

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 43256 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/00; A61K 47/12; A61K 9/14; A61K 9/00; A61K 47/26**
- (43) Date de publication : **29.05.2020**

---

(21) N° Dépôt : **43256**

(22) Date de Dépôt : **14.11.2016**

(30) Données de Priorité : **16.11.2015 EP 15194660**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/077558 14.11.2016**

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP16801982.6

(71) Demandeur(s) : **Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A 43122 Parma (IT)**

(72) Inventeur(s) : **SCHIARETTI, Francesca ; CAFIERO, Claudio ; ORTENZI, Leonardo**

(74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

---

(54) Titre : **PROCÉDÉ POUR PRÉPARER UNE FORMULATION DE POUDRE SÈCHE COMPRENANT UN ANTICHOLINERGIQUE, UN CORTICOSTÉROÏDE ET UN BÊTA-ADRÉNERGIQUE**

(57) Abrégé : L'invention concerne des formulations de poudre sèche pour l'inhalation, qui comprennent une combinaison d'un anticholinergique, d'un agoniste du récepteur adrénergique bêta2 à action prolongée et d'un corticostéroïde, ainsi que leur procédé de préparation.

## REVENDEICATIONS

1. Procédé destiné à la préparation d'une formulation pulvérulente pour inhalation pour son utilisation dans un inhalateur de poudre sèche, ladite poudre comprenant :
  - 5 (A) un support comprenant :
    - (a) de 80 à 95 % poids, en se basant sur le poids total dudit support, de particules grossières d'un excipient physiologiquement acceptable dont la granulométrie moyenne s'élève à au moins 175  $\mu\text{m}$  ; et
    - (b) de 19,6 à 4,9 % poids, en se basant sur le poids total du support, de  
10 particules micronisées d'un excipient physiologiquement acceptable, et de 0,1 à 0,4 % poids, en se basant sur le poids total dudit support, d'un sel d'un acide gras ; et
  - (B) des particules micronisées d'un médicament antimuscarinique, d'un bêta-2 agoniste à durée d'action prolongée (LABA) et, de manière facultative, d'un  
15 corticostéroïde inhalé (ICS), à titre d'ingrédients actifs ;ledit procédé comprenant le fait de :
  - (i) mélanger la totalité desdites particules grossières d'un excipient physiologiquement acceptable, la totalité dudit sel d'un acide gras, une première  
20 portion desdites particules micronisées d'un excipient physiologiquement acceptable, la totalité desdites particules micronisées dudit bêta-2 agoniste à durée d'action prolongée, ledit médicament antimuscarinique et, de manière facultative, ledit corticostéroïde inhalé, dans un récipient sous la forme d'un agitateur/mélangeur à une vitesse de rotation qui n'est pas inférieure à 16 tours/minute pendant un laps de temps qui n'est pas inférieur à 60 minutes afin  
25 d'obtenir un premier mélange ; et
  - (ii) ajouter la partie restante desdites particules micronisées d'un excipient physiologiquement acceptable audit premier mélange afin d'obtenir un deuxième mélange et mélanger ledit deuxième mélange à une vitesse de rotation qui n'est

pas inférieure à 16 tours/minute pendant un laps de temps d'au moins 120 minutes ;

dans lequel

5 le dit bêta-2 agoniste à durée d'action prolongée est choisi parmi le groupe constitué par le formotérol, le salmétérol, l'indacatérol, l'olodatérol et le vilantérol ;

le médicament antimuscarinique est choisi parmi le groupe constitué par le bromure ou le chlorure de glycopyrronium, le bromure de tiotropium, le bromure de uméclidinium et le bromure d'aclidinium ;

10 le corticostéroïde inhalé est choisi parmi le groupe constitué par le dipropionate de béclométasone et sa forme monohydrate, le budésonide, le propionate de fluticasone, le furoate de fluticasone et le furoate de moméetasone.

2. Procédé selon la revendication 1, comprenant en outre le fait de : (iii)  
15 poursuivre le mélange de la formulation obtenue sous (ii) dans le but d'atteindre une distribution homogène desdits ingrédients actifs.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel ladite première portion desdites particules micronisées d'un excipient physiologiquement acceptable s'élève de 40 % à 60 %, en se basant sur le poids total de la totalité desdites particules micronisées d'un excipient physiologiquement acceptable.

20 4. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le médicament antimuscarinique représente le bromure de glycopyrronium, l'ICS représente le dipropionate de béclométasone, le LABA représente le dihydrate de fumarate de formotérol.

25 5. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le sel d'un acide gras est choisi parmi le groupe constitué par le stéarate de magnésium ; le stéaryl fumarate de sodium ; le stéaryl lactylate de sodium ; le lauryl sulfate de sodium et le lauryl sulfate de magnésium.

6. Procédé selon la revendication 5, dans lequel le sel de l'acide gras est le stéarate de magnésium.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel, à l'étape i), le mélange est mis en œuvre à une vitesse de rotation comprise entre 20 et 28 tours/minute pendant un laps de temps compris entre 60 et 120 minutes.
- 5 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel, à l'étape ii), le mélange est mis en œuvre à une vitesse de rotation comprise entre 16 et 32 tours/minute pendant un laps de temps compris entre 120 et 180 minutes.
9. Formulation pulvérulente à des fins d'inhalation pour son utilisation dans  
10 un inhalateur de poudre sèche, ladite poudre comprenant :
- (A) un support comprenant :
- (a) de 80 à 95 % poids, en se basant sur le poids total dudit support, de particules grossières d'un excipient physiologiquement acceptable dont la granulométrie moyenne s'élève à au moins 175  $\mu\text{m}$  ; et
- 15 (b) de 19,6 à 4,9 % poids, en se basant sur le poids total du support, de particules micronisées d'un excipient physiologiquement acceptable, et de 0,1 à 0,4 % poids, en se basant sur le poids total dudit support, de stéarate de magnésium ; et
- (B) des particules micronisées du bromure de glycopyrronium, du  
20 dipropionate de béclométazone et du dihydrate de fumarate de formotérol, à titre d'ingrédients actifs ;
- dans laquelle ladite formulation peut être obtenue par l'intermédiaire d'un procédé comprenant le fait de :
- (i) mélanger la totalité desdites particules grossières d'un excipient  
25 physiologiquement acceptable, la totalité dudit stéarate de magnésium, une première portion desdites particules micronisées d'un excipient physiologiquement acceptable, la totalité desdites particules micronisées du bromure de glycopyrronium, du dipropionate de béclométazone et du dihydrate de fumarate de formotérol dans un récipient sous la forme d'un  
30 agitateur/mélangeur à une vitesse de rotation qui n'est pas inférieure à 16

tours/minute pendant un laps de temps qui n'est pas inférieur à 60 minutes afin d'obtenir un premier mélange ; et

- (ii) ajouter la partie restante desdites particules micronisées d'un excipient physiologiquement acceptable audit premier mélange afin d'obtenir un deuxième mélange et mélanger ledit deuxième mélange à une vitesse de rotation qui n'est pas inférieure à 16 tours/minute pendant un laps de temps d'au moins 120 minutes ;

dans laquelle la fraction de particules ultrafines de chaque ingrédient actif est comprise entre 20 et 35 %.

- 10 10. Formulation pulvérulente selon la revendication 9, dans laquelle ledit procédé comprend en outre le fait de : (iii) poursuivre le mélange de la formulation obtenue sous (ii) dans le but d'atteindre une distribution homogène desdits ingrédients actifs.

- 15 11. Formulation pulvérulente selon la revendication 9 ou 10, dans laquelle ladite première portion desdites particules micronisées d'un excipient physiologiquement acceptable s'élève de 40 % à 60 %, en se basant sur le poids total de la totalité desdites particules micronisées d'un excipient physiologiquement acceptable.

- 20 12. Formulation pulvérulente selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, dans laquelle la fraction de particules ultrafines du dipropionate de béclométhasone et du dihydrate de fumarate de formotérol est comprise entre 20 et 35 % et la fraction des particules ultrafines du bromure de glycopyrronium est comprise entre 20 et 30 %.

- 25 13. Formulation pulvérulente selon l'une quelconque des revendications 9 ou 12, dans laquelle l'excipient physiologiquement acceptable représente le monohydrate d'alpha-lactose.

14. Formulation pulvérulente selon l'une quelconque des revendications 9 à 13, dans laquelle les particules grossières possèdent un diamètre de masse compris entre 210 et 360  $\mu\text{m}$ .

15. Dispositif d'inhalation de poudre sèche rempli avec la formulation de poudre sèche selon l'une quelconque des revendications 9 à 14.

16. Formulation de poudre sèche selon l'une quelconque des revendications 9 à 14 pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement d'une maladie inflammatoire et/ou obstructive des voies aériennes.

17. Formulation de poudre sèche pour son utilisation selon la revendication 16, dans laquelle la maladie est l'asthme ou la maladie pulmonaire obstructive chronique (MOPC).