

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 54411 B1**
- (43) Date de publication : **30.11.2023**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/519; A61K 47/02; A61K 47/12; A61P 35/00; A61K 9/10; A61K 9/48; A61K 47/38**
- 
- (21) N° Dépôt : **54411**
- (22) Date de Dépôt : **06.04.2016**
- (30) Données de Priorité : **06.04.2015 US 201562143659 P**
- (71) Demandeur(s) : **Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30 2340 Beerse (BE)**
- (72) Inventeur(s) : **GOLE, Dilip ; GUPTA, Manish Kumar ; TAMBWEKAR, Kaustubh ; NAIR, Binuraj Krishnan ; BERNINI, Maristella ; INGHELBRECHT, Sabine**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 21161828.5

---

(54) Titre : **COMPOSITIONS CONTENANT DE L'IBRUTINIB**

(57) Abrégé : L'invention concerne des compositions pharmaceutiques contenant de l'ibrutinib et des procédés pour les préparer. Les compositions peuvent être utilisées dans le traitement de diverses affections comprenant, sans limitation, les troubles prolifératifs des cellules B tels que le lymphome non hodgkinien (lymphome diffus à grandes cellules B, lymphome folliculaire, lymphome à cellules du manteau ou lymphome de Burkitt), la macroglobulinémie de Waldenström, myélome plasmocytaire, leucémie lymphoïde chronique, lymphome ou leucémie. Ces compositions sont conçues pour une ingestion orale. Les compositions sont contenues dans une capsule telle qu'un standard ou un spray ou dans une formulation liquide telle qu'une suspension. Dans un mode de réalisation, la composition pharmaceutique contient de l'ibrutinib, un sel, un promédicament ou un métabolite de celui-ci, de la cellulose microcristalline, de la croscarmellose sodique, du laurylsulfate de sodium et du stéarate de magnésium. Dans un autre mode de réalisation, la composition pharmaceutique contient de l'ibrutinib, un sel, un promédicament ou un métabolite de celui-ci, de la cellulose microcristalline, de la carboxyméthylcellulose sodique, de l'hydroxypropylméthylcellulose, de l'acide citrique monohydraté, de l'hydrogénophosphate disodique, du sucralose, du parahydroxybenzoate

de méthyle de sodium, du parahydroxybenzoate d'éthyle de sodium, de l'acide chlorhydrique concentré, du sodium. hydroxyde et eau.

## Revendications

1. Composition pharmaceutique comprenant :
  - (a) 30 à 80 mg/mL d'Ibrutinib ;
  - 5 (b) 12 à 15 mg/mL d'une cellulose microcristalline et d'une carboxyméthylcellulose sodique ;
  - (c) 0,5 à 3 mg/mL d'hydroxypropylméthylcellulose ;
  - (d) 1,4 à 1,7 mg/mL de monohydrate d'acide citrique ;
  - 10 (e) 1,4 mg/mL d'hydrogénophosphate disodique ;
  - (f) 0,5 à 1,5 mg/mL de sucralose ;
  - (g) 1 à 1,5 mg/mL de parahydroxybenzoate de méthyle sodique ;
  - (h) 0,5 à 0,7 mg/mL de parahydroxybenzoate d'éthyle sodique ;
  - 15 (i) de l'acide chlorhydrique concentré ;
  - (j) de l'hydroxyde de sodium ; et
  - (k) de l'eau.
- 20 2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant 30 à 50 mg/mL d'Ibrutinib, ou préférablement 60 à 80 mg/mL d'Ibrutinib.
- 25 3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, comprenant 13 à 15 mg/mL d'une cellulose microcristalline et d'une carboxyméthylcellulose sodique, ou préférablement 12 à 14 mg/mL d'une cellulose microcristalline et d'une carboxyméthylcellulose sodique.

4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant 2 à 3 mg/mL d'hydroxypropylméthylcellulose, ou  
5 préférablement 0,5 à 1,5 mg/mL d'hydroxypropylméthylcellulose.
5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant une  
10 quantité suffisante d'acide chlorhydrique concentré ou d'hydroxyde de sodium pour maintenir un pH d'environ 6.
6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant une  
15 quantité suffisante d'eau pour garantir un volume total de 1 mL.
7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui est une  
20 suspension liquide.
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant :
- 25 (i) environ 70 mg/mL d'Ibrutinib ;  
(ii) environ 13 mg/mL d'une cellulose microcristalline et d'une carboxyméthylcellulose sodique ;  
(iii) environ 2,5 mg/mL d'hydroxypropylméthylcellulose ;  
30 (iv) environ 1,5 mg/mL de monohydrate d'acide citrique ;  
(v) environ 1,4 mg/mL d'hydrogénophosphate disodique ;  
(vi) environ 1 mg/mL de sucralose ;  
35 (vii) environ 1 mg/mL de parahydroxybenzoate de méthyle sodique ; et  
(viii) environ 0,6 mg/mL de parahydroxybenzoate d'éthyle sodique.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant :
- (i) environ 40 mg/mL d'Ibrutinib ;
  - (ii) environ 14 mg/mL d'une cellulose microcristalline et d'une carboxyméthylcellulose sodique ;
  - (iii) environ 1 mg/mL d'hydroxypropylméthylcellulose ;
  - (iv) environ 1,6 mg/mL de monohydrate d'acide citrique ;
  - (v) environ 1,4 mg/mL d'hydrogénophosphate disodique ;
  - (vi) environ 0,5 mg/mL de sucralose ;
  - (vii) environ 1,4 mg/mL de parahydroxybenzoate de méthyle sodique ; et
  - (viii) environ 0,7 mg/mL de parahydroxybenzoate d'éthyle sodique.
10. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes pour une utilisation dans un procédé de traitement d'un trouble prolifératif de cellules B.
11. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 10, ledit trouble prolifératif de cellules B étant un lymphome non hodgkinien, une macroglobulinémie de Waldenström, un myélome de cellules plasmatiques, ou une leucémie lymphocytaire chronique, éventuellement, le lymphome non hodgkinien étant un lymphome diffus à grande cellules B, un lymphome folliculaire, un lymphome à cellules du manteau ou un lymphome de Burkitt, préférablement un lymphome, ou préférablement une leucémie.
12. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour une utilisation dans un procédé de traitement d'un lymphome à cellules du manteau chez un sujet qui a déjà reçu au moins

une thérapie précédente pour un lymphome à cellules du manteau, comprenant une administration de la composition pharmaceutique une fois par jour.

- 5 13. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, la composition pharmaceutique étant diffusée dans un produit alimentaire tel qu'un produit alimentaire mou.
- 10
14. Procédé pour la préparation d'une composition selon la revendication 1, ledit procédé comprenant :
- 15 (a) le mélange d'eau, d'une cellulose microcristalline et d'un croscarmellose sodique ;
- (b) le mélange d'eau avec une hydroxypropylméthylcellulose ;
- (c) le mélange du produit de l'étape (b) avec de l'Ibrutinib ;
- 20 (d) le mélange du produit des étapes (a) et (c) ;
- (e) le mélange du produit de l'étape (d) avec du sucralose ;
- (f) le mélange du produit de l'étape (e) avec du parahydroxybenzoate de méthyle sodique et du
- 25 parahydroxybenzoate d'éthyle sodique ;
- (g) le mélange du produit de l'étape (f) avec du monohydrate d'acide citrique ; et
- (h) le mélange du produit de l'étape (g) avec de l'hydrogénophosphate disodique anhydre.
- 30