

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
**INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**
—
COURBEVOIE
—

①① N° de publication : **3 130 554**

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **21 13999**

⑤① Int Cl⁸ : **A 61 K 31/137 (2022.01)**, A 61 K 47/10, A 61 K 9/12,
A 61 K 47/24, A 61 P 11/06

⑫

BREVET D'INVENTION

B1

⑤④ Composition pharmaceutique comprenant du salbutamol.

②② Date de dépôt : 20.12.21.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public
de la demande : 23.06.23 Bulletin 23/25.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention : 18.10.24 Bulletin 24/42.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

○ Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : *APTAR FRANCE SAS Société par
Action simplifiée — FR.*

⑦② Inventeur(s) : *PEYRON Isabelle, ROSSI Irene et
SARRAILH Ségolène.*

⑦③ Titulaire(s) : *APTAR FRANCE SAS Société par
Action simplifiée.*

⑦④ Mandataire(s) : *BREVALEX.*

FR 3 130 554 - B1



Description

Titre de l'invention : Composition pharmaceutique comprenant du salbutamol

Domaine technique

- [0001] La présente invention se rapporte à une composition pharmaceutique qui est susceptible d'être utilisée dans le traitement de troubles respiratoires et qui comprend un principe actif à base d'un sel de salbutamol, en particulier du sulfate de salbutamol, et un gaz propulseur formé par du 1,1-difluoroéthane.
- [0002] L'invention se rapporte également à une cartouche comprenant cette composition pharmaceutique ainsi qu'à un aérosol-doseur muni d'une telle cartouche.
- [0003] L'invention se rapporte enfin aux utilisations de cette composition pharmaceutique et de cette cartouche dans un aérosol-doseur.

État de la technique antérieure

- [0004] Le salbutamol ainsi que ses dérivés sont des principes actifs connus comme broncho-dilatateurs dans le traitement de troubles respiratoires tels que l'asthme et les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO).
- [0005] Les compositions pharmaceutiques comprenant du salbutamol ou l'un de ses dérivés sont classiquement délivrées aux patients au moyen d'un aérosol-doseur (en anglais "metered dose inhaler" ou MDI).
- [0006] Un aérosol-doseur est un dispositif d'administration équipé d'une cartouche contenant la composition pharmaceutique, d'une valve doseuse permettant de distribuer une quantité contrôlée de composition pharmaceutique contenant le principe actif et d'un applicateur permettant d'exercer une pression sur la valve doseuse et muni d'un embout buccal.
- [0007] La composition pharmaceutique comprend un gaz propulseur dans lequel le principe actif est dissous, suspendu ou dispersé, et éventuellement un ou plusieurs autres composés qui peuvent être notamment choisis parmi des tensioactifs, des excipients polaires et des conservateurs.
- [0008] Le choix du gaz propulseur mis en œuvre dans les aérosols-doseurs à finalité pharmaceutique a évolué au cours des années.
- [0009] Compte tenu de leurs effets délétères sur la couche d'ozone, les chlorofluorocarbones (CFC), longtemps utilisés, ont été abandonnés au profit d'hydrofluoroalcanes (HFA) tel que le 1,1,1,2-tétrafluoroéthane (HFA-134a ou R-134a) et le 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA-227ea ou R-227ea) qui sont des composés ne présentant pas d'effet néfaste sur la couche d'ozone ni de toxicité humaine.
- [0010] Toutefois, ces hydrofluoroalcanes R-134a et R-227ea se caractérisant par un fort

potentiel de réchauffement global (PRG) avec un impact non négligeable sur l'effet de serre, des compositions pharmaceutiques comprenant du salbutamol, ou l'un de ses dérivés, et un gaz propulseur alternatif ont été proposées.

- [0011] Ainsi, les documents WO 2013/054137 A1, WO 2014/170689 A1 et WO 2013/054135 A1, respectivement référencés [1] à [3] dans la suite de la présente description, décrivent la mise en œuvre d'un hydrofluorocarbure (HFC) particulier, le 1,1-difluoroéthane (HFC-152a ou R-152a) dans des compositions pharmaceutiques comprenant du sulfate de salbutamol.
- [0012] Plus particulièrement, les compositions pharmaceutiques décrites dans les documents [1] et [2] comprennent du sulfate de salbutamol, du R-152a ainsi qu'un ou plusieurs tensioactifs dont le rôle est d'aider à la dispersion des particules de principe actif dans le gaz propulseur.
- [0013] Dans le document [1], ce tensioactif est l'acide oléique alors que, dans le document [2], ce tensioactif comprend au moins un composé autre que l'acide oléique.
- [0014] Bien qu'il ne s'agisse pas de variantes particulièrement privilégiées, les compositions pharmaceutiques décrites dans les documents [1] et [2] peuvent également comprendre un ou plusieurs excipients polaires, tels que l'éthanol, qui sont décrits comme ayant pour effet de solubiliser le tensioactif dans le propulseur et/ou d'inhiber le dépôt de particules de principe actif sur les surfaces de la cartouche.
- [0015] *A contrario*, les compositions pharmaceutiques décrites dans le document [3] ne comprennent pas de tensioactif au motif que les tensioactifs ne seraient pas souhaitables et qu'il y aurait un intérêt à former une suspension stable sans l'utilisation de tensioactif. Le document [3] précise que l'utilisation du gaz propulseur R-152a permet de préparer des compositions pharmaceutiques exemptes de tensioactifs et d'excipients polaires qui présentent cependant de bonnes performances pharmaceutiques lorsqu'elles sont délivrées à partir d'un dispositif d'administration de médicaments tel qu'un aérosol-doseur (MDI).
- [0016] Or, les Inventeurs ont constaté que des compositions pharmaceutiques constituées uniquement de sulfate de salbutamol et de R-152a ne permettaient pas d'obtenir les performances d'aérosolisation escomptées.
- [0017] C'est donc sur la base de ce constat et dans un souci constant d'amélioration des propriétés d'aérosolisation et, partant, des propriétés thérapeutiques conférées par les compositions pharmaceutiques destinées au traitement de troubles respiratoires qu'est basée la présente invention.

Exposé de l'invention

- [0018] Ce but ainsi que d'autres sont atteints, en premier lieu, par une composition pharmaceutique du type précité, c'est-à-dire qui comprend un principe actif à base de

salbutamol et de 1,1-difluoroéthane en tant que gaz propulseur.

[0019] Selon l'invention, la composition pharmaceutique est constituée des composés suivants :

- (a) un principe actif à base d'un sel de salbutamol pharmaceutiquement acceptable,
- (b) du 1,1-difluoroéthane (R-152a), et
- (c) de l'éthanol.

[0020] Les Inventeurs ont constaté que, de manière inattendue et surprenante, une composition pharmaceutique qui ne comprend qu'un sel de salbutamol, du R-152a et de l'éthanol permet d'atteindre des performances d'aérosolisation bien supérieures à celles d'une composition pharmaceutique ne comprenant qu'un sel de salbutamol et du R-152a telle que décrite dans le document [3].

[0021] Ce résultat est d'autant plus inattendu qu'il va à l'encontre des enseignements des documents [1] à [3] qui recommandent de limiter, voire d'éviter la mise en œuvre d'éthanol dans les compositions pharmaceutiques à base de sulfate de salbutamol et de R-152a. Ces documents rapportent notamment que l'éthanol peut provoquer une irritation inacceptable de la bouche et de la gorge, en particulier chez les jeunes patients, et/ou engendrer une pulvérisation grossière des compositions pharmaceutiques se caractérisant par des tailles de gouttelettes trop importantes pour permettre d'obtenir une pénétration acceptable dans les bronchioles profondes du poumon.

[0022] Dans une variante avantageuse de la composition pharmaceutique selon l'invention, le principe actif (a) est un sel de salbutamol.

[0023] Dans une variante préférée de l'invention, ce principe actif (a) est du sulfate de salbutamol.

[0024] Le principe actif (a) se présente avantageusement sous forme de particules dont la taille est adaptée à une délivrance par inhalation de la composition pharmaceutique dans laquelle il est contenu. De manière classique, le diamètre médian des particules de principe actif (a) est inférieur ou égal à 5 μm et, de préférence, compris entre 0,5 μm et 4 μm .

[0025] Dans une variante de la composition selon l'invention, la proportion massique de principe actif (a) est comprise entre 0,05 % et 0,5 % en masse par rapport à la masse totale de la composition pharmaceutique. Cette proportion massique est avantageusement comprise entre 0,1 % et 0,4 % en masse et, de préférence, comprise entre 0,2 % et 0,35 % en masse par rapport à la masse totale de la composition pharmaceutique.

[0026] Dans une variante de la composition selon l'invention, la proportion massique de 1,1-difluoroéthane (b) est comprise entre 89,5 % et 99,9 % en masse par rapport à la masse totale de la composition pharmaceutique.

[0027] Dans une autre variante, la proportion massique de 1,1-difluoroéthane (b) est

comprise entre 94,5 % et 99,9 % en masse par rapport à la masse totale de la composition pharmaceutique. Cette proportion massique est avantageusement comprise entre 96,6 % et 99,7 % en masse et, de préférence, comprise entre 97,65 % et 99,3 % en masse par rapport à la masse totale de la composition pharmaceutique.

- [0028] Dans une variante de la composition selon l'invention, la proportion massique d'éthanol (c) est comprise entre 0,05 % et 10 % en masse par rapport à la masse totale de la composition pharmaceutique.
- [0029] Dans une autre variante, la proportion massique d'éthanol (c) est comprise entre 0,05 % et 5 % en masse par rapport à la masse totale de la composition pharmaceutique.
- [0030] Les performances d'aérosolisation de la composition pharmaceutique selon l'invention peuvent être atteintes avec une proportion massique d'éthanol relativement faible, qui ne présente aucun danger pour la santé du patient, même jeune.
- [0031] La proportion massique d'éthanol peut avantageusement être comprise entre 0,2 % et 3 % en masse et, de préférence, comprise entre 0,5 % et 2 % en masse par rapport à la masse totale de la composition pharmaceutique.
- [0032] La présente invention se rapporte, en deuxième lieu, à une composition pharmaceutique pour une utilisation dans le traitement de patients souffrant ou susceptibles de souffrir de troubles respiratoires.
- [0033] Selon l'invention, cette composition pharmaceutique, qui est utilisée dans le traitement de troubles respiratoires, est telle que définie ci-dessus, c'est-à-dire qu'elle est constituée des composés suivants :
- [0034] (a) un principe actif à base d'un sel de salbutamol pharmaceutiquement acceptable, (b) du 1,1-difluoroéthane (R-152a), et (c) de l'éthanol.
- [0035] Les caractéristiques décrites précédemment en liaison avec la composition pharmaceutique et, notamment, les caractéristiques relatives au principe actif ainsi qu'aux proportions massiques des différents composés formant cette composition pharmaceutique, sont bien entendu applicables à la présente utilisation dans le traitement de troubles respiratoires.
- [0036] De tels troubles respiratoires peuvent être l'asthme ou encore les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO).
- [0037] Dans le cadre de la présente invention, les patients peuvent être traités par l'administration d'une quantité efficace d'un point de vue thérapeutique d'une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus.
- [0038] La présente invention se rapporte, en troisième lieu, à une cartouche comprenant une composition pharmaceutique ainsi qu'à un aérosol-doseur comprenant un telle cartouche.

[0039] Selon l'invention, cette composition pharmaceutique est telle que définie ci-dessus, c'est-à-dire qu'elle est constituée du principe actif (a), de R-152a comme gaz propulseur et d'éthanol, les caractéristiques relatives à ces composés pouvant être prises seules ou en combinaison.

[0040] La présente invention se rapporte, en quatrième lieu, à l'utilisation d'une composition pharmaceutique et/ou d'une cartouche telles que définies ci-dessus dans un aérosol-doseur (MDI), un tel dispositif étant classiquement utilisé pour délivrer des compositions pharmaceutiques comprenant un principe actif à base de salbutamol ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

[0041] D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront mieux à la lecture du complément de description qui suit, qui se rapporte à des exemples de compositions pharmaceutiques ainsi qu'à l'évaluation de leurs performances d'aérosolisation *in vitro*, l'une des compositions pharmaceutiques étant une composition pharmaceutique conforme à l'invention et notée C4, les trois autres étant des compositions pharmaceutiques comparatives conformes aux enseignements des documents [1] et [3] et notées C1 à C3.

Brève description de la figure

[0042] [Fig.1] représente les graphes illustrant la fraction déposée de particules de sulfate de salbutamol (exprimée en %) provenant de doses de compositions pharmaceutiques exemplifiées ci-après en fonction des étages de l'impacteur pharmaceutique NGI.

[0043] Exposé détaillé de modes de réalisation particuliers

[0044] Les aérosols qui ont fait l'objet des tests ont été fabriqués avec les mêmes lots de composés, de cartouches en aluminium et de valves doseuses.

[0045] Quatre compositions pharmaceutiques C1 à C4 ont été préparées à partir des quantités suivantes de sulfate de salbutamol (diamètre médian de l'ordre de 2 µm), d'acide oléique et d'éthanol mentionnées dans le tableau 1 ci-dessous.

[Table 1]

Composition	Sulfate de salbutamol (mg)	Acide oléique (mg)	Ethanol (mg)
C1	30,13 +/- 2,5 %	28,44 +/- 2,5 %	0
C2	30,13 +/- 2,5 %	34,13 +/- 2,5 %	0
C3	30,13 +/- 2,5 %	0	0
C4	30,13 +/- 2,5 %	0	113,75 +/- 2,5 %

[0046] Le cas échéant, l'acide oléique ou l'éthanol a tout d'abord été introduit dans quatre séries distinctes de cartouches suivi du sulfate de salbutamol.

[0047] Une valve doseuse a ensuite été sertie sur chacune des cartouches avec un

équipement adéquat, puis le gaz propulseur R-152a a été introduit via la valve doseuse pour atteindre une masse totale de composition pharmaceutique de 11375 mg.

- [0048] Les aérosols ainsi conditionnés ont alors été placés dans un bain à ultrasons afin de faciliter la dispersion des compositions pharmaceutiques C1 à C4, puis agités vigoureusement. Une quarantaine de 8 jours a été appliquée, les aérosols étant stockés en position dite inversée (valve vers le bas) pendant cette période.
- [0049] À l'issue de cette période de quarantaine, un test de mesure de distribution granulométrique aérodynamique (en anglais "aerodynamic particle size distribution" ou APSD) a été réalisé.
- [0050] Ce test, qui consiste à évaluer la taille aérodynamique des particules de principe actif sortant de la valve, a été réalisé au moyen d'un impacteur pharmaceutique à multi-étages permettant une modélisation approximative de l'arbre bronchique. Dans le cas présent, l'impacteur pharmaceutique utilisé a été le Next Generation Impactor (NGI) qui correspond à l'appareil E de la Pharmacopée Européenne.
- [0051] Plus particulièrement, les tests ont été réalisés à un débit de 30 L/min, en expulsant 5 doses de chacune des compositions C1 à C4 dans l'impacteur NGI.
- [0052] Le graphique de la [Fig.1] représente la fraction de sulfate de salbutamol déposée dans la gorge et sur chacun des étages de l'impacteur (noté St1 à MOC).
- [0053] Pour assurer une efficacité thérapeutique optimale, la fraction déposée sur les étages 3 à 5, notés St3 à St5, doit être maximisée.
- [0054] La [Fig.1] montre que la composition pharmaceutique C4 selon l'invention, qui comprend 1% en masse d'éthanol, permet effectivement d'optimiser cette efficacité thérapeutique puisque la fraction de sulfate de salbutamol déposée sur ces étages St3 à St5, et en particulier sur l'étage St5, est très nettement supérieure aux fractions de sulfate de salbutamol déposées sur ces mêmes étages à partir des compositions pharmaceutiques comparatives C1 à C3, ce phénomène étant plus marqué à partir de la composition pharmaceutique comparative C3. Par rapport aux données obtenues avec les compositions pharmaceutiques comparatives C1 et C2, on observe que la mise en œuvre de la composition pharmaceutique C4 conforme à l'invention permet un déplacement des particules fines de l'étage St3 vers l'étage St4 et surtout vers l'étage St5 qui sont inférieurs en taille de particules fines.
- [0055] Ce constat est d'autant plus surprenant que :
- d'une part, les compositions pharmaceutiques comparatives C1 et C2 comprennent respectivement des proportions massiques de 0,25 % en masse et 0,3 % en masse qui s'inscrivent dans l'intervalle préféré de 0,2 % en masse à 1,0 % en masse de tensioactif, en l'espèce l'acide oléique, enseigné par le document [1], et
 - d'autre part, la composition pharmaceutique comparative C3 ne comprenant ni tensioactif, ni éthanol, est décrite par le document [3] comme présentant de bonnes per-

formances pharmaceutiques.

[0056] Les performances thérapeutiques de la composition pharmaceutique conforme à l'invention sont, en outre, corroborées par les données de fractions de fines particules rapportées dans le tableau 2 ci-dessous, tableau dans lequel les quantités d'acide oléique ou d'éthanol présentes dans les compositions pharmaceutiques C1, C2 et C4 ont été rapportées en proportion massique (% en masse).

[Table 2]

Composition	Acide oléique (% en masse)	Ethanol (% en masse)	Fraction de fines particules(en %)
C1	0,25	0	15
C2	0,3	0	16
C3	0	0	13
C4	0	1,0	21

Bibliographie

- [0057] [1] WO 2013/054137 A1
 [0058] [2] WO 2014/170689 A1
 [0059] [3] WO 2013/054135 A1

Revendications

- [Revendication 1] Composition pharmaceutique constituée des composés suivants :
- (a) un principe actif à base d'un sel de salbutamol pharmaceutiquement acceptable,
 - (b) du 1,1-difluoroéthane (R-152a), et
 - (c) de l'éthanol.
- [Revendication 2] Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le principe actif (a) est un sel de salbutamol et est, de préférence, du sulfate de salbutamol.
- [Revendication 3] Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la proportion massique de principe actif (a) est comprise entre 0,05 % et 0,5 % en masse, avantageusement comprise entre 0,1 % et 0,4 % en masse et, de préférence, comprise entre 0,2 % et 0,35 % en masse par rapport à la masse totale de la composition pharmaceutique.
- [Revendication 4] Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle la proportion massique de 1,1-difluoroéthane (b) est comprise entre 89,5 % et 99,9 % en masse, notamment comprise entre 94,5 % et 99,9 % en masse, avantageusement comprise entre 96,6 % et 99,7 % en masse et, de préférence, comprise entre 97,65 % et 99,3 % en masse par rapport à la masse totale de la composition pharmaceutique.
- [Revendication 5] Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle la proportion massique d'éthanol (c) est comprise entre 0,05 % et 10 % en masse, notamment comprise entre 0,05 % et 5 % en masse, avantageusement comprise entre 0,2 % et 3 % en masse et, de préférence, comprise entre 0,5 % et 2 % en masse par rapport à la masse totale de la composition pharmaceutique.
- [Revendication 6] Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour une utilisation dans le traitement de troubles respiratoires, tels que l'asthme et les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO).
- [Revendication 7] Cartouche comprenant une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.
- [Revendication 8] Aérosol-doseur (MDI) muni d'une cartouche selon la revendication 7.
- [Revendication 9] Utilisation de la composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou de la cartouche selon la revendication 7 dans un aérosol-doseur (MDI).

[Fig. 1]

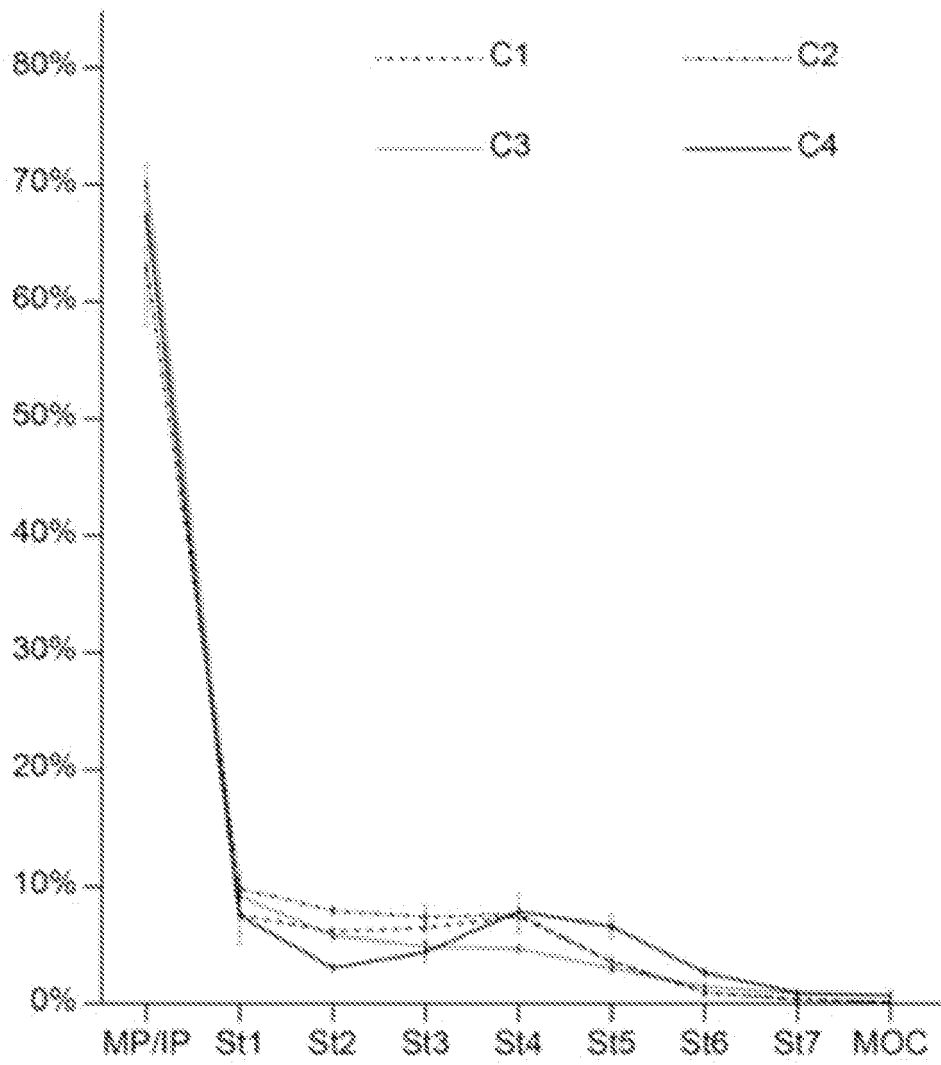


FIG. 1

RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

L'I.N.P.I. annexe à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention, au sens des articles L. 611-11 (nouveau) et L. 611-14 (activité inventive) du code de la propriété intellectuelle. Ce rapport porte sur les revendications du brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.

Le demandeur a maintenu les revendications.

Le demandeur a modifié les revendications.

Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.

Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.

Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITES DANS LE PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.

Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.

Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.

Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

**1. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN
CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION**

US 2021/244688 A1 (NOAKES TIMOTHY JAMES
[GB] ET AL) 12 août 2021 (2021-08-12)

US 2007/041911 A1 (SCHMIDT FRIEDRICH [DE]
ET AL) 22 février 2007 (2007-02-22)

**2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN
TECHNOLOGIQUE GENERAL**

NEANT

**3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND
DE LA VALIDITE DES PRIORITES**

NEANT