

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 46476 B1**
- (43) Date de publication : **29.07.2021**
- (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 :
46476
- (22) Date de Dépôt :
14.04.2015
- (30) Données de Priorité :
15.04.2014 US 201461979848 P
- (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 :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP18173500.2**
-
- (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) tels qu'un correcteur CFTR ou un potentialisateur CFTR pour le traitement de maladies à médiation par CFTR telles que la mucoviscidose. L'invention concerne également des procédés et des kits correspondants.

REVENDEICATIONS

1. Dispersion séchée par pulvérisation, comprenant du
5 (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-(1-(2,3-
dihydroxypropyl)-6-fluoro-2-(1-hydroxy-2-méthylpropan-
2-yl)-1H-indol-5-yl)cyclopropanecarboxamide (Composé 1)
et du N-(5-hydroxy-2,4-di-tertio-butylphényl)-4-oxo-1H-
10 quinoléine-3-carboxamide (Composé 2), la dispersion
séchée par pulvérisation étant sensiblement amorphe et
comprenant moins d'environ 15% de cristallinité.
2. Dispersion séchée par pulvérisation selon la
15 revendication 1, dans laquelle le rapport du Composé 1
au Composé 2 est d'environ 2:3 en poids.
3. Dispersion séchée par pulvérisation selon l'une
quelconque des revendications 1 ou 2, la dispersion
séchée par pulvérisation étant sensiblement exempte de
20 polymère.
4. Dispersion séchée par pulvérisation selon la
revendication 3, la dispersion séchée par pulvérisation
comprenant en outre un agent tensioactif, préférablement
25 où l'agent tensioactif comprend du laurylsulfate de
sodium selon une quantité allant d'environ 0,5% en poids
à environ 5% en poids par rapport au poids total de la
dispersion séchée par pulvérisation.

5. Dispersion séchée par pulvérisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, la dispersion séchée par pulvérisation comprenant en outre un polymère, 5
préférentiellement où le polymère est choisi parmi l'acétate-succinate d'hydroxypropyl méthylcellulose et l'hydroxypropyl méthylcellulose.
6. Dispersion séchée par pulvérisation selon la 10
revendication 5, la dispersion séchée par pulvérisation comprenant d'environ 35% en poids à environ 60% en poids de Composé 1, et/ou la dispersion séchée par pulvérisation comprenant d'environ 20% en poids à environ 45% en poids de Composé 2.
- 15 7. Composition pharmaceutique comprenant la dispersion séchée par pulvérisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, la composition pharmaceutique étant préférentiellement un comprimé.
- 20 8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, la composition pharmaceutique comprenant d'environ 5% en poids à environ 15% en poids de Composé 1 par rapport au poids total de la composition pharmaceutique, et/ou la 25
composition pharmaceutique comprenant d'environ 15% en poids à environ 45% en poids de Composé 2 par rapport au poids total de la composition pharmaceutique.
- 30 9. Composition pharmaceutique selon les revendications 7 ou 8, la composition pharmaceutique comprenant en outre un ou plusieurs excipients choisis parmi une charge, un agent de glissement, un diluant, un agent délitant, un lubrifiant, un liant, un agent tensioactif, ou une combinaison quelconque de ceux-ci.
- 35 10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, la composition pharmaceutique comprenant d'environ 30% en poids à environ 50% en poids d'une charge, d'environ

1% en poids à environ 10% en poids d'un agent délitant, et/ou environ 1% en poids d'un lubrifiant.

- 5 11. Composition pharmaceutique selon les revendications 9 ou 10, dans laquelle la charge comprend de la cellulose microcristalline, dans laquelle l'agent délitant comprend de la croscarmellose de sodium, et/ou dans laquelle le lubrifiant comprend du stéarate de magnésium.
- 10 12. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 7 à 11, la composition pharmaceutique comprenant en outre un agent thérapeutique supplémentaire, préférablement où l'agent thérapeutique supplémentaire est choisi parmi un agent mucolytique, un broncho-
15 dilatateur, un antibiotique, un agent anti-infectieux, un modulateur de CFTR, ou un agent anti-inflammatoire, plus préférablement où l'agent thérapeutique supplémentaire est un modulateur de CFTR.
- 20 13. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 7 à 12, pour une utilisation dans une méthode destinée au traitement de la fibrose kystique chez un patient.