

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 56458 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/506; A61K 47/26; A61P 9/12; A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 47/38**
- (43) Date de publication : **30.09.2024**
-
- (21) N° Dépôt : **56458**
- (22) Date de Dépôt : **03.07.2020**
- (30) Données de Priorité : **08.07.2019 EP 19185065**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2020/056304 03.07.2020**
- (71) Demandeur(s) : **Tecnimed, Sociedade Técnico-Medicinal, SA, Rua da Tapada Grande Nº2 Abrunheira 2710-089 Sintra (PT)**
- (72) Inventeur(s) : **SILVA SERRA, João Pedro ; FERREIRA PEREIRA, Ricardo José Camilo**
- (74) Mandataire : **CABINET DIANI**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :20750358.2
-
- (54) Titre : **COMPOSITIONS DE MACITENTAN COMPRIMÉ, PROCÉDÉS ET UTILISATIONS ASSOCIÉS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des compositions comprimées comprenant une quantité thérapeutiquement efficace de macitentan, un diluant d'alcool de sucre et un tensioactif. L'invention concerne également le procédé d'obtention desdites compositions comprimées, des compositions pharmaceutiques orales les comprenant, et leur utilisation dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. La présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques orales solides comprenant une quantité thérapeutiquement efficace de macitentan qui présentent simultanément des propriétés de stabilité améliorées et des profils de dissolution adéquats qui représentent un besoin non satisfait dans le domaine de la formulation pharmaceutique de macitentan.

Revendications

1. Une composition comprimée comprenant une quantité thérapeutiquement efficace de macitentan :
 - 15% à 85% ($\text{poids}_{\text{diluant d'alcool de sucre}}/\text{poids}_{\text{total}}$) d'un diluant d'alcool de sucre choisi parmi une liste consistant en : maltitol, xylitol, mannitol ;
 - 0,1% à 15% ($\text{poids}_{\text{tensioactif}}/\text{poids}_{\text{total}}$) d'un tensioactif choisi parmi une liste consistant en : dodécylsulfate de sodium, polysorbate 80.
2. La composition comprimée selon la revendication précédente comprenant 0,5% à 15% ($\text{poids}_{\text{tensioactif}}/\text{poids}_{\text{total}}$) de tensioactif.
3. La composition comprimée selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant de 0,9% à 10% ($\text{poids}_{\text{tensioactif}}/\text{poids}_{\text{total}}$) de tensioactif, préférablement de 2% à 10% ($\text{poids}_{\text{tensioactif}}/\text{poids}_{\text{total}}$), plus préférablement de 2% à 5% ($\text{poids}_{\text{tensioactif}}/\text{poids}_{\text{total}}$).
4. La composition comprimée selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant de 0,5% à 2% ($\text{poids}_{\text{tensioactif}}/\text{poids}_{\text{total}}$) de tensioactif.
5. La composition comprimée selon les revendications précédentes comprenant
 - du maltitol en tant que diluant d'alcool de sucre et du dodécylsulfate de sodium en tant que tensioactif ; ou
 - du maltitol en tant que diluant d'alcool de sucre et du polysorbate 80 en tant que tensioactif ;
 - du xylitol en tant que diluant d'alcool de sucre et du dodécylsulfate de sodium en tant que tensioactif ; ou
 - du xylitol en tant que diluant d'alcool de sucre et du polysorbate 80 en tant que tensioactif ;
 - du mannitol en tant que diluant d'alcool de sucre et du dodécylsulfate de sodium en tant que tensioactif ; ou
 - du mannitol en tant que diluant d'alcool de sucre et du polysorbate 80 en tant que tensioactif.
6. La composition comprimée selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle la composition comprimée comprend de 5% à 65% ($\text{poids}_{\text{diluant d'alcool sans sucre}}/\text{poids}_{\text{total}}$) de diluant d'alcool sans sucre, préférablement de 10% à 50% ($\text{poids}_{\text{diluant d'alcool sans sucre}}/\text{poids}_{\text{total}}$), plus préférablement de 15% à 35% ($\text{poids}_{\text{diluant d'alcool sans sucre}}/\text{poids}_{\text{total}}$).
7. La composition comprimée selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant également de la cellulose microcristalline en tant que diluant d'alcool sans sucre.
8. La composition comprimée selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant de 25% à 75% ($\text{poids}_{\text{diluant d'alcool de sucre}}/\text{poids}_{\text{total}}$) de diluant d'alcool de sucre, plus préférablement de 35% à 65% ($\text{poids}_{\text{diluant d'alcool de sucre}}/\text{poids}_{\text{total}}$).
9. La composition comprimée selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant de 1% à 45% ($\text{poids}_{\text{macitentan}}/\text{poids}_{\text{total}}$) de macitentan, préférablement de 5% à 35% ($\text{poids}_{\text{macitentan}}/\text{poids}_{\text{total}}$), plus préférablement de 5% à 25% ($\text{poids}_{\text{macitentan}}/\text{poids}_{\text{total}}$).
10. La composition comprimée selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle la composition comprimée comprend de 5% à 25% ($\text{poids}_{\text{macitentan}}/\text{poids}_{\text{total}}$) de macitentan, de 35% à 65% ($\text{poids}_{\text{diluant d'alcool de sucre}}/\text{poids}_{\text{total}}$) de diluant d'alcool de sucre, et de 0,5% à 5% ($\text{poids}_{\text{tensioactif}}/\text{poids}_{\text{total}}$) de tensioactif.
11. La composition comprimée selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant également au moins un excipient choisi parmi un désintégrant, un liant ou un lubrifiant.
12. La composition comprimée selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle le diluant d'alcool sans sucre est de la cellulose microcristalline, le désintégrant est de la crospovidone ou du glycolate d'amidon sodique, le liant est de la povidone, et le lubrifiant est du stéarate de magnésium.

13. La composition comprimée selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle la composition est préparée par granulation humide.
14. La composition comprimée selon l'une quelconque des revendications précédentes destinée à être utilisée pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.
15. Un processus de préparation d'une composition comprimée, ou d'une composition pharmaceutique orale solide, ou d'une composition pharmaceutique orale solide destinée à être utilisée pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, comprenant :

mélanger le macitentan, un diluant d'alcool de sucre, et facultativement un ou plusieurs excipients choisis parmi un diluant d'alcool sans sucre, un désintégrant, un liant, un agent de glissement ;
granuler le mélange obtenu lors de l'étape précédente avec une solution aqueuse d'un tensioactif dans lequel le tensioactif est du dodécylsulfate de sodium, ou du polysorbate 80 ;
lubrifier le granulé obtenu lors de l'étape précédente, préférablement avec du stéarate de magnésium ;
dans lequel le diluant d'alcool de sucre est choisi parmi une liste consistant en : maltitol, xylitol, mannitol ;
comprimer le granulé lubrifié obtenu lors de l'étape précédente.