

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40617 B1**
- (43) Date de publication : **29.05.2020**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/137; A61K 31/167;
A61K 31/40; A61K 31/4704;
A61K 31/573; A61K 9/51;
A61K 9/00; A61K 9/14;
A61K 9/16; A61K 9/50;
A61K 45/06**

-
- (21) N° Dépôt :
40617
- (22) Date de Dépôt :
09.09.2015
- (30) Données de Priorité :
09.09.2014 EP 14184164
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2015/070660 09.09.2015
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP15762595.5
- (71) Demandeur(s) :
Vectura Limited, 1 Prospect West Chippenham, Wiltshire SN14 6FH (GB)
- (72) Inventeur(s) :
MANFORD, Fergus
- (74) Mandataire :
ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY
-
- (54) Titre : **FORMULATION COMPRENANT GLYCOPYRROLATE, PROCÉDÉ ET APPAREIL**
- (57) Abrégé : L'invention concerne un procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique pour une administration pulmonaire comprenant le co-broyage par jet de glycopyrrolate et de stéarate de magnésium, le glycopyrrolate et le stéarate de magnésium co-broyés par jet étant ensuite soumis à une étape de conditionnement qui comprend l'exposition à l'humidité du glycopyrrolate et du stéarate de magnésium co-broyés par jet. L'invention concerne également une composition préparée par ce procédé.

Revendications

1. Procédé de fabrication d'une formulation de poudre sèche, le procédé comprenant un co-broyage au jet
5 de glycopyrrolate non micronisé et de stéarate de magnésium avec un gaz de broyage possédant une humidité inférieure à 20 % d'humidité relative pour produire des particules composites
10 micronisées, les particules composites micronisées étant ensuite soumises à une étape de conditionnement qui comprend l'exposition des particules composites micronisées à de l'humidité dans la plage de 10 % à 95 % d'humidité relative à des températures comprises entre 5 °C et 88 °C
15 pendant au moins 60 minutes.
2. Procédé selon la revendication 1, le conditionnement étant initié dans les 30 minutes
20 suivant la complétion du broyage, dans les 25 minutes, dans les 20 minutes, dans les 15 minutes, préférablement dans les 10 minutes, plus préférablement dans les 5 minutes, le plus préférablement immédiatement après la complétion
25 du co-broyage au jet du glycopyrrolate et du stéarate de magnésium.
3. Procédé selon les revendications 1 et 2, le stéarate de magnésium étant co-broyé au jet en une
30 quantité de 1 à 25 % (p/p), plus préférablement de 2 à 20 % (p/p), plus préférablement 3 à 15 %

- (p/p), plus préférablement 4 à 10 % (p/p), mais le plus préférablement de 5 à 7,5 % (p/p) de stéarate de magnésium en poids de la combinaison co-broyée au jet de glycopyrrolate et de stéarate de magnésium.
- 5
4. Procédé selon les revendications 1 à 3, le procédé comprenant en outre la soumission des particules composites micronisées à une atmosphère de ventilation possédant une humidité relative dans la plage de 10 % à 95 % d'HR (humidité relative), préférablement 30 à 90 % d'HR, 45 à 90 % d'HR ou 50 à 88 % d'HR ou plus préférablement 60 à 87 %, préférablement l'atmosphère étant l'air.
- 10
- 15
5. Procédé selon la revendication 4, l'atmosphère de ventilation passant au-dessus et à travers un lit de poudre comprenant des particules composites micronisées à une vitesse de moins de 100 cm³/s, moins de 10 cm³/s, moins de 5 cm³/s, moins de 2 cm³/s, moins de 1 cm³/s, préférablement moins de 0,8 cm³/s, préférablement moins de 0,6 cm³/s, préférablement moins de 0,4 cm³/s, préférablement moins de 0,2 cm³/s, préférablement moins de 0,1 cm³/s, plus préférablement environ 0,001 cm³/s.
- 20
- 25
6. Procédé selon les revendications 1 à 5, l'étape de conditionnement comprenant l'agitation de la poudre, éventuellement l'agitation étant une agitation intermittente de la poudre.
- 30
7. Procédé selon la revendication 6, l'agitation de la poudre ayant lieu dans les 30 minutes suivant la complétion du broyage, dans les 25 minutes, dans les 20 minutes, dans les 15 minutes, préférablement dans les 10 minutes, plus préférablement dans les 5 minutes, le plus préférablement immédiatement après la complétion
- 35

du broyage du glycopyrrolate et du stéarate de magnésium.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, la formulation comprenant en outre un agoniste du bêta-2 adrénoccepteur, préférablement l'agoniste du bêta-2 adrénoccepteur étant le salbutamol, le métaprotérénol, la terbutaline, le salmétérol, le fénotérol, le procatérol, préférablement, le formotérol, le carmotérol et des sels pharmaceutiquement acceptables correspondants, plus préférablement l'agoniste du bêta-2 adrénoccepteur étant le maléate de (R)-5-[2-(5,6-diéthyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-éthyl]-8-hydroxy-1H-quinoléin-2-one.
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, la formulation comprenant en outre de l'indacatérol et de la mométasone, préférablement du maléate d'indacatérol et du furoate de mométasone.
10. Procédé de fabrication d'une formulation de poudre sèche, le procédé comprenant un co-broyage au jet de glycopyrrolate non micronisé et de stéarate de magnésium avec un gaz de broyage possédant une humidité inférieure à 20 % d'humidité relative pour produire des particules composites micronisées, les particules composites micronisées étant ensuite soumises à une étape de conditionnement qui comprend l'exposition des particules composites micronisées à de l'humidité dans la plage de 10 % à 95 % d'HR à des températures comprises entre 5 °C et 88 °C pendant au moins 10 minutes.
11. Procédé selon les revendications 1 à 10, les particules composites micronisées étant mélangées avec un support, préférablement du lactose, plus

préféablement du lactose anhydre, plus
préféablement du monohydrate d'alpha-lactose,
éventuellement après l'étape de conditionnement.

- 5 12. Procédé selon la revendication 11, les particules
composites micronisées étant présentes en une
quantité de moins de 5 %, moins de 4 %, moins de 3
%, préféablement moins de 2 %, préféablement
10 moins de 1 %, préféablement moins de 0,75 %,
préféablement moins de 0,5 % en poids de la
formulation.
- 15 13. Procédé selon les revendications 1 à 12, l'étape
de conditionnement étant réalisée par distribution
des particules composites micronisées sur une
surface, éventuellement l'étape de conditionnement
étant réalisée sur un plateau.
- 20 14. Procédé selon les revendications 1 à 13, l'étape
de conditionnement impliquant une exposition des
particules composites micronisées à l'humidité
pendant un temps suffisant pour que le
glycopyrrolate amorphe recristallise après co-
25 broyage au jet, tel que déterminé par sorption
dynamique de vapeur.
- 30 15. Procédé selon les revendications 1 à 14, le gaz de
broyage possédant une humidité préféablement en
dessous de 15 % d'humidité relative,
préféablement en dessous de 10 % d'humidité
relative, préféablement en dessous de 5 %
d'humidité relative, plus préféablement en
dessous de 2,5 % d'humidité relative.