

(12) BREVET D'INVENTION

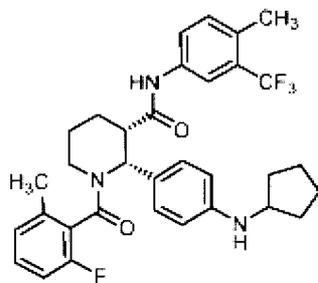
- (11) N° de publication : **MA 54318 B1**
- (43) Date de publication : **31.08.2023**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/451; A61K 47/10;
A61K 47/14; A61K 47/40;
A61K 47/14; A61K 9/48;
A61K 31/4412; A61K 31/451;
A61K 47/10; A61K 47/44**

-
- (21) N° Dépôt :
54318
- (22) Date de Dépôt :
27.11.2019
- (30) Données de Priorité :
30.11.2018 US 201862773848 P
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2019/063547 27.11.2019
- (71) Demandeur(s) :
ChemoCentryx, Inc., One Amgen Drive Thousand Oaks, CA 91320 (US)
- (72) Inventeur(s) :
LELETI, Manmohan Reddy ; POWERS, Jay P.
- (74) Mandataire :
CABINET DIANI
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : **EP19889873.6**

-
- (54) Titre : **FORMULATIONS DE CAPSULES**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des formulations de capsules en solution solide du composé 1 et leurs procédés de préparation. L'invention concerne également des méthodes de traitement d'individus souffrant d'une maladie ou d'un trouble impliquant l'activation pathologique de récepteurs C5a, ou prédisposés à celui-ci, par l'administration d'une quantité efficace d'une ou plusieurs capsules en solution solide comprenant le composé 1. L'invention concerne en outre des capsules posologiques unitaires comprenant certaines quantités du composé 1, et des kits comprenant une capsule en solution solide comprenant le composé 1.

REVENDEICATIONS

1. Formulation de capsule de solution solide comprenant le composé 1 sous forme de base libre, sous sa forme neutre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable



(Composé 1)

et un véhicule comprenant au moins un tensioactif non ionique ayant une valeur d'équilibre hydrophile-lipophile (HLB) d'au moins 10, et au moins un solubilisant soluble dans l'eau ayant un point de fusion égal ou supérieur à 37 °C.

2. Capsule de solution solide selon la revendication 1, dans laquelle :

(a) le véhicule comprend environ 97 à 99 % en poids du poids total de remplissage de ladite capsule de solution solide, de préférence dans laquelle le véhicule comprend environ 98 % en poids du poids total de remplissage de ladite capsule de solution solide ; ou

(b) la capsule de solution solide comprend environ 1 à 3 % de composé 1 en poids du poids total de remplissage de ladite capsule de solution solide, préférablement dans laquelle la capsule de solution solide comprend environ 2 % de composé 1 en poids du poids total de remplissage de ladite capsule de solution solide.

3. Capsule de solution solide selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le poids total du véhicule comprend un rapport de 30:70 à 65:35, préférablement un rapport de 35:65 à 65:35 d'au moins un tensioactif non ionique ayant une valeur d'équilibre hydrophile-lipophile (HLB) d'au moins 10 à au moins un solubilisant soluble dans l'eau ayant une température de fusion égale ou supérieure à 37°C.

4. Capsule de solution solide selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le poids total du véhicule comprend un rapport de 40:60 à 60:40, préférablement un rapport de 45:55 à 55:45 d'au moins un tensioactif non ionique ayant une valeur d'équilibre hydrophile-lipophile (HLB) d'au

moins 10 à au moins un solubilisant soluble dans l'eau ayant une température de fusion égale ou supérieure à 37°C.

5. Capsule de solution solide selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le poids total du véhicule comprend un rapport d'environ 50:50, d'au moins un tensioactif non ionique ayant une valeur d'équilibre hydrophile-lipophile (HLB) d'au moins 10 à au moins un solubilisant soluble dans l'eau ayant une température de fusion égale ou supérieure à 37°C.

6. Capsule de solution solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle :

(a) l'au moins un tensioactif non ionique ayant une valeur HLB d'au moins 10 comprend un dérivé de polyoxyéthylène d'un acide gras contenant d'environ 8 à 22 atomes de carbone, préférablement où l'acide gras est l'acide ricinoléique ; ou

(b) l'au moins un tensioactif non ionique ayant une valeur HLB d'au moins 10 est une huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylène ou une huile de ricin polyoxyéthylène ; ou

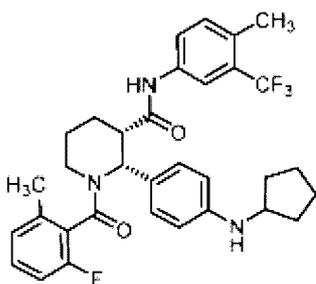
(c) l'au moins un tensioactif non ionique ayant une valeur HLB d'au moins 10 est l'hydroxystéarate de macrogol-40-glycérol ou le ricinoléate de macrogolglycérol.

7. Capsule de solution solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle l'au moins un tensioactif non ionique ayant une valeur HLB d'au moins 10 est l'hydroxystéarate de macrogol-40-glycérol.

8. Capsule de solution solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle :

(a) l'au moins un solubilisant soluble dans l'eau ayant une température de fusion égale ou supérieure à 37°C est choisi dans le groupe constitué par PEG-1000, PEG-1500, PEG-1540, PEG-2000, PEG-3000, PEG-3350, PEG-4000, PEG-6000, PEG-8000, PEG-10000, PEG-20000, poloxamère 188, poloxamère 237, poloxamère 338 et poloxamère 407, préférablement choisi dans le groupe constitué par PEG-1540, PEG-2000, PEG-3000, PEG-3350, PEG-4000, PEG-6000.

9. Capsule de solution solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle l'au moins un solubilisant soluble dans l'eau ayant une température de fusion égale ou supérieure à 37°C est PEG-4000.
10. Capsule de solution solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle l'au moins un tensioactif non ionique ayant une valeur HLB d'au moins 10 est l'hydroxystéarate de macrogol-40-glycérol et l'au moins un solubilisant soluble dans l'eau ayant une température de fusion égale ou supérieure à 37°C est PEG-4000.
11. Capsule de solution solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans laquelle :
- (a) le poids de remplissage total de ladite capsule de solution solide est d'environ 130 mg à 900 mg, préférablement d'environ 500 mg ; ou
 - (b) la taille de capsule est choisie dans le groupe constitué par #00, #0, #1, #2, #3, #4 ou #5, préférablement dans laquelle la taille de capsule est #0 ; ou
 - (c) la capsule est une capsule dure.
12. Procédé de préparation d'une capsule de solution solide comprenant le composé 1 sous forme de base libre, sous sa forme neutre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable



(Composé 1)

- et un véhicule comprenant au moins un tensioactif non ionique ayant une valeur d'équilibre hydrophile-lipophile (HLB) d'au moins 10, et
- au moins un solubilisant soluble dans l'eau ayant un point de fusion égal ou supérieur à 37°C ;
- ledit procédé comprenant
- (a) la fusion du véhicule ;

- (b) la combinaison du véhicule fondu obtenu à l'étape (a) avec le composé 1 pour former une solution médicamenteuse ;
- (c) l'encapsulation de la solution médicamenteuse dans une enveloppe de capsule ; et
- (d) le refroidissement de la solution médicamenteuse encapsulée pour former une capsule de solution solide comprenant le composé 1.

13. Procédé selon la revendication 12, dans lequel :

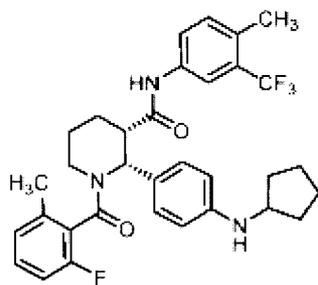
- 1) l'étape (a) comprend le chauffage du véhicule à une température d'environ 50° à 85°C ; ou
- 2) l'étape (a) comprend
 - (i) le chauffage d'au moins un tensioactif non ionique ayant une valeur HLB d'au moins 10 pour former un tensioactif fondu ;
 - (ii) le chauffage d'au moins un solubilisant soluble dans l'eau pour former un solubilisant fondu ;
et
 - (iii) la combinaison d'un solubilisant fondu avec un tensioactif fondu pour former un véhicule fondu ;préférentiellement dans lequel l'étape (i) comprend le chauffage d'au moins un tensioactif non ionique ayant des valeurs HLB d'au moins 10 à une température d'environ 50° à 70° C, et/ou l'étape (ii) comprend le chauffage d'au moins un solubilisant soluble dans l'eau à une température d'environ 80 à 85 °C.

14. Procédé selon la revendication 12 ou 13, dans lequel :

- (a) l'au moins un tensioactif non ionique ayant une valeur HLB d'au moins 10 est une huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylène ou une huile de ricin polyoxyéthylène ; ou
- (b) l'au moins un tensioactif non ionique ayant une valeur HLB d'au moins 10 est l'hydroxystéarate de macrogol-40-glycérol ou le ricinoléate de macrogolglycérol, préférentiellement l'hydroxystéarate de macrogol-40-glycérol ; ou
- (c) l'au moins un solubilisant soluble dans l'eau ayant une température de fusion égale ou supérieure à 37°C est choisi dans le groupe constitué par PEG-1500, PEG-1540, PEG-2000, PEG-3000, PEG-3350, PEG-4000, PEG-6000, poloxamère 188, poloxamère 237, poloxamère 338 et poloxamère 407, préférentiellement choisi dans le groupe constitué par PEG-1540, PEG-2000, PEG-3000, PEG-3350, PEG-4000 et PEG-6000, plus préférentiellement PEG-4000.

15. Procédé selon la revendication 12 ou 13, dans lequel l'au moins un tensioactif non ionique ayant une valeur HLB d'au moins 10 est l'hydroxystéarate de macrogol-40-glycérol et l'au moins un solubilisant hydrosoluble est le polyéthylène glycol 4000 (PEG-4000).

16. Capsule de solution solide comprenant le composé 1 sous forme de base libre, sous sa forme neutre ou sous forme de sel pharmaceutiquement acceptable



(Composé 1)

et un véhicule comprenant au moins un tensioactif non ionique ayant une valeur d'équilibre hydrophile-lipophile (HLB) d'au moins 10, et au moins un solubilisant hydrosoluble ayant un point de fusion égal ou supérieur à 37°C ;

ladite capsule de solution solide pouvant être obtenue selon le procédé de l'une quelconque des revendications 12 à 15.

17. Capsule de solution solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 ou 16, dans laquelle le composé 1 est une base libre, sous sa forme neutre.

18. Capsule de solution solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 ou 16 à 17 pour une utilisation dans un procédé de traitement d'un individu souffrant ou susceptible de souffrir d'une maladie ou d'un trouble impliquant une activation pathologique des récepteurs C5a, le procédé comprenant l'administration à l'individu d'une quantité efficace de la capsule de solution solide.

19. Capsule de solution solide pour une utilisation selon la revendication 18, dans laquelle :
(a) la maladie ou le trouble est une maladie ou un trouble inflammatoire, préférablement dans laquelle la maladie ou le trouble est choisi dans le groupe constitué par la neutropénie, la

septicémie, le choc septique, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques, l'accident vasculaire cérébral, la maladie intestinale inflammatoire, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, le trouble pulmonaire obstructif chronique, l'inflammation associée à des brûlures, la lésion pulmonaire, l'arthrose, la dermatite atopique, l'urticaire chronique, la lésion d'ischémie-reperfusion, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, le syndrome de réponse inflammatoire systémique, le syndrome de dysfonctionnement d'organes multiples, le rejet de greffe tissulaire, le cancer et le rejet suraigu d'organes transplantés ; ou

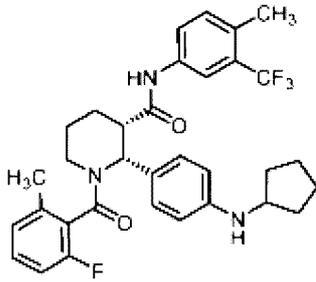
(b) la maladie ou le trouble est un trouble cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, préférablement dans laquelle la maladie ou le trouble est choisi dans le groupe constitué par l'infarctus du myocarde, la thrombose coronarienne, l'occlusion vasculaire, la réocclusion vasculaire post-chirurgicale, l'athérosclérose, une lésion traumatique du système nerveux central et la cardiopathie ischémique ; ou

(c) la maladie ou le trouble est un trouble auto-immun, préférablement dans laquelle la maladie ou le trouble est choisi dans le groupe constitué par la polyarthrite rhumatoïde, la glomérulopathie C3 (C3G), l'hydrosadénite suppurée (HS), le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Guillain-Barré, la pancréatite, la néphrite lupique, la glomérulonéphrite lupique, le psoriasis, la néphropathie à immunoglobuline A (IgA), la maladie de Crohn, la vascularite, le syndrome du côlon irritable, la dermatomyosite, la sclérose en plaques, l'asthme bronchique, le pemphigus, le pemphigoïde, la sclérodermie, la myasthénie grave, les états hémolytiques et thrombocytopéniques auto-immuns, le syndrome de Goodpasture, l'immunovascularite, le rejet de greffe de tissu et le rejet hyperaigu d'organes transplantés ; ou

(d) la maladie ou le trouble est une séquelle pathologique associée au groupe comprenant le diabète insulino-dépendant, le mellitus, la néphropathie lupique, la néphrite de Heyman, la néphrite membraneuse, la glomérulonéphrite, les réactions de sensibilité au contact et l'inflammation résultant du contact du sang avec des surfaces artificielles ; ou

(e) la maladie ou le trouble est choisi dans le groupe constitué par la vascularite associée aux anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles (ANCA), la glomérulopathie C3, l'hydrosadénite suppurée et la néphrite lupique.

20. Capsule à dose unitaire unique comprenant environ 2,6 mg à 25,2 mg de composé 1 sous forme de base libre, sous sa forme neutre



(Composé 1)

et un véhicule comprenant au moins un tensioactif non ionique ayant une valeur d'équilibre hydrophile-lipophile (HLB) d'au moins 10, et au moins un solubilisant soluble dans l'eau ayant un point de fusion égal ou supérieur à 37°C.

21. Capsule à dose unitaire selon la revendication 20, dans laquelle :

- (a) la capsule à dose unitaire comprend environ 2,6 mg à 18 mg, préférablement environ 10 mg, de composé 1 sous forme de base libre, sous sa forme neutre ; et/ou
- (b) le poids de remplissage total de ladite capsule de solution solide est d'environ 130 mg à 900 mg.

22. Kit comprenant une ou plusieurs capsules de solution solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, 16 ou 17, ou une ou plusieurs unités de dose unitaire selon la revendication 20 ou 21.