

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 55774 B1**
- (43) Date de publication : **31.07.2023**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/404; A61K 31/47;
A61K 45/06; A61K 9/14;
C07D 215/00; A61K 9/20;
A61P 11/00; C07D 209/04;
A61K 9/16**

-
- (21) N° Dépôt :
55774
- (22) Date de Dépôt :
14.04.2015
- (30) Données de Priorité :
15.04.2014 US 201461979848 P
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2015/025722 14.04.2015
- (71) Demandeur(s) :
Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue Boston, MA 02210 (US)
- (72) Inventeur(s) :
CHANDRAN, Sachin ; DOKOU, Eleni ; KNEZIC, Dragutin ; MEDEK, Ales ; PHENIX, Brian Dean ; BAGNOL, Laurent Jean-claude ; BRODEUR, Geoffrey Glen ; FERRIS, Lori Ann ; MCCARTY, Katie Lynn ; WAGGENER, Sara A.
- (74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : **EP21175519.4**

-
- (54) Titre : **COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DESTINÉES AU TRAITEMENT DES MALADIES LIÉES AU RÉGULATEUR DE LA CONDUCTANCE TRANSMEMBRANAIRE DE LA MUCOVISCIDOSE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des compositions comprenant une pluralité d'agents thérapeutiques dans lesquelles la présence d'un agent thérapeutique améliore les propriétés d'au moins un autre agent thérapeutique. Dans un mode de réalisation, les agents thérapeutiques sont des régulateurs de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose (CFTR), tel qu'un correcteur du CFTR ou un agent stimulant le CFTR, destinés à traiter des maladies liées au CFTR, telles que la mucoviscidose. L'invention concerne également des procédés et des kits.

Revendications

1. Composition pharmaceutique comprenant :
une première dispersion séchée par pulvérisation
5 et une deuxième dispersion séchée par pulvérisation,
la première dispersion séchée par pulvérisation
comprenant environ 70 % en poids à environ 90 % en
poids d'une forme amorphe de (R)-1-(2,2-
difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-(1-(2,3-
10 dihydroxypropyl)-6-fluoro-2-(1-hydroxy-2-
méthylpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl)cyclo-
propanecarboxamide (composé 1) et d'environ 10 % en
poids à environ 30 % en poids d'un polymère, et
la deuxième dispersion séchée par pulvérisation
15 comprenant une forme amorphe de N-[2,4-bis(1,1-
diméthyléthyl)-5-hydroxyphényl]-1,4-dihydro-4-
oxoquinoléine-3-carboxamide (composé 2) ; et
la composition pharmaceutique étant un comprimé.
- 20 2. Composition pharmaceutique selon la revendication
1, le polymère comprenant un polymère de type
cellulose.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1
25 ou la revendication 2, le polymère comprenant une
hydroxypropylméthylcellulose.
4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque
des revendications 1 à 3, la deuxième dispersion

séchée par pulvérisation comprenant en outre un polymère.

5. Composition pharmaceutique selon la revendication
5 4, la deuxième dispersion séchée par pulvérisation comprenant d'environ 70 % en poids à environ 90 % en poids de composé 2 et d'environ 10 % en poids à environ 30 % en poids du polymère.
- 10 6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, comprenant d'environ 5 % en poids à environ 20 % en poids de la première dispersion séchée par pulvérisation.
- 15 7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, comprenant d'environ 15 % en poids à environ 60 % en poids de la deuxième dispersion séchée par pulvérisation.
- 20 8. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, le comprimé comprenant environ 25 mg à 125 mg de composé 1.
- 25 9. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, le comprimé comprenant environ 100 mg à 200 mg de composé 2.
- 30 10. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, la composition pharmaceutique comprenant un ou plusieurs excipients choisis parmi une charge, un désintégrant, un lubrifiant, ou une quelconque combinaison correspondante.
- 35 11. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, comprenant d'environ 30 % en poids à environ 50 % en poids d'une charge en poids de la composition pharmaceutique.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, la charge comprenant une cellulose microcristalline.
- 5 13. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, comprenant d'environ 1 % en poids à environ 10 % en poids d'un désintégrant en poids de la composition pharmaceutique.
- 10 14. Composition pharmaceutique selon la revendication 13, le désintégrant comprenant un croscarmellose sodique.
- 15 15. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, comprenant environ 1 % en poids d'un lubrifiant en poids de la composition pharmaceutique.
- 20 16. Composition pharmaceutique selon la revendication 15, le lubrifiant comprenant du stéarate de magnésium.
- 25 17. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, le comprimé comprenant d'environ 30 mg à environ 85 mg de la première dispersion séchée par pulvérisation.
- 30 18. Composition pharmaceutique selon l'une ou l'autre des revendications 1 et 17, le comprimé comprenant d'environ 150 mg à environ 250 mg de la deuxième dispersion séchée par pulvérisation.
- 35 19. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, le comprimé comprenant d'environ 100 mg à environ 300 mg d'une charge.
20. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, le comprimé comprenant d'environ 12 mg à environ 36 mg d'un désintégrant.

21. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, le comprimé comprenant d'environ 1 mg à environ 5 mg d'un lubrifiant.
- 5
22. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, comprenant en outre un agent thérapeutique supplémentaire.
- 10
23. Composition pharmaceutique selon la revendication 22, l'agent thérapeutique supplémentaire étant un autre correcteur de CFTR différent du composé 1.
- 15
24. Composition pharmaceutique selon la revendication 22, l'agent thérapeutique supplémentaire étant un autre potentiateur de CFTR différent du composé 2.
- 20
25. Composition pharmaceutique selon une quelconque revendication précédente pour une utilisation dans un procédé de traitement d'une fibrose kystique chez un patient.
- 25
26. Composition pharmaceutique pour une utilisation telle que dans la revendication 25, le procédé comprenant une administration par voie orale de la composition pharmaceutique au patient.
- 30
27. Composition pharmaceutique pour une utilisation telle que dans l'une ou l'autre des revendications 25 et 26, comprenant en outre une administration au patient d'un agent thérapeutique supplémentaire.
- 35
28. Composition pharmaceutique pour une utilisation telle que dans la revendication 27, l'agent thérapeutique supplémentaire étant administré avant, après, ou concurremment à la composition pharmaceutique.

29. Composition pharmaceutique pour une utilisation telle que dans l'une quelconque des revendications 25 à 28, le patient étant homozygote dans la mutation CFTR $\Delta F508$.

5

30. Composition pharmaceutique pour une utilisation telle que dans l'une quelconque des revendications 25 à 28, le patient étant hétérozygote dans la mutation CFTR $\Delta F508$.