

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 50488 B1**
- (43) Date de publication : **30.09.2021**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/167; A61K 31/40;
A61K 31/573; A61K 45/06;
A61K 47/12; A61P 29/00;
A61K 9/00; A61K 9/14;
A61K 9/16; A61P 11/00;
A61K 47/26**
-
- (21) N° Dépôt :
50488
- (22) Date de Dépôt :
14.11.2016
- (30) Données de Priorité :
16.11.2015 EP 15194660
- (71) Demandeur(s) :
Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A 43122 Parma (IT)
- (72) Inventeur(s) :
Cafiero, Claudio ; Ortenzi, Leonardo ; Schiaretti, Francesca
- (74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: 19205980.6**
-
- (54) Titre : **PROCÉDÉ DE PRÉPARATION D'UNE FORMULATION DE POUDRE SÈCHE CONTENANT UN ANTICHOLINERGIQUE, UN CORTICOSTÉROÏDE ET UN BÊTA-ADRÉNERGIQUE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne une formulation de poudre sèche pour inhalation comprenant une combinaison d'un anticholinergique, d'un agoniste des récepteurs bêta2-adrénergiques à longue durée d'action et d'un corticostéroïde, et son procédé de préparation.

REVENDEICATIONS

1. Formulation de poudre pour une utilisation par inhalation dans la prévention et/ou le traitement d'une maladie inflammatoire et/ou obstructive des voies aériennes, ladite poudre comprenant :

(A) un transporteur, comprenant :

(a) 80 à 95 pour cent en poids, sur la base du poids total dudit transporteur, de particules grossières d'alpha-lactose monohydraté ayant une taille moyenne de particules d'au moins 175 µm et un diamètre massique compris entre 100 et 600 microns ; et

(b) 19,6 à 4,9 pour cent en poids, sur la base du poids total dudit transporteur, de particules micronisées d'alpha-lactose monohydraté, et 0,1 à 0,4 pour cent en poids, sur la base du poids total dudit transporteur, de stéarate de magnésium ; et

(B) des particules micronisées de bromure de glycopyrronium, de dipropionate de béclométazone et de fumarate de formotérol dihydraté comme principes actifs,

dans laquelle ladite formulation peut être obtenue par un procédé comprenant :

i) le mélange de toutes lesdites particules grossières d'alpha-lactose monohydraté, de tout ledit stéarate de magnésium, d'une première portion desdites particules micronisées d'un excipient physiologiquement acceptable, de toutes lesdites particules micronisées de bromure de glycopyrronium, de dipropionate de béclométazone et de fumarate de formotérol dihydraté dans une cuve d'un mélangeur à secousses à une vitesse de rotation non inférieure à 16 tr/min pendant une durée non inférieure à 60 minutes, pour obtenir un premier mélange ; et

(ii) l'ajout de la partie restante desdites particules micronisées d'un excipient physiologiquement acceptable audit premier mélange, pour obtenir un second mélange, et le mélange dudit second mélange à une vitesse de rotation non inférieure

à 16 tr/min pendant une durée d'au moins 120 minutes ;

dans laquelle ladite première partie desdites particules micronisées d'alpha-lactose monohydraté est comprise entre 40 % et 60 %, sur la base du poids total de toutes lesdites particules micronisées d'alpha-lactose monohydraté ; et

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

2. Formulation de poudre pour une utilisation selon la revendication 1, dans laquelle la maladie inflammatoire et/ou obstructive des voies aériennes est choisie parmi le groupe constitué par la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'asthme et la bronchiolite obstructive chronique.
3. Formulation de poudre pour une utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la maladie est choisie parmi des formes graves et/ou très graves de BPCO.
4. Formulation de poudre pour une utilisation selon les revendications 1 à 3 pour l'extension de traitement de patients atteints de BPCO avec des symptômes de limitation de débit d'air et d'antécédents d'exacerbations.
5. Formulation de poudre pour une utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la maladie est l'asthme persistant ou l'asthme non contrôlé avec des doses moyennes ou élevées de corticoïdes inhalés en combinaison avec des agonistes bêta-2 à action prolongée.
6. Formulation de poudre pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle ledit procédé comprend en outre : (iii) le mélange supplémentaire de la formulation obtenue en (ii) pour obtenir une distribution homogène desdits principes actifs.
7. Formulation de poudre pour une utilisation selon l'une

quelconque des revendications précédentes, dans lequel la première partie des particules micronisées d'alpha-lactose monohydraté est comprise entre 45 % et 55 %.

- 5 8. Formulation de poudre pour une utilisation selon l'une
quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la
fraction de particules extrafines de dipropionate de
béclométasone et de fumarate de formotérol dihydraté est
10 comprise entre 20 et 35 %, et la fraction de particules
extrafines de bromure de glycopyrronium est comprise entre
20 et 30 %.
9. Formulation de poudre pour une utilisation selon l'une
quelconque des revendications précédentes, dans laquelle les
15 particules grossières ont un diamètre massique compris entre
200 et 400 microns.
10. Formulation de poudre pour une utilisation selon la
revendication 9, dans laquelle le diamètre massique est
20 compris entre 210 et 360 microns.
11. Formulation de poudre pour une utilisation selon l'une
quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le
rapport entre la fraction de particules grossières a), les
25 particules micronisées d'alpha-lactose monohydraté et de
stéarate de magnésium est compris entre 85:14,7:0,3 et
90:9,8:0,2 en poids.