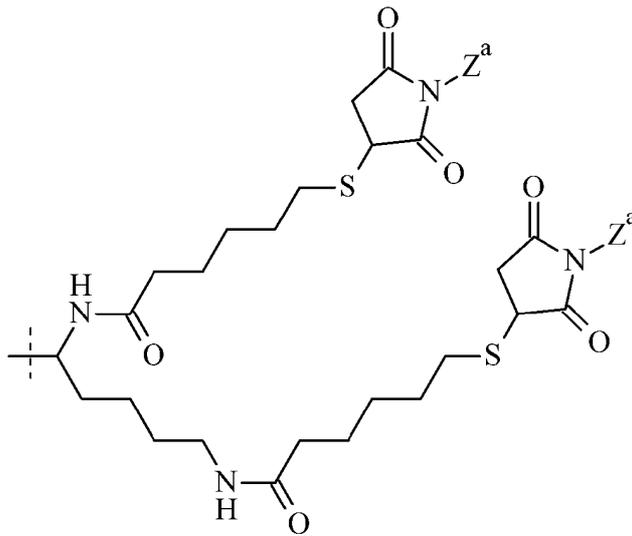
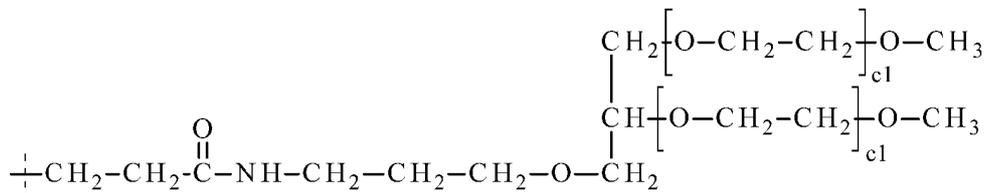
(IIIf),

la ligne en pointillés non marquée indiquant la fixation à un azote de -D qui est un fragment CNP possédant la séquence de la SEQ ID NO: 24, en formant une liaison amide ; et

30

la ligne en pointillés marquée par l'astérisque indiquant la fixation à -Z possédant la structure

- 5 -

chaque  $-Z^a$  étant

chaque  $c1$  étant un entier indépendamment dans la  
5 plage de 200 à 250.

17. Composition pharmaceutique comprenant au moins un  
agoniste de CNP à libération contrôlée, l'agoniste de CNP  
à libération contrôlée libérant au moins un agoniste de  
10 CNP, l'agoniste de CNP étant CNP, dans des conditions  
physiologiques avec une demi-vie de libération d'au moins  
6 heures, la composition pharmaceutique comprenant au  
moins un fragment ou médicament biologiquement actif  
supplémentaire, et l'au moins un fragment ou médicament  
15 biologiquement actif supplémentaire étant une hormone de  
croissance.

18. Composition pharmaceutique selon la revendication  
17, le CNP possédant la séquence de la SEQ ID NO:2, 19,  
20 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 30, 32, 38, 39, 40, 41, 42,  
43, 91 ou 92.

19. Composition pharmaceutique selon la revendication  
17 ou 18, le CNP possédant la séquence de la SEQ ID NO:24.

20. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 17 à 19, l'au moins un fragment ou médicament biologiquement actif supplémentaire étant une  
5 hormone de croissance humaine.

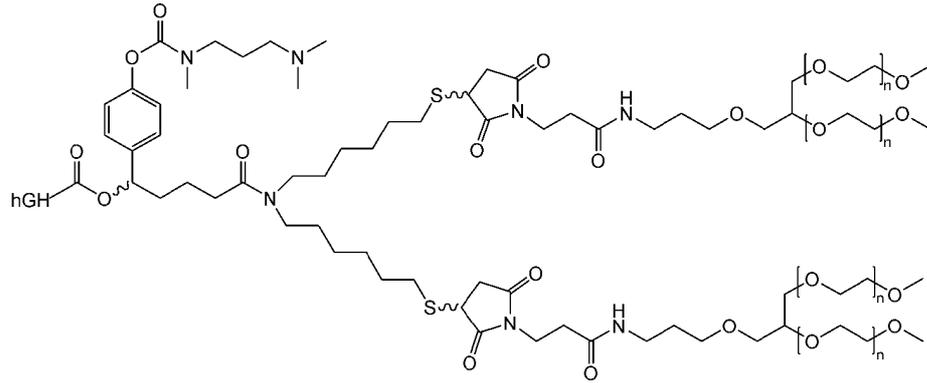
21. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 17 à 20, l'au moins un fragment ou médicament biologiquement actif supplémentaire étant une  
10 hormone de croissance humaine possédant la séquence de la SEQ ID NO:99.

22. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 17 à 21, l'au moins un fragment ou  
15 médicament biologiquement actif supplémentaire étant un médicament sous sa forme libre.

23. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 17 à 21, l'au moins un fragment ou  
20 médicament biologiquement actif supplémentaire étant sous la forme d'un conjugué stable.

24. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 17 à 21, l'au moins un fragment ou  
25 médicament biologiquement actif supplémentaire étant sous la forme d'un composé à libération contrôlée.

25. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 17 à 21 ou 24, l'au moins un fragment  
30 ou médicament biologiquement actif supplémentaire étant de formule (A1) :



(A1),

n = 200 à 250.

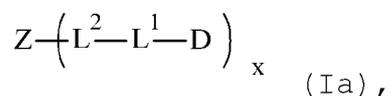
5 26. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque  
des revendications 17 à 25, l'agoniste de CNP à  
libération contrôlée et l'au moins un fragment ou  
médicament biologiquement actif supplémentaire étant  
formulés pour une administration simultanée, séparée ou  
10 séquentielle.

27. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque  
des revendications 17 à 26, l'agoniste de CNP à  
libération contrôlée et l'au moins un fragment ou  
15 médicament biologiquement actif supplémentaire étant  
formulés dans une composition pharmaceutique pour une  
administration simultanée.

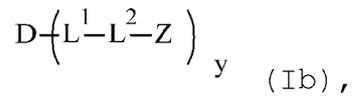
28. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque  
20 des revendications 17 à 27, l'agoniste de CNP à  
libération contrôlée étant insoluble dans l'eau.

29. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque  
des revendications 17 à 27, l'agoniste de CNP à  
25 libération contrôlée étant soluble dans l'eau.

30. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque  
des revendications 17 à 27 ou 29, l'agoniste de CNP à  
libération contrôlée étant de formule (Ia) ou (Ib) :



30



-D étant un fragment CNP ;

-L<sup>1</sup>- étant un fragment lieur de promédicament réversible ;

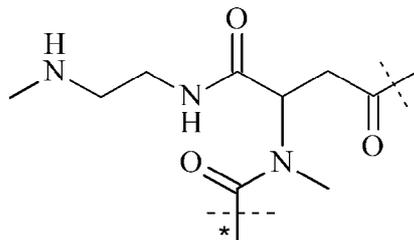
5 -L<sup>2</sup>- étant une simple liaison chimique ou un fragment espaceur ;

-Z étant un fragment porteur soluble dans l'eau ;

x étant un entier choisi dans le groupe constitué par 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 et 16 ; et

10 y étant un entier choisi dans le groupe constitué par 1, 2, 3, 4 et 5.

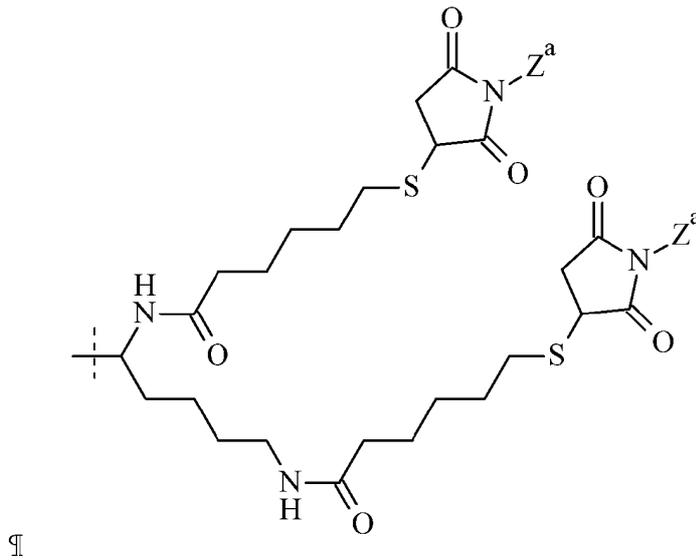
31. Composition pharmaceutique selon la revendication  
15 30, l'agoniste de CNP à libération contrôlée étant de formule (IIIf) :



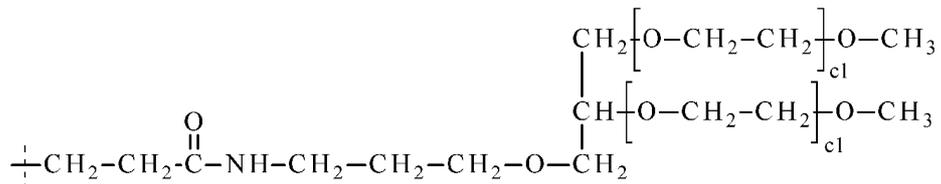
(IIIf),

la ligne en pointillés non marquée indiquant la fixation à un azote de -D qui est un fragment CNP possédant la séquence de la SEQ ID NO: 24, en formant une liaison amide ; et

20 la ligne en pointillés marquée par l'astérisque indiquant la fixation à -Z possédant la structure



chaque -Z<sup>a</sup> étant



chaque c1 étant un entier indépendamment dans la  
5 plage de 200 à 250.

32. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque  
des revendications 17 à 31 pour une utilisation en tant  
que médicament.

10

33. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque  
des revendications 17 à 31 pour une utilisation dans le  
traitement d'un patient souffrant d'un trouble qui  
bénéficie de la stimulation de la croissance.

15

34. Composition pharmaceutique pour une utilisation  
selon la revendication 33, le trouble qui bénéficie de  
la stimulation de la croissance étant choisi dans le  
groupe constitué par l'achondroplasie,  
20 l'hypochondroplasie, la petite taille, le nanisme, les  
ostéochondrodysplasies, la dysplasie thanatophorique,  
l'ostéogénèse imparfaite, l'achondrogenèse, la  
chondrodysplasie ponctuée, l'achondroplasie homozygote,  
la dysplasie campomélique, l'hypophosphatasie létale

congénitale, l'ostéogénèse imparfaite de type périnatal  
létal, les syndromes de polydactylie des côtes courtes,  
la chondrodysplasie ponctuée de type rhizomélique, la  
dysplasie métaphysaire de type Jansen, la dysplasie  
5 spondyloépiphyssaire congénitale, l'atélostéogénèse, la  
dysplasie diastrophique, le fémur court congénital, la  
dysplasie mésomélique de type Langer, la dysplasie  
mésomélique de type Nievergelt, le syndrome de Robinow,  
le syndrome de Reinhardt, l'acrodysostose, la dysostose  
10 périphérique, la dysplasie de Kniest, la  
fibrochondrogenèse, le syndrome de Roberts, la dysplasie  
acromésomélique, la micromélie, le syndrome de Morquio,  
le syndrome de Kniest, la dysplasie métatrophique, et la  
dysplasie spondyloépipimétaphysaire.

15

35. Composition pharmaceutique pour une utilisation  
selon la revendication 33 ou 34, le trouble qui bénéficie  
de la stimulation de la croissance étant  
l'achondroplasie.