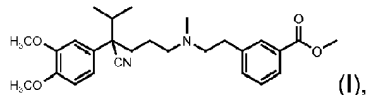


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 46679 B1**
- (43) Date de publication : **30.04.2020**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/277; A61K 47/12;
A61K 47/18; A61K 47/20;
A61K 9/00; C07C 255/42;
A61P 25/06; A61P 9/00;
A61P 9/06; A61P 9/10;
A61K 9/08**
-
- (21) N° Dépôt :
46679
- (22) Date de Dépôt :
13.04.2016
- (30) Données de Priorité :
14.04.2015 US 201562147427 P
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/CA2016/050425 13.04.2016
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP 16779363.7
- (71) Demandeur(s) :
Milestone Pharmaceuticals Inc., 1111 Dr. Frederik-Philips Boulevard Suite 420 Saint-Laurent, Québec H4M 2X6 (CA)
- (72) Inventeur(s) :
MAGUIRE, Martin P.
- (74) Mandataire :
ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY
-
- (54) Titre : **SELS TRÈS HYDROSOLUBLES D'UN INHIBITEUR DES CANAUX CALCIFIQUES À BASE DE PHÉNYLALKYLAMINE À ACTION COURTE ET LEURS UTILISATIONS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des sels étonnamment hydrosolubles d'un composé de phénylalkylamine qui sont de puissants antagonistes de canaux calciques de type L. Des solutions aqueuses comprenant des sels de la présente invention sont formulées pour l'administration par voie nasale et offrent une nouvelle plate-forme thérapeutique pour le traitement de l'angine de poitrine stable, de la migraine, et l'arythmie cardiaque, comme la tachycardie supraventriculaire paroxystique.

Revendications

1. Composition aqueuse formulée pour l'administration nasale comprenant un sel acétate ou méthanesulfonate pharmaceutiquement acceptable du composé I



ou d'un de ses racémates ou énantiomères, dans laquelle le composé, ou un de ses racémates ou énantiomères, est dissous dans la composition aqueuse à une concentration comprise entre 150 mg/ml et 600 mg/ml.

2. Composition aqueuse selon la revendication 1, dans laquelle le composé est le S-énantiomère du composé I.

3. Composition aqueuse selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la concentration est d'environ 350 mg/ml ou d'environ 450 mg/ml.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, où la composition aqueuse comprend de 40 % à 85 % (p/v) d'eau ou où la composition aqueuse a un pH de $4,5 \pm 1,5$.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, où la composition aqueuse comprend le composé I et entre 0,5 et 1,5 équivalents molaires d'acide acétique relativement au composé ou où la composition aqueuse comprend le composé I et entre 0,5 et 1,5 équivalents molaires d'acide méthanesulfonique relativement au composé.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, où la composition comprend en outre

- i) un agent chélatant, l'agent chélatant étant en particulier un acide aminopolycarboxylique ;
- ii) de l'EDTA ; et/ou
- iii) un agent d'ajustement de pH choisi dans le groupe constitué par l'acide sulfurique et l'acide méthanesulfonique, l'agent d'ajustement de pH étant en particulier l'acide sulfurique.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, où la composition présente une viscosité comprise entre 10 mPa*s et 70 mPa*s.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, où la composition comprend en outre un excipient pharmaceutiquement acceptable, l'excipient étant en particulier le polysorbate ou le propylène glycol.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans laquelle la solution aqueuse comprenant le sel du composé I reste homogène à température ambiante, reste homogène à 10°C durant 4 jours ou reste homogène à 2 à 5°C durant 7 jours.

10. Système d'administration nasale comprenant une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 dans une forme posologique unitaire ne

comprenant pas plus de quatre simples doses de pulvérisation de pompe ou une forme posologique unitaire ne comprenant pas plus de deux simples doses de pulvérisation de pompe, en particulier dans lequel la forme posologique unitaire est configurée pour une administration de pas plus de 200 microlitres de la composition à chaque narine d'un patient ou pour l'administration de pas plus de 150 microlitres de la composition à chaque narine d'un patient.

11. Composition comprenant le sel acétate du composé I ou le sel méthanesulfonate du composé I.

12. Composé I pour utilisation dans un procédé de traitement d'une maladie choisie dans le groupe constitué par l'arythmie cardiaque, l'angine stable, et la migraine, ledit procédé comprenant l'administration nasale à un patient en ayant besoin d'une composition aqueuse comprenant un sel acétate du composé I ou un sel méthanesulfonate du composé I, pharmaceutiquement acceptable, où le composé I est dissous dans la composition aqueuse à une concentration comprise entre 150 mg/ml et 600 mg/ml.

13. Composé pour utilisation selon la revendication 12,
i) où l'arythmie cardiaque est le PSVT, la fibrillation atriale ou la tachycardie ventriculaire ;
ii) où le composé atteint une concentration thérapeutiquement efficace dans le plasma du patient dans les 3 à 5 minutes de l'administration au patient ;
iii) où le procédé comprend l'administration entre 150 microlitres et 200 microlitres de la composition aqueuse au patient ; et/ou
iv) où le patient est un être humain.

14. Procédé de fabrication d'une solution formulée pour l'administration nasale à un patient, le procédé comprenant les étapes consistant à :

- a. ajouter une solution comprenant un premier acide dissous à la base libre d'un composé selon la revendication 1 pour former un mélange, le premier acide dissous étant choisi dans le groupe constitué par l'acide acétique et l'acide méthanesulfonique ;
- b. ajouter au mélange une solution comprenant de l'acide éthylènediaminetétraacétique ;
- c. chauffer et agiter mécaniquement le mélange résultant jusqu'à ce que le composé se soit complètement dispersé dans le mélange ;
- d. ajuster le pH du mélange en ajoutant une solution comprenant un second acide dissous au mélange ; et
- e. diluer le mélange de telle manière que la concentration finale du composé en solution est d'au moins 300 mg par 1 millilitre.

15. Procédé selon la revendication 14,

- i) dans lequel le second acide dissous est choisi dans le groupe constitué par l'acide acétique, l'acide sulfurique et l'acide méthanesulfonique ; ou
- ii) dans lequel le pH final de la solution est compris entre environ 4,0 et environ 5,0, en particulier le pH final de la solution étant d'environ 4,5 ; ou
- iii) dans lequel la solution comprenant le sel du composé reste homogène à 10°C durant 4 jours ; ou

iv) dans lequel la solution comprenant le sel du composé reste homogène à 2 à 5°C durant 7 jours.