



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3377108 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.06.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.02.19
(86)	European Application Nr.	16801982.6
(86)	European Filing Date	2016.11.14
(87)	The European Application's Publication Date	2018.09.26
(30)	Priority	2015.11.16, EP, 15194660
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italia
(72)	Inventor	CAFIERO, Claudio, c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italia ORTENZI, Leonardo, c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italia SCHIARETTI, Francesca, c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italia
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	A PROCESS FOR PREPARING A DRY POWDER FORMULATION COMPRISING AN ANTICHOLINERGIC, A CORTICOSTEROID AND A BETA-ADRENERGIC
------	-------	---

(56)	References Cited:	US-A1- 2003 180 227 WO-A1-2015/004243 WO-A2-2011/076843
------	-------------------	---

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en pulverformulering for inhalering for anvendelse i en tørrpulverinhalator, hvor nevnte formulering omfatter:

(A) et bæremiddel omfattende:

5 (a) 80 til 95 vektprosent, basert på totalvekten av nevnte bæremiddel, av grovpartikler av en fysiologisk akseptabel eksipient med en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på minst 175 μm ; og

(b) 19,6 til 4,9 vektprosent, basert på totalvekten av nevnte bæremiddel, av mikroniserte partikler av en fysiologisk akseptabel eksipient, og 0,1 til 0,4 vektprosent, basert på totalvekten av nevnte bæremiddel, av et salt av en fettsyre; og

10

(B) mikroniserte partikler av et antimuskarin-legemiddel, en langtidsvirkende β_2 -agonist (LABA) og eventuelt et inhalerbart kortikosteroid (ICS) som aktive bestanddeler, hvor nevnte fremgangsmåte omfatter:

15 (i) å blande alle av nevnte grovpartikler av en fysiologisk akseptabel eksipient, alle av nevnte salt av fettsyre, en første del av nevnte mikroniserte partikler av en fysiologisk akseptabel eksipient, alle av nevnte mikroniserte av nevnte langtidsvirkende β_2 -agonist, nevnte anti-muskarin-legemiddel, og eventuelt nevnte inhalerbare kortikosteroid i en beholder eller risteblander ved en

20 rotasjonshastighet som ikke er lavere enn 16 rpm. i en tid som ikke er mindre enn 60 minutter, for å oppnå en første blanding; og

(ii) å tilsette den gjenværende delen av nevnte mikroniserte partikler av en fysiologisk akseptabel eksipient til nevnte første blanding for å oppnå en andre blanding, og blande nevnte andre blanding ved en rotasjonshastighet som ikke er

25 lavere enn 16 rpm. i en tid på minst 120 minutter,

hvor

den langtidsvirkende β_2 -agonist er valgt fra gruppen bestående av formoterol, salmeterol, indacaterol, olodaterol og vilanterol;

det anti-muskarine medikament er valgt fra gruppen bestående av glykopyrroniumbromid eller klorid, tiotropiumbromid, umeclidiniumbromid og aklidiniumbromid;

5 det inhalerbare kortikosteroid er valgt fra gruppen bestående av beklometasondipropionat og det monohydrat-form, budesonid, flutikasonpropionat, flutikasonfuroat og mometasonfuroat.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, ytterligere omfattende: (iii) ytterligere å blande formuleringen oppnådd i (ii) for å danne en homogen fordeling av nevnte aktive bestanddeler.

10 3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor nevnte første del av nevnte mikroniserte partikler av en fysiologisk akseptabel eksipient er 40% til 60% basert på totalvekten av de mikroniserte partiklene av en fysiologisk akseptabel eksipient.

15 4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor det antimuskarine medikament er glykopyrroniumbromid, ICS er beklometasondipropionat, LABA er formoterolfumarat-dyhydrat.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor saltet av en fettsyre er valgt fra gruppen bestående av magnesiumstearat, natriumstearyl fumarat, natriumstearyllaktylat, natriumlaurylsulfat og magnesiumlaurylsulfat.

20 6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor saltet av fettsyren er magnesiumstearat.

7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor, i trinn i), blandingen utføres ved en rotasjonshastighet som ligger mellom 20 og 28 RPM over en tid som ligger mellom 60 og 120 minutter.

25 8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor, i trinn ii), blandingen utføres ved en rotasjonshastighet som ligger mellom 16 og 32 RPM over en tid som ligger mellom 120 og 180 minutter.

9. Pulverformulering for inhalering for anvendelse i en tørrpulverinhalator, hvor nevnte pulver omfatter:

(A) et bæremiddel omfattende:

(a) 80 til 95 vektprosent, basert på totalvekten av nevnte bæremiddel, av grovpartikler av en fysiologisk akseptabel eksipient med en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på minst 175 µm; og

5 (b) 19,6 til 4,9 vektprosent, basert på totalvekten av nevnte bæremiddel, av mikroniserte partikler av en fysiologisk akseptabel eksipient, og 0,1 til 0,4 vektprosent, basert på totalvekten av nevnte bæremiddel, av magnesiuimstearat; og

(B) mikroniserte partikler av glykopyrroniumbromid, beklometasondipropionat
10 og formoterolfumarat dehydrat, som aktive bestanddeler, hvor nevnte formulering kan bli oppnådd ved en fremgangsmåte omfattende:

(i) å blande alle av nevnte grovpartikler av en fysiologisk akseptabel eksipient, alle av nevnte salt av fettsyre, en første del av nevnte mikroniserte partikler av en fysiologisk akseptabel eksipient, alle av nevnte mikroniserte av
15 nevnte langtidsvirkende β₂-agonist, nevnte anti-muskarin-legemiddel, og eventuelt nevnte inhalerbare kortikosteroid i en beholder eller risteblander ved en rotasjonshastighet som ikke er lavere enn 16 rpm. i en tid som ikke er mindre enn 60 minutter, for å oppnå en første blanding; og

(ii) å tilsette den gjenværende delen av nevnte mikroniserte partikler av en
20 fysiologisk akseptabel eksipient til nevnte første blanding for å oppnå en andre blanding, og blande nevnte andre blanding ved en rotasjonshastighet som ikke er lavere enn 16 rpm. i en tid på minst 120 minutter,

hvorved den ekstrasfine partikkelfraksjon av hver aktive bestanddel ligger mellom 20 og 35%.

25 10. Pulverformulering ifølge krav 9, hvor nevnte fremgangsmåte ytterligere omfatter: (iii) videre å blande formuleringen oppnådd i (ii) for å danne en homogen fordeling av de aktive bestanddelene.

11. Pulverformulering ifølge krav 9 eller 10, hvor nevnte første del av nevnte mikroniserte partikler av en fysiologisk akseptabel eksipient er 40% til 60% basert

på den totale vekten av alle de nevnte mikroniserte partikler av en fysiologisk akseptabel eksipient.

12. Pulverformulering ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 11, hvorved den ekstrasfine partikkelfraksjonen av beklometasondipropionat og
5 formoterolfumaratdihydrat ligger mellom 20 og 35% og den ekstrasfine partikkelfraksjonen av glykopyrroniumbromid ligger mellom 20 og 30%.

13. Pulverformulering ifølge et hvilket som helst av kravene 9 eller 12, hvor den fysiologisk akseptable eksipienten er alfa-laktose monohydrat.

14. Pulverformulering ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 13, hvor
10 grovpartiklene har en massediameter som ligger mellom 210 og 360 μm .

15. Tørrpulverinhalatoranordning fylt med tørrpulverformuleringen ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 14.

16. Tørrpulverformulering ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 14 for
15 anvendelse for forebygging og/eller behandling av inflammatoriske og/eller obstruktive luftveissykdommer.

17. Tørrpulverformulering for anvendelse ifølge krav 16, hvor sykdommen er astma eller kronisk obstruktiv luftveissykdom (KOLS).