

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 46608 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/519; A61P 35/00; A61K 9/127**
- (43) Date de publication : **31.08.2022**

- 
- (21) N° Dépôt : **46608**
- (22) Date de Dépôt : **27.10.2017**
- (30) Données de Priorité : **28.10.2016 EP 16306415**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2017/077538 27.10.2017**
- (71) Demandeur(s) :
- **Les Laboratoires Servier, 35 rue de Verdun 92284 Suresnes (FR)**
  - **Novartis AG, Lichtstrasse 35 4056 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **WESSELS, Peter ; TIEMESSEN, Henricus ; DE MARCO, Paolo ; LARABI, Malika ; SCHIEDEL, Christiane ; GURINA, Marina**
- (74) Mandataire : **TOUNINA CONSULTING**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP 17787939.2**

---

(54) Titre : **FORMULATION LIPOSOMALE UTILE POUR LE TRAITEMENT DU CANCER**

- (57) Abrégé : L'invention concerne une composition pharmaceutique liposomale comprenant de l'acide 2-[[5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl]-6-(4-fluorophényl)thiéno [2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-[[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy]phényl) propanoïque, dénommé ici "Composé A", ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci. Plus spécifiquement, l'invention concerne un véhicule liposomal, une composition concentrée organique comprenant le Composé A, et une composition pharmaceutique pour administration parentérale comprenant des liposomes et le Composé A. En outre, l'invention concerne l'utilisation de telles compositions pour le traitement du cancer. Le 'Composé A' tel qu'utilisé ici comprend tous les énantiomères, les diastéréoisomères, et les atropisomères de ceux-ci, ou des mélanges de ceux-ci, et également comprend éventuellement les sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci.

REVENDICATIONS

1. Composition de concentré organique comprenant :

a. un composé A qui est l'acide 2-{{5-{{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{{2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)propanoïque, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,

b. un stabilisant phospholipidique chargé négativement ou polaire, et

c. un stabilisant contre la gélification, dans lequel le stabilisant contre la gélification est un polymère choisi parmi le PEG300 et le PEG400, ou un électrolyte qui est le chlorure de sodium.

2. Composition de concentré organique selon la revendication 1, comprenant le composé A qui est l'acide (2R)-2-{{(5S<sub>a</sub>)-5-{{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl))éthoxy]phényl}}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{{2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)propanoïque, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

3. Composition de concentré organique selon les revendications 1 ou 2, dans laquelle le composé A est la molécule libre.

4. Composition de concentré organique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle le stabilisant phospholipidique chargé négativement ou polaire est choisi parmi le sel de sodium ou d'ammonium de DMPG (1,2-dimyristoyl-sn-glycéro-3-phospho-rac-glycérol, ou dimyristoylphosphatidylglycérol), le sel de sodium de POPG (1-palmitoyl-2-oléoyl-sn-glycéro-3[phospho-rac-(1-glycérol)]), le sel de sodium de DOPS (1,2-dioléoyl-sn-glycéro-3-phosphosérine), le sel de sodium de DOPG (1,2-dioléoyl-sn-

glycéro-3[phospho-rac-(1-glycérol)]), le sel de sodium ou d'ammonium de DPPG (1,2-dipalmitoyl-sn-glycéro-3[phospho-rac-(1-glycérol)]), le sel de sodium ou d'ammonium de DSPG (1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3[phospho-rac-(1-glycérol)]), le sel de sodium de l'acide phosphatidique (PA) de soja, le sel de sodium de l'acide phosphatidique (PA) d'œuf, le sel de sodium de phosphatidylsérine de soja (PS), le sel de sodium de phosphatidylglycérol (PG) d'œuf, le sel de sodium de phosphatidylglycérol (PG) de soja, le sel de sodium de phosphatidyl inositol (PI), la lécithine d'œuf (par exemple Lipoid E 80 S), la lécithine de soja (par exemple Lipoid S 75) et l'oléate de sodium.

5. Composition de concentré organique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle le stabilisant phospholipidique chargé négativement ou polaire est le sel de sodium ou d'ammonium de 1,2-dimyristoyl-sn-glycéro-3-phospho-rac-glycérol, la lécithine d'œuf (par exemple Lipoid E 80 S), la lécithine de soja (par exemple Lipoid S 75), de préférence le sel de sodium de 1,2-dimyristoyl-sn-glycéro-3-phospho-rac-glycérol.

6. Composition de concentré organique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle le stabilisant contre la gélification est le chlorure de sodium.

7. Composition de concentré organique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle le stabilisant contre la gélification est le PEG300.

8. Composition de concentré organique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, comprenant en outre un solvant.

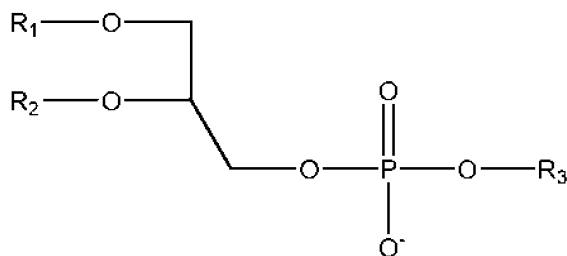
9. Composition de concentré organique selon l'une quelconque

des revendications 1 à 8, comprenant en outre un solvant choisi parmi le propylène glycol et l'éthanol, ou en particulier comprenant à la fois du propylène glycol et de l'éthanol.

10. Composition pharmaceutique résultant du mélange de la composition de concentré organique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, et d'un véhicule liposomal, dans laquelle ledit véhicule liposomal comprend un phospholipide et un agent d'ajustement de la tonicité choisi parmi le dextrose, le glucose, le mannitol, le saccharose, le lactose, le tréhalose, la glycérine et NaCl.

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10, dans laquelle le phospholipide est choisi parmi la lécithine d'œuf, la lécithine de soja ou des phospholipides synthétiques.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 ou 11, dans laquelle le phospholipide est de formule



(I)

dans laquelle

- R<sub>1</sub> représente un acyle en C<sub>10</sub>-C<sub>24</sub> ;
  - R<sub>2</sub> représente un acyle en C<sub>10</sub>-C<sub>24</sub> ;
  - R<sub>3</sub> représente l'hydrogène, le 2-triméthylamino-1-éthyle, le 2-amino-1-éthyle, un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> substitué par carboxy, un alkyle en C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> substitué par carboxy et hydroxy, un alkyle en C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> substitué par carboxy et amino, un groupe inositol ou un groupe glycéryle ;
- ou un sel de ce composé.

13. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, dans laquelle le phospholipide est choisi parmi la lécithine d'œuf, la lécithine de soja, la POPC (palmitoyl oléoyl phosphatidylcholine), la DOPC (1,2-dioléoyl-sn-glycéro-3-phosphocholine), et la DMPC (1,2-dimyristoyl-sn-glycéro-3-phosphocholine), en particulier la POPC (palmitoyl oléoyl phosphatidylcholine), la DOPC (1,2-dioléoyl-sn-glycéro-3-phosphocholine), et la DMPC (1,2-dimyristoyl-sn-glycéro-3-phosphocholine), notamment la POPC.

14. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 10, 11 ou 13, dans laquelle le phospholipide est choisi parmi la lécithine d'œuf ou la lécithine de soja comprenant au moins 70 % de phosphatidylcholine, et en particulier est choisi parmi le Lipoid E 80 S.

15. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 10 à 14, dans laquelle l'agent d'ajustement de la tonicité est choisi parmi le saccharose ou la glycérine.

16. Composition pharmaceutique liposomale comprenant, en plus des liposomes :

a. un composé A qui est l'acide 2-{{[5-{{3-chloro-2-méthyl-4-{{2-{{4-méthylpipérazin-1-yl}}éthoxy}}phényl}}-6-{{4-fluorophényl}}thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}}oxy}}-3-{{2-{{2-{{2-méthoxyphényl}}pyrimidin-4-yl}}méthoxy}}phényl}}propanoïque, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ;

b. un stabilisant contre la gélification, dans laquelle le stabilisant contre la gélification est un polymère choisi parmi le PEG300 et le PEG400, ou un électrolyte qui est le chlorure de sodium ; et

c. un stabilisant phospholipidique chargé négativement ou polaire.

17. Composition pharmaceutique liposomale selon la revendication 16, comprenant :

- a. un composé A selon les revendications 2 ou 3, et
- b. un stabilisant contre la gélification, selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7.

18. Composition pharmaceutique liposomale selon la revendication 16, dans laquelle ledit stabilisant phospholipidique chargé négativement ou polaire est tel que décrit dans les revendications 4 ou 5.

19. Composition pharmaceutique liposomale selon l'une quelconque des revendications 16 à 18, comprenant en outre un solvant.

20. Composition pharmaceutique liposomale selon la revendication 19, dans laquelle ledit solvant est choisi parmi le propylène glycol et l'éthanol, ou en particulier comprenant à la fois du propylène glycol et de l'éthanol.

21. Composition pharmaceutique liposomale selon l'une quelconque des revendications 16 à 20, comprenant un phospholipide selon l'une quelconque des revendications 11 à 14.

22. Composition pharmaceutique liposomale selon l'une quelconque des revendications 16 à 21, comprenant en outre un agent d'ajustement de la tonicité choisi parmi le dextrose, le glucose, le mannitol, le saccharose, le lactose, le tréhalose, la glycérine et NaCl.

23. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 10 à 22, destinée à être utilisée comme médicament.

24. Composition pharmaceutique destinée à être utilisée selon la revendication 23, dans laquelle ladite utilisation est dans le traitement du cancer, en particulier dans laquelle le cancer est choisi parmi les cancers de la vessie, du cerveau, du sein et de l'utérus, les leucémies lymphoïdes chroniques, le cancer du côlon, de l'œsophage et du foie, les leucémies lymphoblastiques, la leucémie aiguë myéloïde, les lymphomes, par exemple le lymphome à cellules B non hodgkinien et le lymphome diffus à grandes cellules B, les mélanomes, les hémopathies malignes, par exemple le syndrome myélodysplasique, les myélomes, par exemple le myélome multiple, le cancer de l'ovaire, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la prostate, le cancer du pancréas et le cancer du poumon à petites cellules.

25. Utilisation d'une composition de concentré organique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour la préparation d'un médicament pour traiter le cancer.

26. Combinaison comprenant :

a. une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 10 à 22, et

b. un ou plusieurs agents thérapeutiquement actifs, pour une utilisation simultanée, séquentielle ou séparée.

27. Kit comprenant :

a. un véhicule liposomal et

b. la composition de concentré organique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.