

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 61123 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4709; A61P 7/10; A61K 9/48; A61K 9/107**
- (43) Date de publication : **28.06.2024**

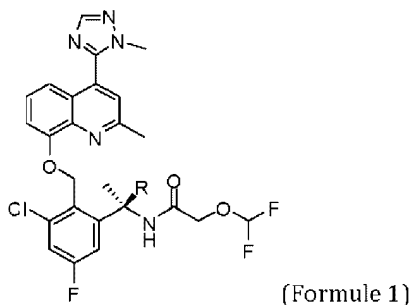
-
- (21) N° Dépôt : **61123**
- (22) Date de Dépôt : **05.08.2022**
- (30) Données de Priorité : **05.08.2021 EP 21189990**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2022/072049 05.08.2022**
- (71) Demandeur(s) : **Pharvaris GmbH, Grafenauweg 8 6300 Zug (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **GIBSON, Christoph**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :22760986.4

(54) Titre : **COMPOSITION À BASE DE LIPIDES POUR L'ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE D'ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS B2 DE LA BRADYKININE**

(57) Abrégé : L'invention concerne des compositions pharmaceutiques pour administration orale comprenant un antagoniste du récepteur de la bradykinine (BK) B2 ayant une structure chimique selon la formule 1, ou un sel ou un solvate de celui-ci, où R est le deutérium ou l'hydrogène : Formule (1), telle que (S)-N-(1-deutéro-1-(3-chloro-5-fluoro-2-((2-méthyl-4-(1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)quinoléine-8-yloxy)méthyl)phényl)éthyl)-2-(difluorométhoxy)acétamide. Les compositions comprennent l'antagoniste du récepteur BK B2 sous une forme dissoute dans un véhicule liquide comprenant du monocaprylate de propylèneglycol, de l'huile de ricin polyoxyl et du propylèneglycol. L'invention concerne en outre des utilisations thérapeutiques des compositions.

Revendications

1. Composition pharmaceutique liquide pour administration orale comprenant un antagoniste du récepteur B2 de la bradykinine (BK) ayant une structure chimique selon la formule 1, ou un stéréoisomère, un sel ou un solvate de celle-ci:



dans laquelle R représente le deutérium ou l'hydrogène;
dans lequel l'antagoniste du récepteur BK B2 est dissous dans un véhicule liquide comprenant du propylène glycol monocaprylate, de l'huile de ricin polyoxylée et du propylène glycol.

2. La composition pharmaceutique liquide de la revendication 1, dans laquelle l'antagoniste du récepteur BK B2 est un composé selon la formule 1, ou un sel ou un solvant de celui-ci, dans lequel R est le deutérium.

3. La composition pharmaceutique liquide de la revendication 1 ou 2, dans laquelle la quantité de monocaprylate de propylène glycol dans le véhicule liquide est de 40 à 60 % en poids, sur la base du poids du véhicule liquide.

4. La composition pharmaceutique liquide de l'une des revendications précédentes, dans laquelle la quantité d'huile de ricin polyoxylée dans l'excipient liquide est de 30 à 50 % en poids, sur la base du poids du véhicule liquide.

5. La composition pharmaceutique liquide de l'une des revendications précédentes, dans laquelle la quantité de propylène glycol est de 2,5 à 15 % en poids, sur la base du poids du véhicule liquide.

6. La composition pharmaceutique liquide de l'une des revendications précédentes, dans laquelle le monocaprylate de propylène glycol est un monocaprylate de propylène glycol de type II (USP/NF).

7. La composition pharmaceutique liquide de l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'huile de ricin polyoxyle est une huile de ricin hydrogénée polyoxyle 40 (USP/NF).

8. La composition pharmaceutique liquide de l'une des revendications précédentes, dans laquelle la teneur en monocaprylate de propylène glycol est de 50 % en poids, la teneur en huile de ricin polyoxyle est de 40 % en poids et la teneur en propylène glycol est de 10 % en poids, sur la base du poids combiné du monocaprylate de propylène glycol, de l'huile de ricin polyoxyle et du propylène glycol dans véhicule liquide.

9. La composition pharmaceutique liquide de l'une quelconque des revendications précédentes, présentant une teneur en antagoniste du récepteur BK B2 comprise entre 5 mg et 100 mg par g, par exemple entre 5 mg et 65 mg par g, ou par exemple entre 20 mg et 70 mg par g, de la composition pharmaceutique liquide.

10. La composition pharmaceutique liquide de l'une quelconque des revendications précédentes, consistant essentiellement en:

(a) sur la base du poids total de la composition pharmaceutique liquide, 0,5 à 6,5 % en poids, par exemple 5 % en poids, d'un composé selon la formule 1, ou d'un stéréo-isomère, d'un sel ou d'un solvate de celui-ci, dans lequel R est le deutérium;

(b) sur la base du poids total de la composition pharmaceutique liquide, 93,5 à 99,5 % en poids d'un véhicule liquide, ledit véhicule liquide étant essentiellement constitué de:

(i) 50 parties (en poids) de moncaprylate de propylène glycol, par exemple le moncaprylate de propylène glycol de type II (USP/NF);

(ii) 40 parties (en poids) d'huile de ricin polyoxylée, par exemple l'huile de ricin hydrogénée 40 (USP/NF);

(iii) 5 à 10 parties (en poids) de propylène glycol; et éventuellement iv) jusqu'à 5 parties (en poids) d'eau;

et éventuellement

(c) le reste étant un ou plusieurs autres excipients dissous ou dispersés dans le véhicule liquide.

11. Capsule pour administration orale, comprenant la composition pharmaceutique liquide de l'une des revendications précédentes.

12. Capsule de la revendication 11, dans laquelle la capsule est une capsule molle.

13. La capsule molle de la revendication 12, comprenant une paroi de capsule qui comprend de la gélatine, de l'eau, et au moins un plastifiant choisi parmi le propylène glycol, le glycérol, le sorbitol, le sorbitan, les mélanges de plastifiants à base de sorbitol, ou toute combinaison de ceux-ci.

14. La composition pharmaceutique liquide de l'une des revendications 1 à 10, ou la capsule de l'une des revendications 11 à 13, pour une utilisation dans le traitement aigu ou chronique d'un sujet souffrant d'une maladie ou d'une condition répondant à la modulation du récepteur BK B2.

15. La composition pharmaceutique liquide pour utilisation selon la revendication 14, ou capsule pour utilisation selon la revendication 14, dans laquelle la maladie ou l'état répondant à la modulation du récepteur BK B2 est l'œdème, par exemple l'œdème angioneurotique héréditaire.