

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 60223 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/00**
(43) Date de publication : **28.06.2024**

-
- (21) N° Dépôt : **60223**
(22) Date de Dépôt : **08.07.2022**
(30) Données de Priorité : **09.07.2021 US 202163220362 P**
(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2022/036543 08.07.2022**
(71) Demandeur(s) : **AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 1800 Concord Pike Wilmington, DE 19850 (US)**
(72) Inventeur(s) : **LECHUGA-BALLESTEROS, David ; JOSHI, Vidya ; ARCHBELL, James ; LACHACZ, Kellisa ; LAMPA, Charina ; MELLO, Lauren ; GUTIERREZ, Gertrude ; TAN, Penny ; RIEBE, Michael**
(74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**

-
- (54) Titre : **COMPOSITIONS, PROCÉDÉS ET SYSTÈMES POUR L'ADMINISTRATION D'UN MÉDICAMENT EN AÉROSOL**
(57) Abrégé : La présente invention concerne des compositions, des méthodes et des systèmes permettant une administration, par voie pulmonaire, de principes actifs par l'intermédiaire d'un aérosol doseur. Dans certains modes de réalisation, les compositions comprennent un milieu de suspension de HFO-1234ze (E), des particules d'agent actif et des particules de suspension. Les particules d'agent actif peuvent comprendre un, deux, trois ou quatre agents actifs choisis parmi un antagoniste muscarinique à action prolongée (LAMA), des agonistes β_2 à action prolongée (LABA), des agonistes β à action courte (SABA), un corticostéroïde inhalé (ICS), et un agent anti-inflammatoire non corticostéroïdien.

Revendications

1. Composition pharmaceutique pouvant être délivrée à partir d'un inhalateur doseur, la composition pharmaceutique comprenant :

un propulseur de qualité pharmaceutique (1E)-1,3,3,3-tétrafluoro-1-propène (HFO-1234ze(E)) ayant une pureté d'au moins 99,90 % ;

une pluralité d'une ou plusieurs espèces de particules d'agents actifs ; et

une pluralité de particules phospholipidiques comprenant des microstructures perforées ; dans laquelle le ou les agents actifs sont choisis parmi un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA), un β 2-agoniste de longue durée d'action (LABA), un bêta-agoniste de courte durée d'action (SABA), un corticostéroïde inhalé (CSI) et un agent anti-inflammatoire non stéroïdien.

2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant

une pluralité d'une première espèce de particule d'agent actif ; dans laquelle l'agent actif est un CSI choisi parmi la béclo méthasone, le budésonide, le cyclésonide, le flunisolide, la fluticasone, la méthylprednisolone, la mométasone, la prednisone et la triamcinolone ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable ou un solvate de ceux-ci ; et

une pluralité d'une deuxième espèce de particule d'agent actif ; dans laquelle l'agent actif est un SABA choisi parmi le bitolterol, le carbutérol, le fénotérol, l'hexopréraline, l'isoprénaline (isoprotérénol), le lévosalbutamol, l'orcipréraline (méta protérénol), le pirbutérol, le procatérol, le rimitérol, l'albutérol (salbutamol), la terbutaline, le tulobutérol, le reprotérol et l'épinéphrine ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable ou un solvate de ceux-ci.

3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant

une pluralité d'une première espèce de particule d'agent actif ; dans laquelle l'agent actif est un CSI choisi parmi la béclo méthasone, le budésonide, le cyclésonide, le flunisolide, la fluticasone, la méthylprednisolone, la mométasone, la prednisone et la triamcinolone ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable ou un solvate de ceux-ci ; et

une pluralité d'une deuxième espèce de particule d'agent actif ; dans laquelle l'agent actif est un LABA choisi parmi le bambutérol, le clenbutérol, le formotérol, le salmétérol, le carmotérol, le milvétérol, l'indacatérol, le vilantérol et les β 2-agonistes contenant de la saligénine ou de l'indole et dérivés de l'adamantyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable ou un solvate de ceux-ci.

4. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant :

une pluralité d'une première espèce de particule d'agent actif ; dans laquelle l'agent actif est un LAMA choisi parmi le glycopyrrolate, le dexpirronium, le tiotropium, le trospium, l'aclidinium, l'umeclidinium et le darotrospium ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable ou un solvate de

ceux-ci ; et une pluralité d'une deuxième espèce de particule d'agent actif ; dans laquelle l'agent actif est un LABA choisi parmi le bambutérol, le clenbutérol, le formotérol, le salmétérol, le carmotérol, le milvétérol, l'indacatérol, le vilantérol et les β 2-agonistes contenant de la saligénine ou de l'indole et dérivés de l'adamantyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable ou un solvate de ceux-ci.

5. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant :

une pluralité d'une première espèce de particule d'agent actif ; dans laquelle l'agent actif est un LAMA choisi parmi le glycopyrrolate, le dexpirronium, le tiotropium, le trospium, l'aclidinium, l'umeclidinium et le darotropium ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable ou un solvate de ceux-ci ; une pluralité d'une deuxième espèce de particule d'agent actif ; dans laquelle l'agent actif est un LABA choisi parmi le bambutérol, le clenbutérol, le formotérol, le salmétérol, le carmotérol, le milvétérol, l'indacatérol, le vilantérol et les β 2-agonistes contenant de la saligénine ou de l'indole et dérivés de l'adamantyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable ou un solvate de ceux-ci ; et une pluralité d'une troisième espèce de particule d'agent actif ; dans laquelle l'agent actif est un CSI choisi parmi la béclométhasone, le budésonide, le ciclésone, le flunisolide, la fluticasone, la méthylprednisolone, la mométasone, la prednisone et la triamcinolone ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable ou un solvate de

6. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant :

une pluralité d'une première espèce de particule d'agent actif ; dans laquelle l'agent actif est un LAMA choisi parmi le glycopyrrolate, le dexpirronium, le tiotropium, le trospium, l'aclidinium, l'umeclidinium et le darotropium ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable ou un solvate de ceux-ci ; une pluralité d'une deuxième espèce de particule d'agent actif ; dans laquelle l'agent actif est un LABA choisi parmi le bambutérol, le clenbutérol, le formotérol, le salmétérol, le carmotérol, le milvétérol, l'indacatérol, le vilantérol et les β 2-agonistes contenant de la saligénine ou de l'indole et dérivés de l'adamantyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable ou un solvate de ceux-ci ; une pluralité d'une troisième espèce de particule d'agent actif ; dans laquelle l'agent actif est un CSI choisi parmi la béclométhasone, le budésonide, le ciclésone, le flunisolide, la fluticasone, la méthylprednisolone, la mométasone, la prednisone et la triamcinolone ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable ou un solvate de ceux-ci ; et une pluralité d'une quatrième espèce de particule d'agent actif ; dans laquelle l'agent actif est un agent anti-inflammatoire non stéroïdien, tel que le roflumilast ou un sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle

- (i) le SABA est présent à une concentration comprise dans la plage de 0,04 mg/ml à 2,25 mg/ml,
- (ii) le LABA est présent à une concentration comprise dans la plage de 0,01 mg/ml à 1 mg/ml,
- (iii) le CSI est présent à une concentration comprise dans la plage de 0,1 mg/ml à 20 mg/ml,
- (iv) le LAMA est présent à une concentration comprise dans la plage de 0,04 mg/ml à 2,25 mg/ml et/ou
- (v) l'agent anti-inflammatoire non stéroïdien est présent à une concentration comprise dans la plage de 0,1 mg/ml à 20 mg/ml.

8. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle les microstructures perforées comprennent de la 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC) et du chlorure de calcium.

9. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans laquelle les particules phospholipidiques sont présentes à une concentration comprise dans la plage de 0,1 mg/ml à 10 mg/ml.

10. Inhalateur doseur comprenant une cartouche avec une vanne de sortie incluant un actionneur pour distribuer une quantité dosée d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel la cartouche contient la composition pharmaceutique.

11. Inhalateur doseur selon la revendication 10, dans lequel la vanne de sortie comprend un joint d'étanchéité de col et au moins un joint d'étanchéité de siège ; et le joint d'étanchéité de col ou l'au moins un joint d'étanchéité de siège se compose d'un matériau bromobutyle.

12. Inhalateur doseur selon la revendication 10 ou 11, présentant une réduction du poids de la dose inférieure à 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 % ou 5 % par actionnement tout au long du vidage de la cartouche et/ou présentant une perte de poids inférieure à 1,0 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 % ou 0,1 % à 25 °C/60 % d'humidité relative par an.

13. Inhalateur doseur selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, qui présente une uniformité de la dose délivrée (UDD) pour la formulation pharmaceutique choisie parmi une UDD de 6 20 %, ou mieux, une UDD de 6 15 %, ou mieux, et une DDU de 6 10 %, ou mieux, tout au long du vidage de la cartouche.

14. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour une utilisation dans le traitement d'une maladie ou d'un trouble pulmonaire.

15. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 14, dans laquelle le traitement comprend une méthode de traitement d'une maladie ou d'un trouble pulmonaire chez un patient, la méthode comprenant l'administration de la composition pharmaceutique au patient en actionnant un inhalateur doseur ; dans laquelle l'inhalateur doseur contient la composition pharmaceutique.

16. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 14 ou 15, dans laquelle la maladie ou le trouble pulmonaire est l'asthme ou la BPCO.

17. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 14 à 16, dans laquelle l'inhalateur doseur est décrit selon l'une quelconque des revendications 10 à 13.