(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

COURBEVOIE

(11) **N° de publication :** ***3 109 089***

(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) **N° d'enregistrement national :** **20 03496**

(51) Int Cl[8] : ***A 61 K 9/56*** *(2019.12), A 61 K 31/03, 31/395, A 61 P 1/00, 29/00*

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 08.04.20.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de mise à la disposition du public de la demande :** 15.10.21 Bulletin 21/41.

(56) **Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire :** *Se reporter à la fin du présent fascicule*

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

( ) **Demande(s) d'extension :**

(71) **Demandeur(s) :** *CVASTHERA Société par actions simplifiée* — FR et *INSTITUT MINES TELECOM Etablissement public national à caractère scientifique culturel et professionnel* — FR.

(72) **Inventeur(s) :** Sablayrolles Sylvie, Le Grand Bruno, Ré Maria Inês et Perron Antoine.

(73) **Titulaire(s) :** CVASTHERA Société par actions simplifiée, INSTITUT MINES TELECOM Etablissement public national à caractère scientifique culturel et professionnel.

(74) **Mandataire(s) :** IPSIDE.

(54) COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES INFLAMMATOIRES INTESTINALES.

(57) L'invention concerne une composition pharmaceutique convenant à une administration par voie orale, contenant en tant que principe actif un composé choisi dans le groupe constitué du vorapaxar, des isomères du vorapaxar, de l'atopaxar, de la 3-2-(chloro-phényl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-pipérazin-1-yl]-propénone et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Cette composition contient des particules comprenant un cœur contenant un mélange du principe actif et d'une substance apte à inhiber la recristallisation du principe actif à un pH devient supérieur ou égal à 5 ; et une couche d'enrobage à libération contrôlée pH-dépendante recouvrant ledit cœur, ladite couche d'enrobage étant formée d'un agent d'enrobage gastro-résistant et étant poreuse.

FR 3 109 089 - A1

Description

Titre de l'invention : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES INFLAMMATOIRES INTESTINALES

[0001] La présente invention s'inscrit dans le domaine de la formulation des principes actifs pharmaceutiques, plus particulièrement pour le traitement des maladies chroniques intestinales.

[0002] Plus particulièrement, la présente invention concerne une composition pharmaceutique convenant à une administration par voie orale qui contient, en tant que principe actif, un composé choisi dans le groupe constitué du vorapaxar, des isomères du vorapaxar, de l'atopaxar et de la 3-2-(chloro-phényl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-pipérazin-1-yl]-propénone, ainsi que l'utilisation de cette composition pharmaceutique en tant que médicament, en particulier pour prévenir et/ou traiter les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et du côlon. L'invention concerne également un procédé de préparation d'une telle composition pharmaceutique.

[0003] Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et du côlon, également nommées maladies inflammatoires intestinales, couramment désignées par l'abréviation MICIs, comprennent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

[0004] La maladie de Crohn peut atteindre la totalité du tube digestif, soit en sections contiguës ou soit en section isolée, mais elle touche en priorité l'intestin grêle et le côlon. L'inflammation peut toucher la muqueuse interne et même traverser l'épaisseur entière de la paroi intestinale. Elle se manifeste par de l'œdème, une dilatation des vaisseaux sanguins et une perte de fluide dans les tissus. La maladie de Crohn est une pathologie de l'adulte jeune qui débute généralement entre 20 et 30 ans. Il existe un second pic de fréquence entre 50 et 80 ans et 15% des cas concernent les enfants. Les deux sexes sont également atteints. L'affection est ubiquitaire mais son incidence est plus élevée au Nord qu'au Sud de l'Europe. En France, l'incidence de la maladie de Crohn est de 5 à 6 cas pour 100 000 habitants et autant de rectocolites hémorragiques. La prévalence augmente en revanche de façon exponentielle dans les pays en cours d'industrialisation, tels que les pays du Maghreb, d'Asie, d'Afrique du Sud...

[0005] L'origine de la maladie de Crohn est encore inconnue. Elle est probablement multifactorielle, associant un terrain génétique prédisposé – il a été récemment mis en évidence chez l'homme sur les chromosomes 12 et 16, un gène de prédisposition aux maladies inflammatoires chroniques intestinales - et des facteurs environnementaux qui restent à élucider, par exemple une infection déclenchante ou encore la pollution.

Par ailleurs, le rôle néfaste du tabac est clairement établi, augmentant le risque de récidive.

[0006] La rectocolite hémorragique, ou colite ulcéreuse, est quant à elle une maladie inflammatoire chronique intestinale qui affecte l'extrémité distale du tube digestif, c'est-à-dire le côlon et le rectum qui est toujours touché. Son étiologie est inconnue, bien qu'une composante génétique constitue une hypothèse. Elle est classée dans les maladies auto-immunes. Cette maladie ne se guérit pas, et nécessite un traitement médicamenteux à vie. L'objectif des traitements est que les rémissions durent le plus longtemps possible. Son diagnostic repose essentiellement sur les examens cytologiques qui accompagnent les prélèvements lors d'une coloscopie.

[0007] Ces maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et du côlon évoluent par poussées inflammatoires de durée et de fréquence extrêmement variables selon les patients. Ces poussées alternent avec des phases de rémission.

[0008] Lors des poussées inflammatoires, les MICIs se caractérisent le plus souvent par des douleurs abdominales, des diarrhées fréquentes, parfois sanglantes, ou encore une atteinte de la région anale (fissure, abcès). Ces symptômes font peser sur la maladie un certain tabou. Ils s'accompagnent souvent de fatigue, d'anorexie et de fièvre, voire de manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires, hépatiques). Chez environ 20% des patients, les crises sont sévères : leur intensité peut imposer l'hospitalisation, l'arrêt de l'alimentation et un traitement par perfusion pendant quelques jours. En outre, l'évolution de la maladie peut entrainer le rétrécissement du segment intestinal atteint, puis une occlusion ou encore un abcès. Celui-ci peut conduire à la formation d'une fistule, c'est-à-dire l'ouverture d'une voie de communication anormale partant de l'intestin vers un autre organe. Ces complications nécessitent une intervention chirurgicale. Les MICIs sont associées à un risque accru de cancer colorectal, notamment lorsque des lésions sont présentes au niveau du côlon.

[0009] Le diagnostic des MICIs repose sur plusieurs critères cliniques, biologiques et d'imagerie médicale. Lorsque des symptômes cliniques évoquent une MICI, un bilan biologique est réalisé. Il permet de détecter un syndrome inflammatoire, la présence de marqueurs spécifiques des MICIs, notamment les anticorps anti-*Saccharomyces Cerevisiae* (ASCA) et les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Une endoscopie digestive permet de rechercher la présence et la localisation de lésions du tube digestif, ainsi que de réaliser des prélèvements.

[0010] La prise en charge d'un patient atteint de MICI fait intervenir de très nombreux paramètres liés à la forme de la maladie et au patient lui-même. Cinq catégories de médicaments sont actuellement utilisées dans le traitement de base des MICIs. Il s'agit des salicylés, des corticoïdes, des immunosuppresseurs, des biothérapies et des antibiotiques. Chacun de ces médicaments présentent des inconvénients, et il n'existe pas à

l'heure actuelle de traitement curatif des MICIS.

[0011] La publication de Vergnolle et al., 2004, Journal of Clinical Investigation, 114(10): 1444-1456 décrit le rôle du récepteur PAR-1 dans les maladies inflammatoires de l'intestin. Ce document indique qu'un antagoniste particulier de PAR-1, le L-arininamide-4-méthoxy-N-[[[1-[92,6-dichlorophényl-méthyl]-3-(1-pyrrolidinylméthyl) -1H-indol-6-yl]amino]carbonyl]-1-phénylalanyl-N-(phénylméthyl)-(5), permet d'améliorer le taux de survie des animaux dans un modèle de colite induite chez la souris, en réduisant le phénomène d'inflammation.

[0012] Il a récemment été découvert par les présents inventeurs que des composés particuliers permettent de diminuer le phénomène inflammatoire impliqué dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et du côlon, et notamment la maladie de Crohn, et de réduire la douleur qui y est associée ainsi que de réparer les tissus épithéliaux de l'intestin. Ces composés sont plus précisément le vorapaxar et ses isomères, en particulier ses isomères présentant une activité antagoniste du récepteur PAR-1, l'atopaxar et la 3-2-(chloro-phényl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-pipérazin-1-yl]-propénone, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

[0013] Pour que ces composés produisent pleinement leur effet thérapeutique, leur fenêtre d'absorption doit être située dans la partie inférieure du tractus gastro-intestinal, plus particulièrement au niveau du duodénum, de l'intestin et du côlon. Ces composés sont cependant insolubles aux valeurs de pH qui règnent dans ces régions, c'est-à-dire des valeurs de pH comprises entre 5 et 6,8, si bien que, s'y trouvant de ce fait sous forme solide, leur efficacité d'action y est limitée.

[0014] Des formes galéniques orales solides ont été proposées par l'art antérieur pour assurer une libération ciblée de principes actifs dans la partie inférieure du tractus gastro-intestinal, et augmenter par là-même l'efficacité thérapeutique de ces principes actifs. Ces formes galéniques sont des particules de type cœur-coquille, comprenant un cœur dans lequel le principe actif est mélangé à une substance mucoadhésive, et une coquille entérique, permettant une libération ciblée du principe actif dans l'intestin et le côlon.

[0015] Aucune de ces formes galéniques n'apporte cependant de solution satisfaisante au problème du défaut de solubilité du vorapaxar, de ses isomères, de l'atopaxar et de la 3-2-(chloro-phényl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-pipérazin-1-yl]-propénone aux pH entériques.

[0016] La présente invention vise à remédier à cette lacune, et à proposer une forme galénique assurant la libération ciblée, dans le duodénum, l'intestin et le côlon, de ces principes actifs sous une forme solubilisée, favorisant ainsi leur efficacité d'action, en particulier pour le traitement des maladies inflammatoires intestinales.

[0017] L'invention vise également à ce que cette forme galénique soit facile à préparer, qui plus est au moyen d'appareillages couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique.

[0018] Les présents inventeurs ont maintenant découvert que ces objectifs sont atteints par une forme de dosage pharmaceutique particulière, qui permet avantageusement de contrôler le profil de libération de ces principes actifs pour assurer leur libération dans la partie inférieure du tractus gastro-intestinale, et ceci sous une forme soluble dans les fluides intestinaux.

[0019] Plus particulièrement, les présents inventeurs ont développé une forme galénique qui tire profit de la propriété qu'ont de tels principes actifs de se solubiliser à pH très acide, notamment à la valeur de pH de l'estomac, pour assurer ensuite une inhibition de la recristallisation de ces principes actifs dans les fluides intestinaux, et par voie de conséquence leur présence sous une forme soluble dans ces derniers.

[0020] Ainsi, selon un premier aspect, il est proposé selon la présente invention une composition pharmaceutique convenant à une administration par voie orale, contenant en tant que principe actif un composé choisi dans le groupe constitué du vorapaxar, des isomères du vorapaxar, en particulier des isomères présentant une activité antagoniste du récepteur PAR-1, de l'atopaxar, de la 3-2-(chloro-phényl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-pipérazin-1-yl]-propénone et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Cette composition pharmaceutique contient des particules qui comprennent :

- un cœur contenant un mélange du principe actif et d'une substance, dite substance inhibitrice, apte à inhiber, au moins partiellement, la recristallisation dudit principe actif se trouvant en solution aqueuse à pH inférieur à 2, lorsque le pH devient supérieur ou égal à 5,
- et une couche d'enrobage à libération contrôlée pH-dépendante recouvrant ledit cœur, ladite couche d'enrobage étant formée d'un agent d'enrobage gastro-résistant présentant une valeur de pH de solubilisation comprise entre 4,5 et 7, et ladite couche d'enrobage étant poreuse.

L'ensemble des constituants des particules de la composition pharmaceutique selon l'invention sont bien entendu choisi pour être pharmaceutiquement compatibles, c'est-à-dire qu'ils ne produisent aucun effet adverse, allergique ou autre réaction indésirable lorsqu'ils sont administrés à un sujet, notamment à un mammifère et en particulier à un humain.

[0021] On entend dans la présente description, par gastro-résistant, de manière classique en elle-même, le fait que l'agent d'enrobage ne se solubilise pas aux pH très acides régnant dans l'estomac, si bien que la couche d'enrobage qu'il forme ou participe à former ne se dégrade pas dans l'estomac. L'agent d'enrobage mis en œuvre selon

l'invention présente en outre une valeur de pH de solubilisation comprise entre 4,5 et 7. On entend par là qu'il se solubilise, en solution aqueuse, et plus précisément dans les sucs gastro-intestinaux, à partir d'une valeur de pH de 4,5, et que sa solubilisation est complète à une valeur de pH de 7. Préférentiellement, l'agent d'enrobage gastro-résistant présente une valeur de pH de solubilisation comprise entre 5,5 et 7.

[0022] Ainsi, la couche d'enrobage des particules selon l'invention reste intacte lors du passage des particules dans l'estomac, et se désintègre lorsque la particule atteint l'intestin et le côlon, dans lesquels le pH intestinal augmente progressivement à des valeurs comprises entre 5 et 7. Une telle couche d'enrobage peut être qualifiée d'entérique, en ce sens qu'elle permet une libération du principe actif contenu dans le cœur des particules spécifiquement dans l'intestin et le côlon.

[0023] La composition pharmaceutique selon l'invention peut contenir, en particulier dans les particules, un ou plusieurs principes actifs autres que le vorapaxar, les isomères du vorapaxar, en particulier les isomères présentant une activité antagoniste de PAR-1, l'atopaxar, la 3-2-(chloro-phényl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-pipérazin-1-yl]-propénone et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

[0024] Dans des modes de mise en œuvre particuliers de l'invention, la composition pharmaceutique est dépourvue de tout principe actif autre que ceux listés ci-dessus.

[0025] Les particules de la composition pharmaceutique selon l'invention s'avèrent particulièrement efficaces pour, lorsqu'elles sont administrées à un sujet par voie orale, libérer une quantité importante du principe actif sous forme solubilisée dans la partie inférieure du tractus gastro-intestinal. Un tel résultat avantageux est obtenu grâce à la combinaison particulière d'une couche d'enrobage entérique qui est poreuse, et de la présence de la substance inhibitrice dans le cœur des particules.

[0026] En effet, lors du passage des particules dans l'estomac du sujet à qui elles sont administrées par voie orale, la porosité de la couche d'enrobage permet une mise en contact du principe actif contenu dans le cœur des particules avec les sucs gastriques très acides qui se trouvent dans l'estomac, ceci tout en assurant le maintien d'une partie du principe actif à l'intérieur de la couche d'enrobage. Au contact de ces sucs gastriques, le principe actif, contenu dans le cœur des particules, se dissout à ce pH très acide. Lorsque les particules parviennent à l'intestin, le principe actif se trouve ainsi sous forme dissoute, dans le cœur des particules ou à leur extérieur. La dissolution de l'agent d'enrobage au pH supérieur à 4,5, et même supérieur à 5,5, régnant dans l'intestin, y provoque la libération complète du principe actif. La présence de la substance inhibitrice, qui se trouve en mélange intime avec ce dernier, inhibe alors avantageusement, au moins partiellement, sa recristallisation malgré le fait qu'il soit confronté à des valeurs de pH comprises entre 5 et 7, qui auraient autrement provoqué sa complète recristallisation.

[0027] On entend dans la présente description, par substance apte à inhiber la recristallisation du principe actif se trouvant en solution aqueuse à pH inférieur à 2, lorsque le pH devient supérieur ou égal à 5, le fait que, lorsque le principe actif se trouve en solution dans une composition aqueuse de pH inférieur à 2, et lorsque le pH de cette composition augmente et devient supérieur ou égal à 5, valeur qui provoque normalement la recristallisation du principe actif, la substance inhibitrice empêche cette recristallisation, au moins en partie. Préférentiellement, la substance inhibitrice est choisie pour assurer qu'au moins 50 % en poids du principe actif reste en solution dans la composition aqueuse à pH supérieur ou égal à 5, de préférence pendant au moins 30 minutes, ce pourcentage étant exprimé par rapport au poids total du principe actif qui est présent dans la composition.

[0028] Il est du ressort de l'homme du métier de sélectionner les substances inhibitrices permettant d'atteindre un tel résultat, en fonction du principe actif particulier mis en œuvre.

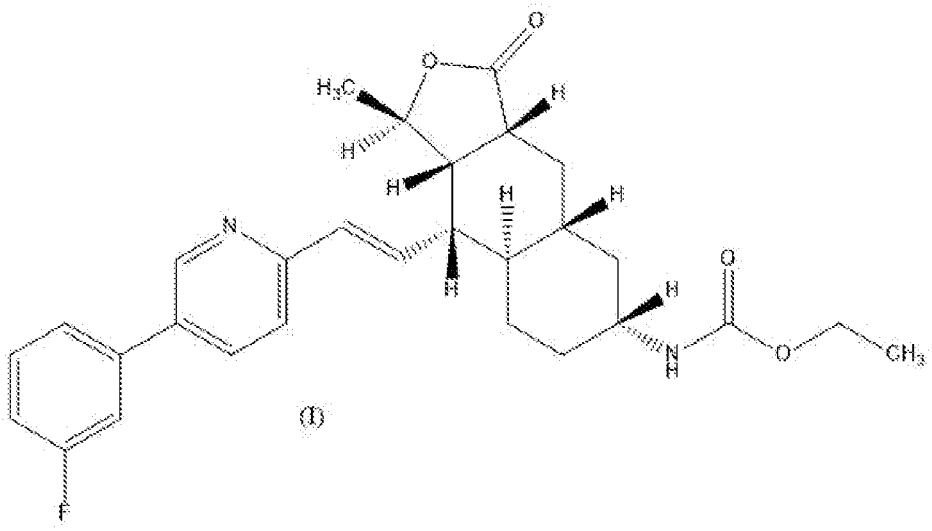
[0029] Par exemple, l'homme du métier pourra procéder à cet effet au test suivant pour une substance donnée à tester. Cette substance sera jugée inhibitrice conformément à la présente invention si, lorsque 0,5 mg de la substance sont ajoutés à 230 ml d'une solution aqueuse de pH 1,1-1,2, par exemple une solution d'acide chlorhydrique à 0,1 M, contenant 4 mg de principe actif, la précipitation du principe actif est inhibée de 50 % (p/p) dans les 30 minutes suivant le moment où le pH de la solution est augmenté à une valeur supérieure ou égale à 5.

[0030] Préférentiellement, le taux de porosité de la couche d'enrobage est compris entre 5 et 50 %, de préférence entre 10 et 40 %, de préférence encore entre 10 et 30 %, préférentiellement entre 10 et 25 %, et plus préférentiellement encore entre 10 et 20 %. Une plage de taux de porosité comprise entre 15 et 20 % est particulièrement préférée dans le cadre de l'invention. Ce taux de porosité est un taux volumique, s'exprimant en volume de pores par rapport au volume total de la couche d'enrobage.

[0031] Le vorapaxar, également nommé éthyl N-[(1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-[(E)-2-[5-(3-fluorophényl)pyridin-2-yl]éthényl]-1-méthyl-3-oxo-3a,4,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-décahydro-1H-benzo[f][2]benzofuran-6-yl]carbamate (SCH-530348, n° CAS 618385-01-6) répond à la formule (I) :

[0032]

[Chem.1]



(I)

[0033] Ce composé est notamment décrit dans le document WO 03/089428. Il se présente généralement sous la forme d'un sel de sulfate.

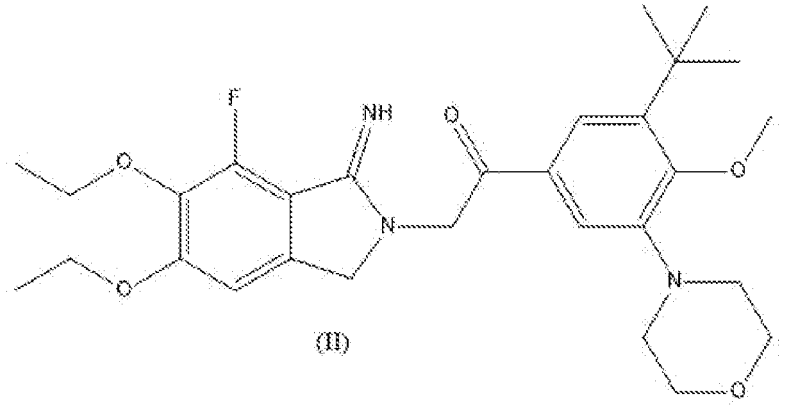
[0034] On entend dans la présente description, par isomère du vorapaxar, toute molécule répondant à la même formule chimique que le vorapaxar et présentant toute combinaison possible de formes isomères au niveau de ses carbones asymétriques, différente de celle du vorapaxar. A partir d'un mélange d'isomères du vorapaxar, chaque isomère particulier peut être obtenu par des méthodes de purification classiques en elles-mêmes pour l'homme du métier. Un isomère du vorapaxar présentant une activité antagoniste vis-à-vis du récepteur PAR-1 est par exemple le composé SCH 530348, décrit dans la publication de Chackalamannil et al., 2008, J. Med. Chem. 51: 3061-3064.

[0035] Il entre dans les compétences de l'homme du métier de déterminer, parmi tous les isomères possibles du vorapaxar, lesquels présentent une activité antagoniste vis-à-vis du récepteur PAR-1. A cet effet, l'homme du métier peut notamment procéder à des tests de liaison protéique contre l'agoniste de PAR-1 qu'est la thrombine, comme décrit dans la publication de Chackalamannil et al., 2008, précitée.

[0036] L'atopaxar, ou 1-(3-tert-butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-ylphenyl)-2-(5,6-diethoxy-4-fluoro-3-imino-1H-isoindol-2-yl)ethanone (E5555, SCH-602539, n° CAS 751475-53-3) répond à la formule (II) :

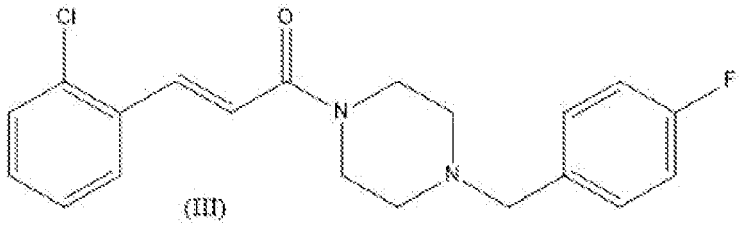
[0037]

[Chem.2]



[0038] La 3-2-(chloro-phényl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-pipérazin-1-yl]-propénone présente quant à elle la formule (III) :

[0039] [Chem.3]



[0040] Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend dans la présente description tout sel desdits composés mettant en œuvre, en tant que contre-ion, une espèce ne produisant aucun effet adverse, allergique ou autre réaction indésirable quand il est administré à un sujet, en particulier à un mammifère.

[0041] Tout sel conventionnel non toxique des composés mis en œuvre en tant que principe actif selon l'invention, qu'il soit formé à partir d'acides organiques ou inorganiques, peut être utilisé selon l'invention. A titre d'exemple, on peut citer les sels dérivés d'acides inorganiques tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique, sulfurique, et les sels dérivés d'acides organiques tels que les acides acétique, trifluoroacétique, propionique, succinique, fumarique, malique, tartarique, citrique, ascorbique, maléique, glutamique, benzoïque, salicylique, toluènesulfonique, méthanesulfonique, stéarique, lactique, etc.

[0042] Ces sels peuvent être synthétisés à partir du composé et de l'acide correspondants, selon toute méthode chimique classique en elle-même.

[0043] L'ensemble des composés ci-dessus présente une efficacité thérapeutique importante pour la prévention et/ou le traitement des maladies inflammatoires intestinales, en particulier de la maladie de Crohn.

[0044] Préférentiellement, le principe actif mis en œuvre dans la composition pharma-

ceutique selon l'invention est le vorapaxar ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, en particulier le sulfate de vorapaxar.

[0045] Les particules contenues dans la composition pharmaceutique selon l'invention peuvent présenter toute taille. Il s'agit notamment de microparticules, c'est-à-dire de particules présentant une taille comprise entre 1 et 1000 mm, de préférence entre 5 et 100 mm et préférentiellement entre 10 et 70 mm.

[0046] La substance inhibitrice est de préférence hydrophile, et en particulier soluble dans les milieux aqueux acides.

[0047] Dans des modes de réalisation particuliers de l'invention, la substance inhibitrice est choisie parmi les polymères cellulosiques, les polymères dérivés de la povidone et les polymères dérivés du copolymère de polyvinyle caprolactame.

[0048] Parmi les polymères dérivés du copolymère de polyvinyle caprolactame, sont particulièrement préférés les copolymères de polyvinyle caprolactame - polyvinyle acétate - polyéthylène glycol, qui incluent un polymère comprenant au moins un bloc caprolactame, au moins un bloc polyvinyle acétate et au moins un bloc polyéthylène glycol, et dans lesquels chaque bloc d'un type est attaché à un bloc d'un autre type. Selon l'invention le polymère particulièrement préféré dans cette famille est le copolymère de polyvinyle caprolactame (57%), polyvinyle acétate (30%) et polyéthylène glycol 6000 (13%), tel que commercialisé sous la dénomination Soluplus®.

[0049] La substance inhibitrice est de préférence choisie parmi l'hydroxypropyl méthyl cellulose, la polyvinylpyrrolidone, la copovidone et l'acétate succinate d'hydroxypropyl méthyl cellulose, ou l'un quelconque de leurs mélanges.

[0050] La polyvinylpyrrolidone est de préférence de type K12 à K30, ces types étant caractérisés par des valeurs de viscosité K respectivement de 10,2-13,8 et 29-32. De tels polymères sont notamment commercialisés sous les dénominations Kollidon® et Plasdone®.

[0051] Un exemple de copovidone (copolymère de polyvinylpyrrolidone / acétate de vinyle) pouvant être mis en œuvre selon l'invention est celui commercialisé sous la dénomination Kollidon® VA64.

[0052] La substance inhibitrice peut autrement être choisie parmi les caséinates sodiques, ses dérivés d'hydrolyse solubles dans l'eau, la gélatine, le collagène et leurs hydrolysats, ou l'un quelconque de leurs mélanges.

[0053] La composition pharmaceutique selon l'invention peut en outre contenir, de préférence dans le cœur des particules, une substance mucoadhésive, qui améliore avantageusement l'adhésion biologique du principe actif dans les tissus intestinaux et coliques.

[0054] Cette substance mucoadhésive peut notamment être choisie parmi l'hydroxypropyl méthyl cellulose (HPMC), la carboxyméthylcellulose de sodium, les polymères d'acide

polyacrylique réticulé, tels que le polymère commercialisé sous la dénomination Carbopol® 934, le polycarbophile, la gomme adragante, les poly(acide acrylique/ divinylbenzène), l'alginate de sodium, l'hydroxyéthylcellulose, la gomme karaya, la gélatine, la gomme de guar, la polyvinylpyrrolidone (PVP), le chitosan, ou l'un quelconque de leurs mélanges.

[0055] Dans des modes de réalisation particulièrement préférés de l'invention, la substance inhibitrice et la substance mucoadhésive sont une seule et même substance, qui remplit à elle seule les deux fonctions de mucoadhésivité et d'inhibition de la recristallisation du principe actif, se trouvant en solution aqueuse à un pH inférieur à 2, lorsque le pH devient supérieur ou égal à 5.

[0056] Préférentiellement, la substance inhibitrice est l'hydroxypropyl méthyl cellulose, également nommée hypromellose, qui présente également de bonnes propriétés de mucoadhésivité gastro-intestinale. L'hydroxypropyl méthyl cellulose de type K, présentant des degrés de substitution, exprimés en poids, compris entre 7 et 12 % pour les groupements hydroxypropyl, et compris entre 19 et 24 % pour les groupements méthoxy, ou de type E, présentant des degrés de substitution, exprimés en poids, compris entre 7 et 12 % pour les groupements hydroxypropyl, et compris entre 28 et 30 % pour les groupements méthoxy, peuvent en particulier être utilisées dans le cadre de l'invention.

[0057] Préférentiellement, l'hydroxypropyl méthyl cellulose mise en œuvre selon l'invention présente un poids moléculaire compris entre 90 et 530 kDa, de préférence compris entre 400 et 520 kDa ; et/ou une viscosité, en solution à 2 %m/v dans l'eau à 20°C, comprise entre 15 et 15000 mPa.s, de préférence comprise entre 50 et 4000 mPa.s.

[0058] L''hydroxypropyl méthyl cellulose peut par exemple être de type K4M, K15M, E4M, E50 ou E15.

[0059] Le rapport en poids « principe actif / substance inhibitrice » dans les particules de la composition pharmaceutique selon l'invention est de préférence compris entre 1/1 et 12/1, de préférence encore compris entre 1/1 et 7/1, préférentiellement compris entre 1,5/1 et 7/1 et encore plus préférentiellement compris entre 1,5/1 et 5/1, ou encore compris entre 1,5/1 et 3/1. Un rapport en poids dans de telles plages de valeur augmente d'autant plus la quantité de principe actif maintenu sous forme dissoute dans le duodénum, l'intestin et le côlon.

[0060] Le rapport en poids « principe actif / agent d'enrobage » est quant à lui de préférence compris entre 1/1 et 1/3, et de préférence environ égal à 1/2.

[0061] Les particules de la composition pharmaceutique selon l'invention peuvent contenir les quantités ci-après des différents constituants suivants, ces quantités étant exprimées en poids par rapport au poids total des particules : 5 à 50 % du principe actif, en par-

ticulier de sulfate de vorapaxar ; 0,4 à 30 % de substance inhibitrice, en particulier d'hydroxypropyl méthyl cellulose ; et/ou 25 à 94,5 % d'agent d'enrobage.

[0062] Les particules de la composition pharmaceutique selon l'invention contiennent préférentiellement les quantités suivantes des différents constituants suivants, ces quantités étant exprimées en poids par rapport au poids total des particules : 20 à 30 %, par exemple 20 à 25%, du principe actif, en particulier de sulfate de vorapaxar ; 10 à 20 %, par exemple 10 à 15 %, de substance inhibitrice, en particulier d'hydroxypropyl méthyl cellulose ; et/ou 50 à 70 % d'agent d'enrobage.

[0063] L'agent d'enrobage, permettant une libération ciblée du principe actif dans la partie inférieure du tractus gastro-intestinal, est de préférence un polymère choisi parmi : les copolymères d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, en particulier de type 1:1, tel que le copolymère commercialisé sous la dénomination Eudragit® L-100-55, ou les formulations contenant un tel copolymère en mélange avec une ou plusieurs substances, notamment à action plastifiante, favorisant son utilisation en dispersion aqueuse, telles que les formulations commercialisées sous les dénominations Eudragit® L30D-55 ou Acryl-Eze® ; les copolymères d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle, en particulier de type 1:1 ou 1:2 ; le phtalate d'hypromellose (HPMCP), notamment de type HP-55 ; l'acéto-succinate d'hydroxypropyl méthyl cellulose ; et l'acéto-phtalate de polyvinyle ; ou l'un quelconque de leurs mélanges.

[0064] Les copolymères d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, ou les formulations contenant de tels copolymères, notamment de type 1 :1, sont particulièrement préférées dans le cadre de l'invention.

[0065] La composition pharmaceutique selon l'invention peut être constituée uniquement des particules telles que définies ci-avant. Elle peut autrement contenir ces particules en mélange avec d'autres substances pharmaceutiquement acceptables.

[0066] La composition pharmaceutique selon l'invention peut contenir, outre les constituants définis ci-avant, tout excipient pharmaceutiquement acceptable, ce ou ces excipients pouvant être présents dans les particules, dans le cœur et/ou la couche d'enrobage de ces dernières, et/ou être contenu dans la composition en mélange avec les particules.

[0067] On entend, par pharmaceutiquement acceptable, le fait que l'excipient ne présente aucun effet adverse, allergique ou autre réaction indésirable quand il est administré à un mammifère, notamment à un humain.

[0068] Un tel excipient peut être un diluant, un adjuvant ou toute autre substance classique en elle-même pour la constitution des médicaments, telle qu'un agent préservatif, de remplissage, désintégrant, mouillant, émulsifiant, dispersant, antibactérien ou antifongique, etc., ou l'un quelconque de leurs mélanges.

[0069] La composition pharmaceutique selon l'invention peut en outre contenir un ou

plusieurs autres agents actifs, agissant ou non en synergie avec le composé selon l'invention, par exemple un agent antidouleur. Ce ou ces agents actifs peuvent par exemple être contenus dans les particules, en particulier dans le cœur de ces dernières.

[0070] La composition pharmaceutique selon l'invention peut être formulée selon toute forme galénique convenant à une administration par voir orale chez les mammifères, et en particulier chez les êtres humains.

[0071] Elle peut notamment se présenter sous forme de poudre, de granules ou suspension orale.

[0072] La composition pharmaceutique selon l'invention est préférentiellement conditionnée sous forme de doses unitaires, contenant chacune une quantité thérapeutiquement efficace de principe actif. La concentration du principe actif dans chaque dose de la composition pharmaceutique selon l'invention est ainsi de préférence choisie pour délivrer au sujet, à chaque administration, une quantité de principe actif qui est efficace pour obtenir la réponse thérapeutique désirée.

[0073] La composition pharmaceutique selon l'invention est par exemple conditionnée sous forme de doses unitaires comprenant chacune une quantité comprise entre 0,05 et 1000 mg du principe actif, de préférence entre 1 et 100 mg du principe actif et préférentiellement entre 1 et 10 mg du principe actif.

[0074] La composition pharmaceutique selon l'invention peut par exemple se présenter sous forme de gélule contenant des particules selon l'invention dans une capsule, et dont la paroi est par exemple formée en gélatine. Une telle gélule peut par exemple contenir entre 0,05 et 1000 mg, de préférence entre 1 et 100 mg, préférentiellement entre 1 et 10 mg, par exemple environ 2,5 mg, de principe actif.

[0075] La composition pharmaceutique selon l'invention peut autrement se présenter sous forme de comprimés ou de poudre conditionnée en sachets.

[0076] Un autre aspect de la présente invention concerne l'utilisation d'une composition pharmaceutique selon l'invention en tant que médicament, en particulier pour la prévention et/ou le traitement d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin et du côlon chez un sujet atteint ou susceptible d'être atteint par la maladie, et notamment pour réduire la douleur et/ou réparer les tissus épithéliaux de l'intestin chez ce sujet.

[0077] Ce sujet est notamment un mammifère, par exemple un mammifère non humain. Il s'agit préférentiellement d'un être humain.

[0078] On entend dans la présente description, par le terme traitement, un traitement curatif de la maladie, et plus particulièrement la diminution et/ou l'inhibition du développement d'au moins un des symptômes de la maladie, l'augmentation de la phase de rémission et/ou la diminution du nombre de crises ou de leur fréquence. Le principe actif selon la présente invention permet en particulier, entre autres, de soulager efficacement le symptôme de douleur lié à la maladie.

[0079] On entend, par le terme prévention, le fait de diminuer, ou même d'éviter totalement, l'apparition de la maladie.

[0080] On entend, par « réparer les tissus épithéliaux », de manière classique pour l'homme du métier, le fait de réduire l'hyperperméabilité épithéliale intestinale et de rétablir, au moins partiellement, la mécanique de l'intestin.

[0081] La maladie inflammatoire chronique de l'intestin et du côlon visée par la présente invention peut aussi bien être la maladie de Crohn que la rectocolite hémorragique.

[0082] Selon l'invention, la composition pharmaceutique selon l'invention est administrée au sujet en ayant besoin par voie orale, dans une quantité thérapeutiquement efficace.

[0083] On entend, par quantité thérapeutiquement efficace, la quantité de la composition, ou plus précisément du principe actif qui y est contenu, qui permet, lorsque la composition est administrée au sujet, d'obtenir le niveau de réponse thérapeutique souhaité, notamment, pour le cas particulier des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et du côlon, le niveau de réduction de la douleur et/ou le niveau de réparation des tissus épithéliaux de l'intestin souhaités. Le niveau de dose thérapeutiquement efficace du principe actif spécifique pour un sujet particulier varie en fonction de nombreux facteurs tels que, par exemple, la pathologie exacte et sa gravité, le poids corporel, l'âge, le sexe et la santé générale du sujet, la durée du traitement, les médicaments éventuellement utilisés en parallèle, la sensibilité de l'individu à traiter, etc.

[0084] En conséquence, la posologie optimale est déterminée par le médecin en fonction des paramètres qu'il juge pertinents.

[0085] La posologie d'administration de la composition pharmaceutique selon l'invention peut par exemple être d'une prise une ou deux fois par jour.

[0086] Bien que les doses efficaces puissent varier dans de larges proportions, les doses journalières du principe actif selon l'invention pourraient s'échelonner entre 0,05 mg et 1000 mg par 24 heures, de préférence entre 1 et 100 mg par 24 heures et préférentiellement entre 1 et 10 mg par 24 heures, en une ou plusieurs prises, de préférence en une seule prise.

[0087] Préférentiellement, l'administration de la composition pharmaceutique selon l'invention est débutée au plus tôt dès le diagnostic de la maladie et, de préférence, dans les 12 premiers mois suivant l'événement aigu.

[0088] La présente invention s'exprime également sous forme d'un procédé de prévention et/ou de traitement d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin et du côlon, notamment de la maladie de Crohn, chez un sujet, et en particulier d'un procédé pour soulager la douleur et/ou réparer les tissus épithéliaux de l'intestin chez ledit sujet atteint d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin et du côlon. Le sujet peut être, en particulier, un mammifère et préférentiellement un être humain. Ce procédé comprend l'administration, audit sujet en ayant besoin, d'une quantité thérapeu-

tiquement efficace de la composition pharmaceutique telle que définie ci-avant, contenant en particulier, en tant que principe actif, le vorapaxar ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

[0089] Ce procédé peut répondre à l'une ou plusieurs des caractéristiques décrites ci-avant en référence à l'utilisation de la composition pharmaceutique selon l'invention.

[0090] La présente invention s'exprime également dans les termes de l'utilisation, pour le traitement et/ou la prévention d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin et du côlon, et en particulier pour réduire la douleur et/ou réparer les tissus épithéliaux de l'intestin chez un sujet atteint d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin et du côlon, notamment de la maladie de Crohn, ou pour la fabrication d'un médicament pour un tel traitement et/ou prévention, de particules à base d'un principe actif choisi dans le groupe constitué du vorapaxar, des isomères du vorapaxar, de l'atopaxar, de la 3-2-(chloro-phényl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-pipérazin-1-yl]-propénone et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Ces particules comprennent :

- un cœur contenant un mélange dudit principe actif et d'une substance, dite substance inhibitrice, apte à inhiber la recristallisation dudit principe actif se trouvant en solution aqueuse à pH inférieur à 2, lorsque le pH devient supérieur ou égal à 5,
- et une couche d'enrobage à libération contrôlée pH-dépendante recouvrant ledit cœur, ladite couche d'enrobage étant formée d'un agent d'enrobage gastro-résistant présentant une valeur de pH de solubilisation comprise entre 4,5 et 7, et ladite couche d'enrobage étant poreuse.

[0091] Cette utilisation peut répondre à l'une ou plusieurs des caractéristiques décrites ci-avant en référence à la composition pharmaceutique selon l'invention et à son utilisation.

[0092] Un autre aspect de la présente invention concerne un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'invention. Ce procédé comprend une étape de préparation des particules par séchage par atomisation dans un dispositif d'atomisation à buse de pulvérisation, cette dernière étant de préférence de type concentrique permettant la formation de capsules. A cet effet, une première formulation aqueuse contenant le principe actif et la substance inhibitrice est introduite dans un canal de pulvérisation central de la buse de pulvérisation, et une deuxième formulation aqueuse contenant l'agent d'enrobage est introduite dans un canal de la buse de pulvérisation périphérique audit canal central.

[0093] Un tel procédé, dit d'enrobage *in situ*, permet avantageusement de former en même temps le cœur et la couche d'enrobage des particules.

[0094] Il entre dans les compétences de l'homme du métier de déterminer les paramètres opératoires exacts de cette étape du procédé, en fonction des caractéristiques spécifiques visées pour les particules, notamment de leur taille et du rapport en poids

principe actif / agent d'enrobage souhaité, ainsi que du taux de porosité visé.

[0095] Ce taux de porosité peut notamment être contrôlé par la vitesse de l'étape de séchage, et plus particulièrement par la température du courant gazeux, constitué de vapeur d'eau et des particules sèches, à la sortie du dispositif. Cette température est contrôlée par plusieurs autres paramètres du procédé, notamment la température de l'air chaud à l'entrée de la chambre de séchage du dispositif et le débit volumique de la formulation contenant l'agent d'enrobage qui alimente la buse de pulvérisation. Il entre dans les compétences de l'homme du métier de régler ces paramètres de manière adéquate, pour obtenir le taux de porosité souhaité pour les particules. Ce réglage est de préférence réalisé pour obtenir une température du courant gazeux en sortie du dispositif qui est comprise entre 70 et 110°C, préférentiellement entre 80 et 100°C et plus préférentiellement entre 80 et 90°C. Les températures les plus élevées, telles que comprises entre 100 et 110°C, favorisent la création de particules plus poreuses, de taux de porosité entre 30 et 50 %, tandis que les températures les plus faibles, telles que comprises entre 70 et 75°C, favorisent la création de particules moins poreuses, de taux de porosité entre 5 et 10 %.

[0096] Les caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront plus clairement à la lumière des exemples de mise en œuvre ci-après, fournis à simple titre illustratif et nullement limitatifs de l'invention, avec l'appui des figures 1 à 4, dans lesquelles :

[0097] [fig.1] La figure 1 représente un cliché de microscopie à balayage électronique d'une particule conforme à l'invention, à différents grossissements.

[0098] [fig.2] La figure 2 représente un graphe en barres montrant la fraction massique (%) de sulfate de vorapaxar dissous dans le milieu de dissolution, par rapport à la masse initiale de sulfate de vorapaxar, après différents temps d'immersion dans des solutions successives à pH 1,2 (entre 0 et 120 min), pH 5,6 (entre 120 et 240 min), pH 6,8 (entre 240 et 360 min) et pH 3,0 (entre 360 et 1440 min), pour le sulfate de vorapaxar seul, pour des particules conformes à l'invention (P1, P2, P3) et pour des particules comparatives comprenant un mélange de sulfate de vorapaxar et d'HPMC, dépourvues de couche d'enrobage.

[0099] [fig.3] La figure 3 représente un graphe en barres montrant la fraction massique (%) de sulfate de vorapaxar dissous dans le milieu de dissolution, par rapport à la masse initiale de sulfate de vorapaxar, après différents temps d'immersion dans des solutions successives à pH 1,2 (entre 0 et 120 min), pH 5,6 (entre 120 et 240 min), pH 6,8 (entre 240 et 360 min) et pH 3,0 (entre 360 et 1440 min), pour le sulfate de vorapaxar seul, pour des particules conformes à l'invention (P2) et pour des particules conformes à l'invention pour lesquelles l'immersion a débuté au temps t = 120 min, directement dans la solution à pH 5,6 (P2').

[0100] [fig.4] La figure 4 représente un graphe en barres montrant la fraction massique (%)

de sulfate de vorapaxar dissous dans le milieu de dissolution, par rapport à la masse initiale de sulfate de vorapaxar, après différents temps d'immersion dans des solutions successives à pH 1,2 (entre 0 et 120 min), pH 5,6 (entre 120 et 240 min), pH 6,8 (entre 240 et 360 min) et pH 3,0 (entre 360 et 1440 min), pour le sulfate de vorapaxar seul et pour des particules non conformes à l'invention (C1, C2, C3) à base de chitosan en tant que substance présente dans le cœur des particules en mélange avec le sulfate de vorapaxar.

[0101] A/ Matériel et méthodes

[0102] Procédé de préparation des particules

[0103] Dans les exemples ci-dessous, il est utilisé : du sulfate de vorapaxar en tant que principe actif ; de l'hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC) (Affinisol® HPMC 4M, de poids moléculaire 552,8 KDa) ou du chitosan (Chitoclear® HQG-110 de Primex, à 95 % de désacétylation, de viscosité 26 mPa.s ; ou Chitoclear® HQG-800 de Primex, à 95 % de désacétylation, de viscosité 600 à 1200 mPa.s) en tant que substance présente dans le cœur des particules, dite substance de cœur (substance inhibitrice de recristallisation et mucoadhésive pour l'HPMC, substance mucoadhésive seulement pour le chitosan) ; et le copolymère commercialisé sous la dénomination Acryl-Eze®93A18597 par la société Colorcon® (copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle 1:1, acide méthacrylique, talc, dioxyde de titane (E171), bicarbonate de sodium, silice colloïdale anhydre, laurylsulfate de sodium) en tant qu'agent d'enrobage.

[0104] Pour chaque expérience, il est préparé deux formulations distinctes :

- Formulation 1 : la quantité souhaitée de substance de cœur est dispersée dans l'eau déionisée, puis la quantité souhaitée de sulfate de vorapaxar est dispersée dans la solution obtenue, résultant en une suspension de cristaux de vorapaxar dans une solution aqueuse de la substance de cœur ;
- Formulation 2 : la quantité souhaitée d'agent d'enrobage est dispersée dans l'eau déionisée.

[0105] Les particules sont préparées par séchage par atomisation à l'aide d'un dispositif Büchi B-290 équipé d'une buse d'atomisation 3-fluides. La Formulation 1, contenant le sulfate de vorapaxar et la substance de cœur, est introduite dans le canal de pulvérisation central de la buse, et la Formulation 2, contenant l'agent d'enrobage, est introduite dans un canal périphérique à ce canal central. Le débit total d'alimentation de la buse en ces formulations est constant et égal à 0,3 kg/h, le rapport entre les débits massiques, dans la buse d'atomisation, de Formulation 2 / Formulation 1 variant selon les expériences.

[0106] Les paramètres opératoires du procédé de séchage par atomisation sont les suivants : température de l'air en entrée du dispositif 130 °C, température du courant gazeux en

sortie du dispositif 82 °C, débit d'air de séchage 33,2 m^3/h, débit d'air d'atomisation 742 l/h.

[0107] Il est obtenu, à l'issue du procédé, une poudre sèche formée de particules de taille comprise entre 5 et 100 mm, comprenant un cœur contenant un mélange de sulfate de vorapaxar et de la substance de cœur, recouvert d'une couche d'enrobage contenant l'agent d'enrobage.

[0108] Cette couche d'enrobage n'est pas continue, comme il peut être confirmé par la présence de billes nanométriques qui constituent la dispersion aqueuse de l'agent d'enrobage, visibles sur la figure 1, qui montre des images de microscopie à balayage électronique, à différents grossissements, d'un exemple de particule conforme à l'invention obtenue par ce procédé (particule P1 décrite ci-dessous). On y observe que les particules de sulfate de vorapaxar sont recouvertes d'un film qui est parsemé de billes de taille nanométrique. Ces billes correspondent à des nanoparticules du polymère entérique (copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle 1:1) dans la dispersion aqueuse du produit Acryl-eze® mis en œuvre. Ces nanoparticules coalescent pendant la formation du film, afin de le générer. Cette coalescence n'est cependant pas complète, en raison de la rapidité de l'étape de séchage du procédé de préparation des particules. La couche d'enrobage formée autour du cœur des particules est de ce fait poreuse, et permet l'échange entre l'intérieur enrobé des particules et leur extérieur.

[0109] Test de dissolution - Etude *in vitro* du profil de libération du principe actif

[0110] Le profil de dissolution du vorapaxar contenu dans les particules est déterminé *in vitro* dans un ensemble de milieux simulant l'environnement gastro-intestinal.

[0111] A cet effet, des échantillons de particules contenant l'équivalent de 2,5 mg de sulfate de vorapaxar sont placés dans une capsule de gélatine à capuchon de verrouillage, qui est ensuite immergée dans un milieu de dissolution constitué par les solutions successives suivantes simulant les fluides gastriques et intestinaux, qui couvrent la plage de pH physiologique des fluides gastro-intestinaux de 1,2 à 6,8, puis dans une solution à pH 3,0 pour simuler le pH colique d'une personne atteinte d'une maladie inflammatoire intestinale (le pH colique est généralement de 6,4 à 7,0 pour une personne en bonne santé, mais peut chuter à 2,3 à 4,7 avec une personne atteinte d'une maladie inflammatoire intestinale) :

- solution aqueuse d'acide chlorhydrique HCl 0,1 M à pH 1,2 (231 ml) du temps T0 au temps T = 120 min ;
- puis tampon phosphate à pH 5,6 du temps T = 120 min au temps T = 240 min ; cette solution est obtenue par ajout, dans la solution précédente, de 54 ml d'une solution à 0,2M de Na_3PO_4 ;
- puis tampon phosphate à pH 6,8 du temps T = 240 min au temps T = 360 min ;

cette solution est obtenue par ajout, dans la solution précédente, de 15 ml d'une solution à 0,2M de Na_3PO_4 ;

- puis solution à pH 3 (obtenue par ajout d'acide citrique dans la solution précédente) pendant les 24 h suivantes ; cette solution est obtenue par ajout, dans la solution précédente, de 2,90 g d'acide citrique monohydrate.

[0112] Les tests sont effectués en utilisant un appareil ERWEKA DT60, en utilisant un agitateur à palette. Une vitesse de rotation de 75 tr/min et une température moyenne de 37 ± 0,5 °C sont maintenues dans chaque récipient contenant le milieu de dissolution.

[0113] Des aliquotes sont retirées à intervalles appropriés des récipients et filtrées en utilisant une compresse stérile non tissée, centrifugées à 14 500 tr/min pendant 10 min. Le pourcentage de sulfate de vorapaxar s'y trouvant sous forme dissoute, par rapport à la masse de sulfate de vorapaxar initiale, est déterminé par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) au moyen d'un chromatographe Agilent 1100 équipé d'une colonne ProntoSIL KromaPlus C-18, 250 mm x 4,6 mm, taille de particules 5 mm (ICS). La phase mobile est formée de méthanol : acide acétique à 0,1 % (80 : 20). Le débit est de 1 ml/min et le volume d'injection 20 ml. La détection est réalisée à 272 nm. Une courbe de calibration, indiquant l'absorbance en fonction de la concentration en vorapaxar (en mg/ml) est réalisée à partir de solutions étalons contenant du vorapaxar à différentes concentrations croissantes dans le méthanol.

[0114] La moyenne de deux déterminations est utilisée pour calculer ce taux de vorapaxar dissous. La dissolution *in vitro* de cristaux bruts de vorapaxar est également déterminée.

[0115] B/ <u>Expérience 1 - HPMC</u>

[0116] Dans cette expérience, des particules conformes à l'invention (P1, P2, P3) à base d'HPMC en tant que substance de cœur (mucoadhésive et inhibitrice de recristallisation du vorapaxar), et des particules non conformes à l'invention (Pcomp, comprenant le seul cœur à base de vorapaxar et d'HPMC, dépourvues d'enrobage), sont fabriquées selon les paramètres opératoires indiqués dans le Tableau 1 ci-dessous.

[0117]

[Tableaux1]

Particules	P1	P2	P3	Pcomp
Quantité de sulfate de vorapaxar dans la Formulation 1 (g)	0,175	0,15	0,15	0,18
Quantité d'HPMC dans la Formulation 1 (g)	0,025	0,08	0,15	0,026
Quantité d'eau dans la Formulation 1 (g)	9,8	9,0	6,4	9,8
Quantité d'Acryl-Eze® dans la Formulation 2 (g)	0,3	0,28	0,20	-
Quantité d'eau dans la Formulation 2 (g)	15	13,5	10,0	-
Rapport des débits massiques (g/h), dans la buse d'atomisation, de Formulation 2 / Formulation 1	1,5/1	1,5/1	1,4/1	-
% p/p de sulfate de vorapaxar	30,2	22,6	25,8	87,4
% p/p d'HPMC	4,3	12,1	25,8	12,6
% p/p d'Acryl-Eze®	65,5	65,3	48,4	-
Rapport sulfate de vorapaxar/HPMC (p/p)	7/1	1,9/1	1/1	7/1

[0118] Ces particules, ainsi que le sulfate de vorapaxar seul, sont soumises au test de dissolution décrit ci-dessus. Les résultats obtenus sont montrés sur la figure 2.

[0119] On observe sur cette figure qu'une dissolution du sulfate de vorapaxar se produit, pour toutes les particules testées, dans la solution à pH 1,2, simulant l'environnement gastrique, entre 0 et 120 min. Dans les solutions aux pH de 5,6 et 6,8, simulant l'environnement intestinal, entre 120 et 360 min, de manière prévisible, le sulfate de vorapaxar ne se dissout pas dans la solution, il s'y trouve entièrement sous forme de précipité.

[0120] De manière surprenante, pour toutes les particules testées, on trouve par contre du sulfate de vorapaxar dissous dans les solutions à pH 5,6 et 6,8, ce qui montre que le sulfate de vorapaxar s'est solubilisé dans la solution à pH 1,2, tout en restant au moins en partie à l'intérieur de la couche d'enrobage, puis que, lorsque le pH a été remonté à une valeur supérieure ou égale à 5,6, la présence d'HPMC a inhibé, au moins partiellement, la précipitation du sulfate de vorapaxar dans les solutions. Le taux de sulfate de vorapaxar dissous dans les solutions à pH 5,6 et 6,8 est bien plus important pour les particules selon l'invention P1, P3 et surtout P2, que pour les particules Pcomp dépourvues de couche d'enrobage.

[0121] De retour à pH 3, simulant un côlon malade, après 360 minutes, on trouve à nouveau du sulfate de vorapaxar en solution, pour tous les échantillons testés.

[0122] Ces résultats démontrent que la forme galénique selon l'invention permet une libération d'une quantité importante de sulfate de vorapaxar dans la partie inférieure du tractus gastro-intestinal.

[0123] C/ Expérience 2

[0124] Les particules P2 sont soumises au test de dissolution in vitro, mais en commençant, pour certaines d'entre elles (P2') par l'exposition à pH 5,6.

[0125] Les résultats obtenus sont présentés sur la figure 3.

[0126] On observe sur cette figure que, de manière prévisible et cohérente avec les résultats de l'expérience 1 ci-dessus, le sulfate de vorapaxar seul est dissous à pH 1,2 et pH 3, mais présent sous forme de précipité aux pH de 5,6 et 6,8.

[0127] Les particules conformes à l'invention P2 libèrent une quantité importante de vorapaxar sous forme dissoute dans les solutions aux pH de 5,6, 6,8 et 3,0.

[0128] Par contre, en ce qui concerne les particules P2', qui n'ont pas été soumises au pH initial de 1,2, le sulfate de vorapaxar est solubilisé à pH 3 (après 360 min), mais se trouve sous forme de cristaux, non dissous, dans les solutions aux pH de 5,6 et 6,8.

[0129] Ces résultats démontrent que la libération du sulfate de vorapaxar sous forme dissoute dans les solutions reproduisant les pH de l'intestin, nécessite sa mise en présence préalable avec une solution de pH acide, de sorte à permettre la dissolution initiale du sulfate de vorapaxar dans cette solution, la présence de l'HPMC l'empêchant ensuite avantageusement de recristalliser lorsque le pH remonte. Les particules conformes à l'invention, dont la couche d'enrobage enrobant le cœur contenant le sulfate de vorapaxar n'est pas continue, permettent avantageusement qu'une telle succession de phénomènes se produise lorsque les particules progressent dans la succession de solutions simulant le tractus gastro-intestinal.

[0130] D/ Expérience 3 – Chitosan

[0131] Dans cette expérience, des particules (C1, C2, C3) à base de chitosan en tant que substance de cœur sont fabriquées par le procédé décrit ci-dessus, selon paramètres opératoires définis dans le Tableau 2 ci-dessous. Pour la préparation de la Formulation 1, l'eau est additionnée d'acide acétique.

[0132]

[Tableaux2]

Particules	C1	C2	C3
Quantité de sulfate de vorapaxar dans la Formulation 1 (g)	0,10	0,10	0,10
Chitosan	HQG-110	HQG-110	HQG-800
Quantité de chitosan dans la Formulation 1 (g)	0,10	0,02	0,02
Quantité d'eau dans la Formulation 1 (g)	8,7	8,87	8,87
Quantité d'acide acétique dans la Formulation 1 (g)	1,0	1,0	1,0
Quantité d'Acryl-Eze® dans la Formulation 2 (g)	0,3	0,39	0,38
Quantité d'eau dans la Formulation 2 (g)	14,7	14,62	14,62
Rapport des débits massiques (g/h), dans la buse d'atomisation, de Formulation 2 / Formulation 1	1,5/1	1,5/1	1,5/1
% p/p de sulfate de vorapaxar	19,7	17,2	20,1
% p/p de chitosan	19,7	3,4	4,2
% p/p d'Acryl-Eze®	60,6	79,4	75,7
Rapport sulfate de vorapaxar/chitosan (p/p)	1/1	5/1	5/1

[0133] Ces particules, ainsi que le sulfate de vorapaxar seul, sont soumises au test de dissolution décrit ci-dessus. Les résultats obtenus sont montrés sur la figure 4.

[0134] On observe sur cette figure que la quantité de sulfate de vorapaxar dissous à pH entre 5,6 et 6,8 est largement inférieure à celle obtenue dans les exemples 1 et 2, lorsque la substance de cœur est l'HPMC.

Revendications

[Revendication 1] Composition pharmaceutique convenant à une administration par voie orale, contenant en tant que principe actif un composé choisi dans le groupe constitué du vorapaxar, des isomères du vorapaxar, de l'atopaxar, de la 3-2-(chloro-phényl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-pipérazin-1-yl]-propénone et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisée en ce qu'elle contient des particules comprenant :
- un cœur contenant un mélange dudit principe actif et d'une substance, dite substance inhibitrice, choisie parmi les polymères cellulosiques, les polymères dérivés de la povidone et le copolymère de polyvinyle caprolactame, ladite substance inhibitrice étant apte à inhiber la recristallisation dudit principe actif se trouvant en solution aqueuse à pH inférieur à 2, lorsque le pH devient supérieur ou égal à 5,
- et une couche d'enrobage à libération contrôlée pH-dépendante recouvrant ledit cœur, ladite couche d'enrobage étant formée d'un agent d'enrobage gastro-résistant présentant une valeur de pH de solubilisation comprise entre 4,5 et 7, et ladite couche d'enrobage étant poreuse.

[Revendication 2] Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le taux volumique de porosité de la couche d'enrobage est compris entre 5 et 50 %.

[Revendication 3] Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 ou 2, dans laquelle la substance inhibitrice est choisie parmi l'hydroxypropyl méthyl cellulose, la polyvinylpyrrolidone, la copovidone et l'acétate succinate d'hydroxypropyl méthyl cellulose, ou l'un quelconque de leurs mélanges.

[Revendication 4] Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle le cœur des particules contient une substance mucoadhésive.

[Revendication 5] Composition pharmaceutique selon la revendication 4, dans laquelle la substance mucoadhésive est choisie parmi l'hydroxypropyl méthyl cellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium, les polymères d'acide polyacrylique réticulé, le polycarbophile, la gomme adragante, les poly(acide acrylique/divinylbenzène), l'alginate de sodium, l'hydroxyéthylcellulose, la gomme karaya, la gélatine, la gomme de guar, la polyvinylpyrrolidone, le chitosan ou l'un quelconque de leurs

mélanges.

[Revendication 6] Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle le rapport en poids « principe actif / substance inhibitrice » est compris entre 1/1 et 12/1, de préférence compris entre 1/1 et 7/1.

[Revendication 7] Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle le rapport en poids « principe actif / agent d'enrobage » est compris entre 1/1 et 1/3.

[Revendication 8] Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle le principe actif est le sulfate de vorapaxar.

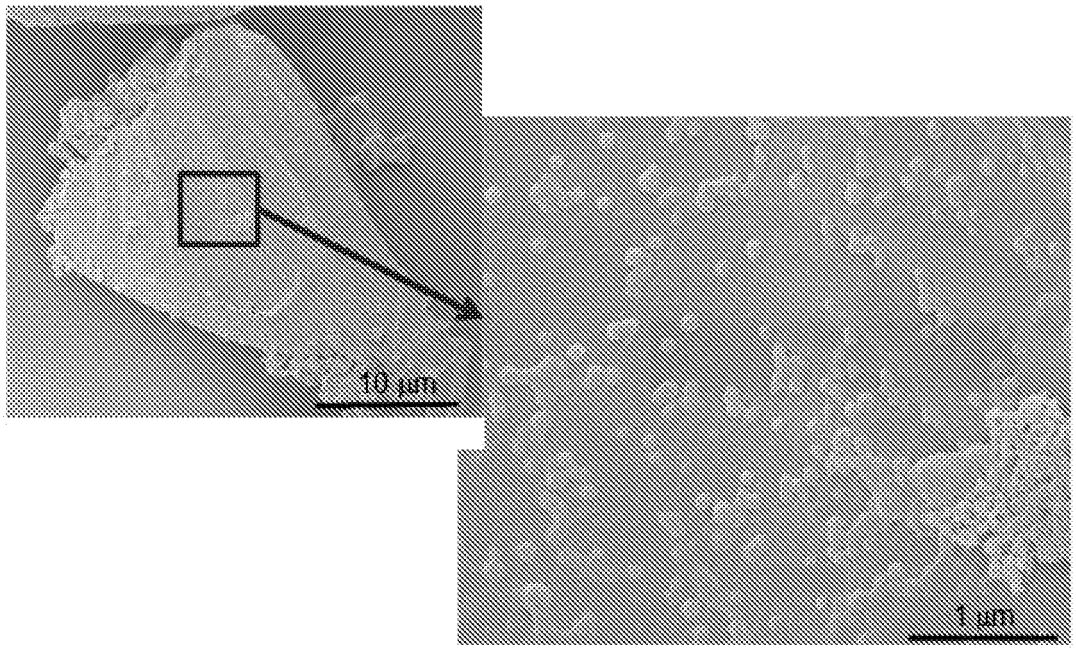
[Revendication 9] Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans laquelle l'agent d'enrobage est un polymère choisi parmi les copolymères d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, les co-polymères d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle, le phtalate d'hypromellose, l'acéto-succinate d'hydroxypropyl méthyl cellulose et l'acéto-phtalate de polyvinyle, ou l'un quelconque de leurs mélanges.

[Revendication 10] Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour son utilisation en tant que médicament.

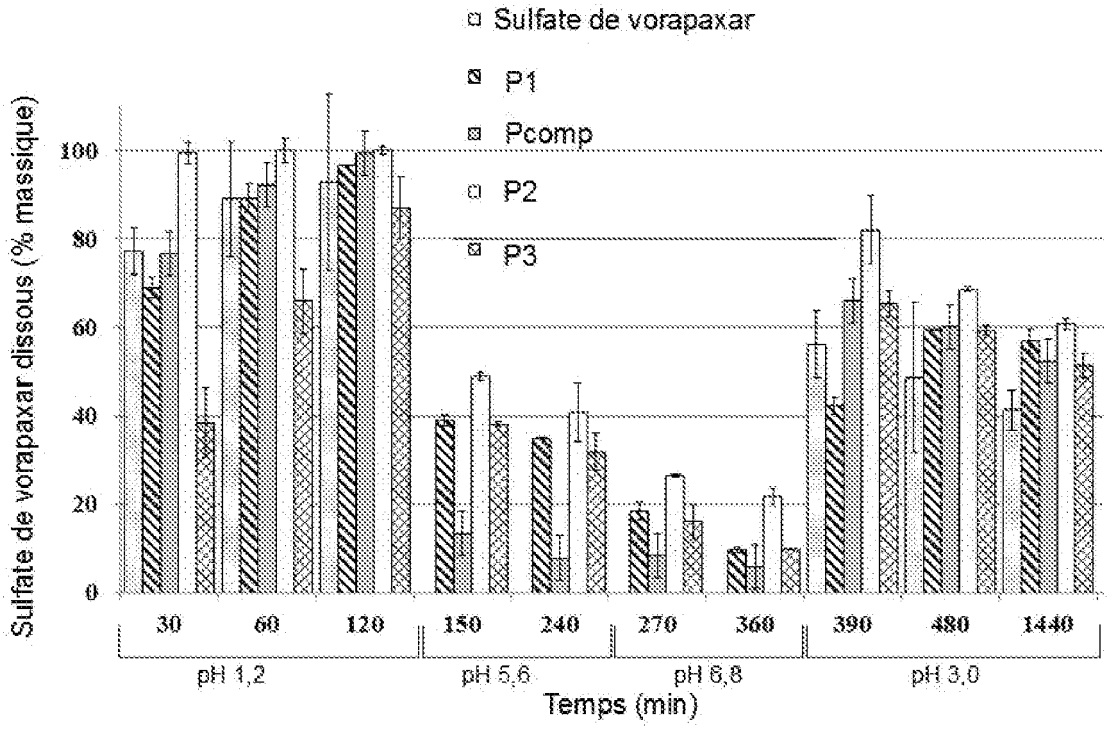
[Revendication 11] Composition pharmaceutique pour son utilisation selon la revendication 10, pour la prévention et/ou le traitement d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin et du côlon, en particulier de la maladie de Crohn, chez un sujet.

[Revendication 12] Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'il comprend une étape de préparation desdites particules par séchage par atomisation dans un dispositif d'atomisation à buse de pulvérisation, une première formulation aqueuse contenant ledit principe actif et ladite substance inhibitrice étant introduite dans un canal de pulvérisation central de ladite buse de pulvérisation, et une deuxième formulation aqueuse contenant ledit agent d'enrobage étant introduite dans un canal de ladite buse de pulvérisation périphérique audit canal central.

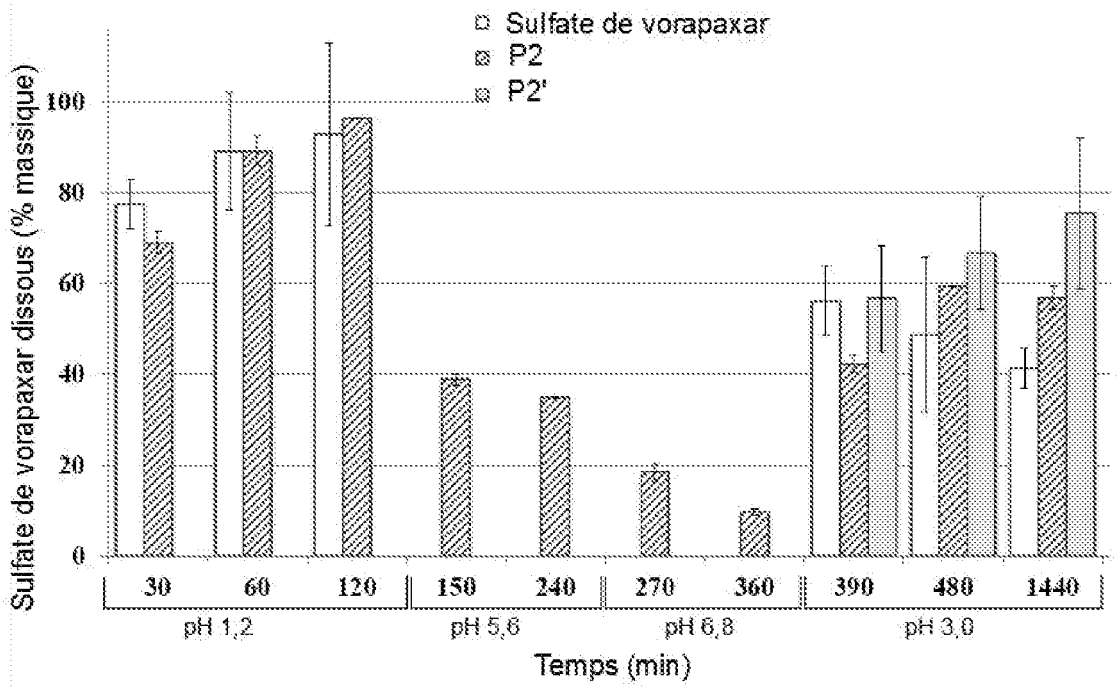
[Fig. 1]


10 µm
1 µm

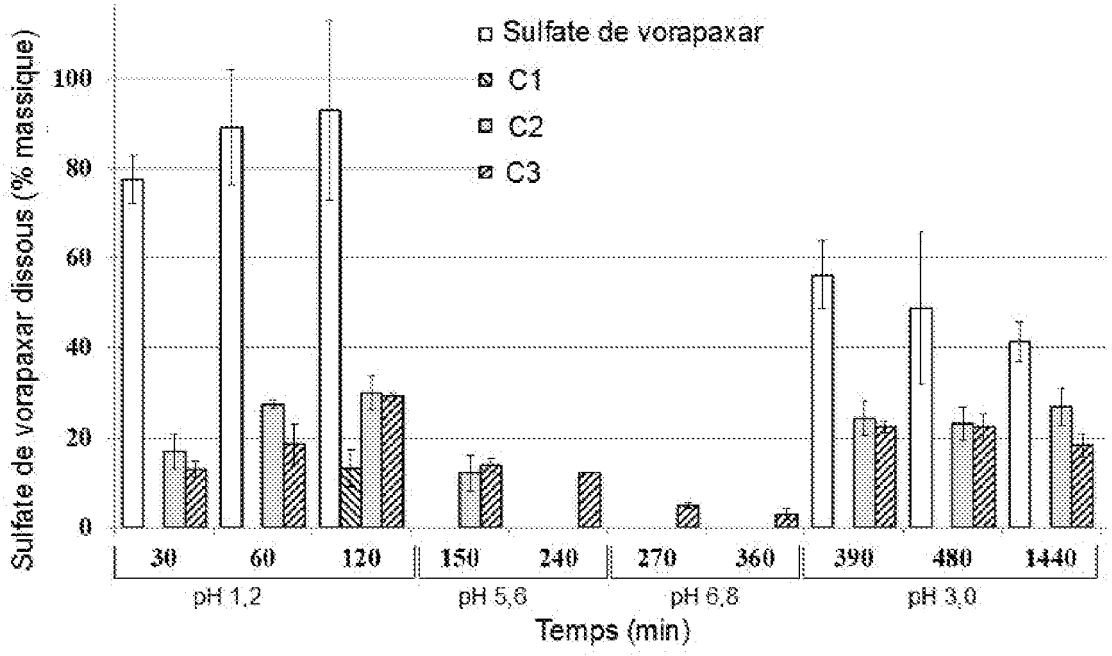
[Fig. 2]


Sulfate de vorapaxar
P1
Pcomp
P2
P3
Sulfate de vorapaxar dissous (% massique)
0
20
40
60
80
100
30
60
120
150
240
270
360
390
480
1440
pH 1,2
pH 5,6
pH 6,8
pH 3,0
Temps (min)

[Fig. 3]


Sulfate de vorapaxar
P2
P2'
Sulfate de vorapaxar dissous (% massique)
0
20
40
60
80
100
30
60
120
150
240
270
360
390
480
1440
pH 1,2
pH 5,6
pH 6,8
pH 3,0
Temps (min)

[Fig. 4]


Sulfate de vorapaxar
C1
C2
C3
Sulfate de vorapaxar dissous (% massique)
0
20
40
60
80
100
30
60
120
150
240
270
360
390
480
1440
pH 1,2
pH 5,6
pH 6,8
pH 3,0
Temps (min)

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement national

FA 880705
FR 2003496

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	CN 105 919 966 A (FOSHAN CITY TENG RUI MEDICINE TECH CO LTD) 7 septembre 2016 (2016-09-07) * page 1; exemples *	1-12	A61K9/56 A61K31/03 A61K31/395 A61P1/00 A61P29/00
A	SHAUNA L. FRENCH ET AL: "Approval of the first protease-activated receptor antagonist: Rationale, development, significance, and considerations of a novel anti-platelet agent", BLOOD REVIEWS, vol. 29, no. 3, 1 mai 2015 (2015-05-01), pages 179-189, XP055767412, AMSTERDAM, NL ISSN: 0268-960X, DOI: 10.1016/j.blre.2014.10.006 * page 183, alinéa 2.2.2 *	1-12	
A,D	VERGNOLLE NATHALIE ET AL: "A role for proteinase-activated receptor-1 in inflammatory bowel diseases", THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, B M J GROUP, GB, vol. 114, no. 10, 15 novembre 2004 (2004-11-15), pages 1444-1456, XP002794003, ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI21689 * abrégé *	1-12	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61P A61K
A	WO 2015/090705 A1 (PF MEDICAMENT [FR]) 25 juin 2015 (2015-06-25) * page 15, ligne 3 - ligne 5 *	1-12	
Y	US 2014/199469 A1 (SEGURA SANDRINE [FR] ET AL) 17 juillet 2014 (2014-07-17) * alinéas [0068] - [0071] *	1-12	

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
27 janvier 2021	Sala, Nathalie

CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : arrière-plan technologique
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 2003496 FA 880705

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 27-01-2021
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
CN 105919966 A	07-09-2016	AUCUN	
WO 2015090705 A1	25-06-2015	AU 2014365665 A1	14-07-2016
		CA 2931161 A1	25-06-2015
		CN 105813642 A	27-07-2016
		EP 3082818 A1	26-10-2016
		FR 3014693 A1	19-06-2015
		HK 1221913 A1	16-06-2017
		JP 6612233 B2	27-11-2019
		JP 2016540799 A	28-12-2016
		KR 20160089518 A	27-07-2016
		MA 39072 A1	31-05-2017
		MX 370061 B	29-11-2019
		TN 2016000196 A1	06-10-2017
		UA 120603 C2	10-01-2020
		US 2016287603 A1	06-10-2016
		US 2018311253 A1	01-11-2018
		WO 2015090705 A1	25-06-2015
US 2014199469 A1	17-07-2014	AU 2011325371 A1	02-05-2013
		BR 112013009579 A2	12-07-2016
		CA 2814896 A1	10-05-2012
		CN 103228268 A	31-07-2013
		EP 2629761 A1	28-08-2013
		JP 2013540146 A	31-10-2013
		KR 20140011302 A	28-01-2014
		RU 2013123055 A	27-11-2014
		US 2012100214 A1	26-04-2012
		US 2014199469 A1	17-07-2014
		WO 2012059338 A1	10-05-2012

EPO FORM P0465