

(12) BREVET D'INVENTION

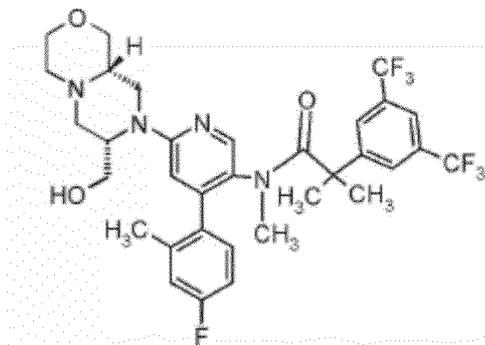
- (11) N° de publication : **MA 51999 B1**
- (43) Date de publication : **29.02.2024**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/5383; A61K 47/14;
A61K 9/08; C07D 498/04;
A61P 25/00; A61P 5/24;
A61K 9/48**
-
- (21) N° Dépôt : **51999**
- (22) Date de Dépôt : **13.03.2019**
- (30) Données de Priorité : **14.03.2018 US 201862642622 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2019/056303 13.03.2019**
- (71) Demandeur(s) : **KaNdy Therapeutics Limited, 400 South Oak Way Reading, Berkshire RG2 6AD (GB)**
- (72) Inventeur(s) : **TROWER, Mike ; KERR, Mary ; ELDER, David ; LAZARO, Monica ; BUSH, Derek**
- (74) Mandataire : **TOUNINA CONSULTING**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 19711866.4

-
- (54) Titre : **NOUVELLE FORMULATION PHARMACEUTIQUE COMPRENANT DEUX ANTAGONISTES RECEPTEURS DE NK-1/NK-3.**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne d'une manière générale de nouvelles formulations pharmaceutiques contenant le 2- [3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-N-{4-(4-fluoro-2-méthylphényl)-6-[(7S,9a5)-7-(hydroxyméthyl)hexahydropyrazino[2,1-c] [1,4]oxazin-8(1H)-yl]-3-pyridinyl}-N2-diméthylpropanamide, leurs procédés de préparation et leur utilisation en thérapie médicale.

Revendications

1. Formulation pour capsule de gélatine souple, comprenant :

- 5 (a) du 2-[3,5-Bis(trifluorométhyl)phényl]-N-{4-(4-fluoro-2-méthylphényl)-6-[(7S,9aS)-7-(hydroxyméthyl)hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-yl]-3-pyridinyl}-N,2-diméthylpropanamide (composé A) :



(composé A)

ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant ; et

- 15 (b) au moins un solubilisant choisi parmi des polyoxyl-8 glycérides de caprylocaproyle, le monocaprylocaprate de glycérol, la polyoxyl 35 huile de ricin, le polysorbate 80, ou des mélanges correspondants.

20 2. Formulation pour capsule de gélatine souple selon la revendication 1, comprenant en outre un antioxydant.

25 3. Formulation pour capsule de gélatine souple selon la revendication 1 ou 2, comprenant en outre un émulsifiant.

30 4. Formulation pour capsule de gélatine souple selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, comprenant en outre un ou plusieurs agents thérapeutiques supplémentaires.

5. Formulation pour capsule de gélatine souple selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, la quantité de composé A dans la formulation pharmaceutique se situant dans la plage de 10 mg à 80 mg.
6. Formulation pour capsule de gélatine souple selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, le solubilisant étant un mélange de monocaprylocaprate de glycérol, de polyoxyl-8 glycérides de caprylocaproyle et de polysorbate 80, la concentration du monocaprylocaprate de glycérol se situant dans la plage de 30 % p/p à 40 % p/p, la concentration de polyoxyl-8 glycérides de caprylocaproyle se situant dans la plage de 9 % p/p à 10 % p/p, la concentration du polysorbate 80 se situant dans la plage de 9 % p/p à 10 % p/p.
7. Formulation pour capsule de gélatine souple selon l'une quelconque des revendications 3 à 6, l'émulsifiant étant le monooléate de glycéryle.
8. Formulation pour capsule de gélatine souple selon l'une quelconque des revendications 2 à 7, l'antioxydant étant choisi parmi le DL-Alpha tocophérol (vitamine E), l'hydroxytoluène butylé (BHT), et l'hydroxyanisole butylé (BHA), ou des mélanges correspondants.
9. Formulation pour capsule de gélatine souple selon l'une quelconque des revendications 2 à 8, l'antioxydant étant le DL-Alpha tocophérol (vitamine E) à une concentration dans la plage de 0,05 % p/p à 1,5 % p/p.
10. Formulation pour capsule de gélatine souple selon l'une quelconque des revendications 1 à 9,

comprenant le composé A, du monocaprylocaprate de glycérol, du polysorbate 80, du monooléate de glycéryle et du DL-Alpha tocophérol (vitamine E).

5 11. Formulation pour capsule de gélatine souple selon
l'une quelconque des revendications 1 à 10,
comprenant le composé A, du monocaprylocaprate de
glycérol, des polyoxyl-8 glycérides de
caprylocaproyle, du polysorbate 80, du monooléate
10 de glycéryle et du DL-Alpha tocophérol (vitamine E).

12. Formulation pour capsule de gélatine souple selon
l'une quelconque des revendications 1 à 11,
comprenant :

15 (a) composé A d'environ 1 % p/p à environ 10 %
p/p ;

(b1) monocaprylocaprate de glycérol présenté à une
concentration dans la plage de 30 % p/p à 40 % p/p ;

20 (b2) polyoxyl-8 glycérides de caprylocaproyle
présentés à une concentration dans la plage de 7 %
p/p à 13 % p/p ;

(b3) polysorbate 80 présenté à une concentration de
7 % p/p à 13 % p/p ;

25 (c) monooléate de glycéryle présenté à une
concentration dans la plage d'environ 33 % p/p
à 43 % p/p ; et

(d) DL-Alpha tocophérol (vitamine E) présenté à une
concentration dans la plage de 0,05 % p/p à 1,5
% p/p ou dans la plage de 0,5 % p/p à 1,0 %
30 p/p.

13. Formulation pour capsule de gélatine souple selon
l'une quelconque des revendications 1 à 12,
comprenant :

35 (b) composé A présenté à une concentration de 5 %
p/p ;

(b1) monocaprylocaprate de glycérol présenté à une
concentration de 37,5 % p/p ;

(b2) polyoxyl-8 glycérides de caprylocaproyle présentés à une concentration de 9,5 % p/p ;

(b3) polysorbate 80 présenté à une concentration de 9,5% p/p ;

5 (e) monooléate de glycéryle présenté à une concentration de 38 % p/p ; et

(f) DL-Alpha tocophérol (vitamine E) présenté à une concentration de 0,95 % p/p.

10 14. Formulation pour capsule de gélatine souple selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, pour une utilisation dans le traitement ou la prévention d'une maladie dépendante des hormones sexuelles, ou dans le traitement ou la prévention d'une affection, 15 l'affection étant un symptôme associé à la pérимénopause, la ménopause, ou la post-ménopause choisie parmi un gain pathologique de graisse corporelle excessive et/ou de poids corporel excessif, l'insomnie, des perturbations du sommeil 20 et des réveils nocturnes, l'anxiété et la dépression, des symptômes urinaires d'urgence et la dysurie ; ou, l'affection étant un symptôme associé à l'andropause choisie parmi un gain pathologique de graisse corporelle excessive et/ou de poids corporel excessif, l'insomnie, des perturbations du sommeil et des réveils nocturnes, l'anxiété et la 25 dépression, des symptômes urinaires d'urgence et la dysurie.

30 15. Formulation pour capsule de gélatine souple pour une utilisation selon la revendication 14, la maladie dépendante des hormones sexuelles étant choisie parmi l'endométriose, une tumeur fibroïde utérine, des saignements menstruels abondants, un syndrome ovarien polykystique (PCOS) et des symptômes 35 vasomoteurs.

16. Formulation pour capsule de gélatine souple pour une utilisation selon la revendication 14, la maladie dépendante des hormones sexuelles étant des symptômes vasomoteurs.
- 5
17. Procédé pour la production d'une capsule de gélatine souple selon, comprenant les étapes de fourniture d'une enveloppe de capsule de gélatine souple, mélange d'une formulation pour capsule de gélatine souple comprenant le composé A ou des sels pharmaceutiquement acceptables correspondants et au moins un excipient, et incorporation de la formulation pour capsule de gélatine souple dans l'enveloppe de capsule de gélatine.
- 10
- 15
18. Procédé selon la revendication 16, le composé A étant sous la forme cristalline anhydre 1.