



## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 31315 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/167; A61P 11/06**
- (43) Date de publication : **01.04.2010**

- 
- (21) N° Dépôt : **32284**
- (22) Date de Dépôt : **15.10.2009**
- (30) Données de Priorité : **19.04.2007 EP 07007930.6**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2008/003012 16.04.2008**
- (71) Demandeur(s) : **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A, VIA PALERMO 26/A I-43100 PARMA (IT)**
- (72) Inventeur(s) : **CHIESI, Paolo ; RONDELLI, Ivano ; ACERBI, Daniela ; POLI, Gianluigi**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**

- 
- (54) Titre : **UTILISATION D'UNE COMPOSITION COMPRENANT DU FORMOTÉROL ET DU BECLOMETASONE DIPROPIONATE DE BÉCLOMÉTASONE POUR LA PRÉVENTION ET/OU LE TRAITEMENT D'UNE EXACERBATION DE L'ASTHME**
- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION PORTE SUR L'UTILISATION D'UNE COMPOSITION COMPRENANT UNE COMBINAISON FIXE A) DE FORMOTÉROL, D'UN SEL OU SOLVATE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE DE CELUI-CI OU D'UN SOLVATE D'UN TEL SEL; ET B) DE DIPROPIONATE DE BÉCLOMÉTASONE. LA COMPOSITION SERT À FABRIQUER UN MÉDICAMENT POUR PRÉVENIR ET/OU TRAITER UNE CRISE D'ASTHME, D'ASTHME INTERMITTENT ET/OU D'ÉPISODES D'ASTHME CHRONIQUE PENDANT LA THÉRAPIE D'ENTRETIEN DE L'ASTHME ; LA MÊME COMPOSITION POUR SERVIR À SOULAGER L'ASTHME SYMPTOMATIQUE, SI NÉCESSAIRE.

RESUME

UTILISATION D'UNE COMPOSITION COMPRENANT DU FORMOTEROL  
ET DU BECLOMETASONE DIPROPIONATE POUR LA PREVENTION ET /  
5 OU LE TRAITEMENT D'UNE EXACERBATION DE L'ASTHME.

La présente invention concerne l'utilisation d'une composition qui  
comprend une combinaison fixe de

- 10 a) formotérol, un sel acceptable en pharmacologie ou une solution ou  
une solution d'un tel sel; et  
b) du béclométasone dipropionate;

pour la fabrication d'un médicament destiné à la prévention et / ou au  
15 traitement d'une exacerbation de l'asthme, de l'asthme intermittent et / ou  
des épisodes de l'asthme chronique au cours d'une thérapie d'entretien de  
l'asthme avec la même composition visant à apporter un soulagement  
symptomatique, lorsque cela s'avère nécessaire.

0 1 AVR 2010

31315

UTILISATION D'UNE COMPOSITION COMPRENANT DU FORMOTEROL  
ET DU BECLOMETASONE DIPROPIONATE POUR LA PREVENTION  
ET / OU  
LE TRAITEMENT D'UNE EXACERBATION DE L'ASTHME.

DOMAINE DE L'INVENTION

La présente invention concerne l'utilisation d'une composition qui comprend une combinaison fixe de

- 5           a) formotérol, un sel acceptable en pharmacologie ou une solution dérivée ou une solution dérivée de ce sel; et
- b) du béclométasone dipropionate;

10           pour la fabrication d'un médicament destiné à la prévention et / ou le traitement d'une exacerbation de l'asthme, de l'asthme intermittent et / ou des épisodes d'asthme chronique au cours d'une thérapie d'entretien de l'asthme avec la même composition, visant à apporter un soulagement symptomatique, lorsque cela s'avère nécessaire.

15           D'autre part, cette invention concerne une méthode de prévention et / ou du traitement d'une exacerbation de l'asthme, de l'asthme intermittent et / ou des épisodes d'asthme chronique en administrant, par inhalation, une composition qui comprend des ingrédients actifs (a) et (b), telle que définie précédemment, au cours du traitement d'entretien de l'asthme et avec la même composition, afin

20           d'apporter un soulagement symptomatique, lorsque cela s'avère nécessaire.

## CONTEXTE DE L'INVENTION

L'asthme est une maladie qui se répand de plus en plus; elle est la plus  
5 fréquente des maladies de l'enfance. Elle peut être identifiée par des sifflements  
récurrents et intermittents de limitation du débit d'air. Malgré plusieurs avancées  
dans la compréhension de cette maladie, celle-ci n'a pas encore été totalement  
expliquée et ne bénéficie pas d'un traitement total. On considérait, auparavant,  
que la contraction des muscles souples des voies aériennes était la  
10 caractéristique principale de l'asthme. Il y a eu récemment un changement  
notable dans la manière dont l'asthme est traité, résultant du fait que la maladie  
est reconnue comme maladie inflammatoire chronique. L'inflammation non  
contrôlée des voies respiratoires est susceptible d'entraîner des lésions au  
niveau des muqueuses et des changements structurels irréversibles qui seront à  
15 l'origine du rétrécissement des voies respiratoires et d'une fibrose du tissu  
pulmonaire. Le traitement doit donc viser à contrôler les symptômes liés à  
l'obstruction des voies aériennes (par exemple, une respiration sifflante, une  
dyspnée) et fournir, dans le même temps, une base pour le traitement de  
l'inflammation sous-jacente.

20

Les symptômes d'asthme aigu peuvent être soulagés par la première  
génération des agonistes adrénergiques bêta-2, tels que le salbutamol, le  
fénotérol et le terbutalin (agonistes bêta-2 d'une durée d'action courte) ou  
ceux de la deuxième génération, tels le formotérol et le salmétérol (longue  
25 durée d'action de ces agonistes bêta-2) qui permettent de surmonter  
l'inconvénient de la courte durée d'action, en particulier chez les patients  
souffrant d'asthme nocturne.

Le traitement d'entretien est généralement fourni par les glucocorticoïdes anti-inflammatoires, tels les béclométasone dipropionate, budesonide, fluticasone propionate, mométasone furoate et la ciclésonide.

- 5 Une récente stratégie thérapeutique vise à la fois à contrôler les symptômes et réduire l'inflammation par la combinaison d'un agoniste bêta-2 à longue durée d'action et d'un glucocorticoïde.

10 Dans le traitement de l'asthme, l'inhalation est devenue la principale voie d'administration. Les systèmes de soulagement typiques qui concernent les médicaments inhalables sont les suivants: des inhalateurs-doseurs pressurisés, des inhalateurs à poudre sèche ou des nébuliseurs (à ultrasons, à jets, à vaporisation légère, etc.).

15 En tout cas, la pratique clinique classique exige d'administrer par deux fois, des inhalateurs combinés, parfois une fois par jour à une dose en rapport avec le degré de sévérité de l'asthme, comme thérapie d'entretien et d'utiliser des agonistes bêta-2 à durée d'action courte, tels que le salbutamol ou la terbutaline, lorsqu'il est nécessaire de soulager les symptômes  
20 apparents et les situations aiguës, telles les exacerbations de l'asthme.

Ces situations aiguës sont susceptibles d'augmenter la fréquence et la gravité avec une perte de contrôle de la maladie, ce qui nécessitera l'administration supplémentaire d'agonistes bêta-2 de courte durée d'action.

25

Un traitement par différents médicaments et des dispositifs appropriés est susceptible de conduire à une mauvaise observation du traitement par les patients avec une réelle possibilité d'un traitement incomplet et un impact

négatif sur la qualité de vie de ces patients.

En particulier, la disponibilité d'un seul inhalateur pour un traitement d'entretien et de sauvetage est susceptible d'aiguiller le patient vers une meilleure conformité à son traitement et à un contrôle de son asthme.

5

En ce sens, le WO 99/64014 propose l'utilisation d'une association de formotérol et de budésonide pour la prévention ou le traitement d'une affection aiguë d'asthme.

10

La présente invention propose une combinaison différente avec une efficacité accrue et un excellent profil d'innocuité.

#### RESUME DE L'INVENTION

15

La présente invention prévoit l'utilisation d'une composition adaptée pour la fabrication d'un médicament orienté vers la prévention et / ou le traitement des épisodes aigus de sauvetage, en tant que complément au traitement d'entretien de l'asthme.

20

La présente invention concerne, plus spécifiquement, l'utilisation d'une composition comprenant une combinaison fixe de :

a) formotérol, un sel acceptable en pharmacologie ou une solution dérivée ou une solution dérivée de ce sel ; et

25

b) du béclométasone dipropionate;

pour la fabrication d'un médicament pour utilisation dans le traitement d'une exacerbation de l'asthme, l'asthme intermittent et / ou des épisodes de

l'asthme chronique au cours de la thérapie d'entretien de l'asthme, avec la même composition pour le soulagement symptomatique, lorsque cela s'avère nécessaire.

5 Dans un autre mode de réalisation, la présente invention se rapporte à l'utilisation d'une composition comprenant une combinaison fixe de

- a) formotérol, un sel acceptable en pharmacologie ou une solution dérivée ou une solution dérivée de ce sel; et
- b) du béclométasone dipropionate;

10

pour la fabrication d'un médicament destiné à la prévention d'une exacerbation de l'asthme, l'asthme intermittent et / ou des épisodes de l'asthme chronique au cours de la thérapie d'entretien de l'asthme avec la même composition pour le soulagement symptomatique, lorsque cela s'avère

15 nécessaire.

L'utilisation de la composition actuelle, lorsqu'elle est indispensable, implique l'application d'une ou de plusieurs des conditions suivantes:

- 20 i) une exacerbation ou une affection aiguë de l'asthme est une crise d'asthme aiguë, lorsqu'un patient est susceptible de se voir exposé, sur une base irrégulière, à un agent de pollen, c'est-à-dire, à une infection virale, de l'air froid, de l'exercice, des parfums ou tout autre agent susceptible de déclencher une crise d'asthme ;
- 25 ii) un asthme intermittent, par exemple au cours d'exacerbations occasionnelles et brèves (moins de deux fois par semaine et quelques heures à jours), lorsqu'elles ne dépassent pas deux fois par mois.

- iii) Des épisodes, c'est à dire de courtes périodes de crises aiguës de bronchospasme d'asthme chronique.

## DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

5

Selon cette invention, une combinaison fixe de formotérol et de dipropionate de béclométasone peut être administrée en plus du traitement d'entretien de l'asthme chronique, sur une base régulière, afin de traiter une exacerbation aiguë ou une situation particulière de l'asthme, de l'asthme  
10 intermittent et / ou des épisodes d'asthme chroniques.

En outre, une association fixe de formotérol et de dipropionate de béclométasone peut être administrée en plus du traitement d'entretien de l'asthme chronique, sur une base régulière, afin de prévenir l'exacerbation  
15 aiguë ou une condition de l'asthme, de l'asthme intermittent et / ou des épisodes d'asthme chronique.

En fait, pendant notre évaluation de la tolérance aiguë de hautes doses cumulées d'une association de formotérol et de dipropionate de  
20 béclométasone, en comparaison avec le formotérol seul ou à un placebo, nous avons trouvé surprenant que le formotérol seul puisse provoquer une baisse significativement plus importante des taux sériques de potassium qu'une association fixe ou un placebo.

25 Par conséquent, la combinaison proposée, même lorsqu'elle est administrée à des doses largement supérieures à la dose recommandée en clinique, par exemple dans le cas d'un traitement de sauvetage de l'asthme, et en particulier en cas d'exacerbations au cours de la thérapie d'entretien de



l'asthme, cette combinaison est plus sûre que le formotérol seul, comme le montre l'exemple 3.

Au cours du traitement d'entretien de l'asthme par une administration régulière de la composition actuelle, à savoir deux fois par jour, en cas d'exacerbations, les symptômes peuvent être neutralisés par des doses supplémentaires de la même composition, permettant ainsi à la composante glucocorticostéroïde supplémentaire (dipropionate de béclométasone) de supprimer, le plus tôt possible, l'inflammation des voies aériennes et aux agonistes bêta-2 à action prolongée (le formotérol) de réduire immédiatement la constriction bronchique, en minimisant le risque d'un dosage trop fréquent dans des inhalateurs différents.

Selon cette invention, l'administration de l'association formotérol / dipropionate de béclométasone, lorsqu'elle est nécessaire, réduit la gravité des exacerbations et minimise la difficulté de prédire, *à priori*, le meilleur schéma posologique de glucocorticoïdes (à faible dose ou à dose élevée) et de l'agoniste bêta-2 à durée d'action courte ou longue devant être utilisé dans des inhalateurs séparés.

La composition de la présente invention comprend une association fixe de formotérol et le dipropionate de béclométasone.

Le formotérol, (+) N-[2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-((2 - (4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl) amino) éthyl) phényl] formamide, en particulier dans la présentation de son sel de fumarate, est un bronchodilatateur prescrit dans le traitement des maladies des voies respiratoires obstructives et inflammatoires. Le formotérol est disponible sous quatre formes stéréochimiques. La présente invention inclut les

stéréoisomères individuels et en particulier le (R, R)-énantiomère, ainsi que leurs mélanges et de préférence son mélange racémique.

Le formotérol peut être présent dans une composition en base libre ou  
5 sous forme de sel acceptable en pharmacologie. Les sels de formotérol acceptables en pharmacologie comprennent, par exemple, les sels d'acides inorganiques tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique et organiques, tels que les acides maléique, fumarique, tartrique, citrique, benzoïque, 4-méthoxybenzoïque, 2 - ou 4-  
10 hydroxybenzoïque, 4-chlorobenzoïque, p-toluène sulfonique, méthanesulfonique, ascorbique, salicylique, acétique, succinique, lactique, tricarballoylique, hydroxy-naphtalène-carboxylique, gluconique et les acides oléiques.

15 Le formotérol ou ses sels peuvent être présents dans la composition sous une forme cristalline particulière. Le sel préféré du formotérol est le fumarate de formotérol, en particulier sous sa forme de dihydrate.

Le béclométasone dipropionate, (1-bêta, 16-beta)-9-chloro-11, 17, 21  
20 trihydroxy-16-pregna méthyl-1, 4-diène-3, 20-dione-17, 21-dipropionate, est un anti-inflammatoire glucocorticostéroïde bien connu, utilisé par inhalation comme un composé anti-asthmatique.

Le ratio molaire du sel formotérol ou pharmaceutiquement acceptable  
25 au béclométasone dipropionate dans une combinaison fixe, calculé comme formotérol au dipropionate de béclométasone, est généralement de 1:1 à 1 : 500, de préférence de 1 : 1 à 1 : 100, de préférence de 1 : 1 à 1 : 60, mieux encore de 1 : 3 à 1 : 30, et plus probablement de 1 : 12 – 1 : 26, le ratio le

plus privilégié étant 1 : 12.8 ou 1 : 25.6.

Une dose quotidienne maximale recommandée de formotérol, associée au dipropionate de béclométasone, est de 24 microgrammes pour les adultes.

5

Une dose quotidienne maximale recommandée de béclométasone dipropionate, associée au formotérol, est de 400 microgrammes chez l'adulte.

10

Ces doses sont recommandées pour éviter l'exposition du patient aux niveaux élevés des composés actifs. Toutefois, il a été constaté, dans la présente invention, qu'il est possible pour le patient de gérer ce mélange, aussi souvent que nécessaire, pendant une courte période.

15

En particulier, la dose quotidienne de formotérol pour les adultes, y compris la thérapie d'entretien, peut atteindre 168 microgrammes, de préférence 100 microgrammes et mieux encore 84 microgrammes et plus encore avec une préférence pour 72 microgrammes.

20

La dose quotidienne de béclométasone dipropionate pour les adultes, y compris la thérapie d'entretien, peut être de 5600, de préférence 2800 microgrammes, mieux encore de 2400 microgrammes, encore mieux à 1400 et plus encore, en termes de préférence, à 1200 microgrammes.

25

La posologie dépendra du niveau de gravité de la maladie si elle est légère, modérée ou s'il s'agit d'un asthme grave, de l'âge du patient, son sexe, poids, etc.

Cette association peut être administrée par inhalation, voie orale ou par voie intra-nasale. La combinaison est administrée, de préférence, par un inhalateur de poudre sèche, un inhalateur-doseur sous pression, ou un  
5 nébuliseur.

Lorsque le produit issu de l'invention est formulé sous la forme d'une composition de poudre devant être administrée par un inhalateur de poudre sèche, par exemple un inhalateur simple ou multi-dose, tous les ingrédients  
10 actifs ont la forme de particules micronisées, celles-ci ayant, de préférence, une taille inférieure à 10 microns.

Cette composition peut comporter un ou plusieurs diluants ou supports appropriés tels que le lactose, le dextrane, le mannitol ou le glucose. Le  
15 lactose est utilisé de préférence mais on lui préférera le monohydrate de lactose-alpha. Les deux principes actifs de l'association de l'invention et le diluant / opérateur peuvent être produit sous une forme micronisée. Leur mélange peut éventuellement être soumis à un agglomérat et / ou sphéronisation.

20

Dans le cas contraire, un diluant grossier / opérateur peut être ajouté à la composition qui comprend les ingrédients actifs de l'association et éventuellement un diluant / opérateur, sous forme de particules micronisées, afin de constituer un mélange ordonné. Un tel mélange ordonné peut  
25 contenir éventuellement un additif pour promouvoir la libération de l'ingrédient actif.

Les additifs appropriés sont des substances aux propriétés anti-adhérentes, glissantes ou lubrifiantes. Le stéarate de magnésium est l'additif préféré.

5

Lorsque la combinaison de l'invention est formulée sous la forme d'un aérosol-doseur pressurisé, les ingrédients actifs peuvent se présenter à la fois sous forme micronisée en suspension ou, de préférence, les deux complètement sont dissous dans un mélange de liquide transporteur. Ou  
10 bien l'un des deux ingrédients actifs peut être mis en suspension et le second dissous entièrement dans le mélange liquide transporteur.

Les propulseurs qui peuvent être utilisés comprennent les chlorofluorocarbures (CFC), les hydrocarbures ou les hydrofluorocarbures  
15 (COF). Les propulseurs particulièrement préférés sont les HFA-134a (1,1,1,2-tétrafluoroéthane), HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane) ou leurs mélanges. Les mélanges d'ingrédients actifs propulseurs sont utilisés éventuellement en combinaison avec un ou plusieurs autres propulseurs et /  
ou un ou plusieurs additifs, tels que des co-solvants, par exemple l'éthanol,  
20 des agents tensioactifs et / ou un ou plusieurs lubrifiants, antioxydants, stabilisants et / ou des agents conservateurs, comme un acide chlorydrique 1M aqueux.

Lorsque la combinaison de l'invention est formulée sous la forme d'un  
25 aérosol-doseur sous pression, les formulations de solution seront particulièrement préférées là où les deux ingrédients actifs de la composition sont dissous dans le mélange de poudre propulsive. Le mélange propulseur comprend de préférence et / ou est constitué d'hydrocarbures fluorés, tels que les HFA-

134a, HFA 227 ou leurs mélanges, un co-solvant, comme l'éthanol et un acide minéral aqueux, tel que l'acide chlorhydrique 1M, comme agent de stabilisation.

Les formulations de solution HFA sont préférées (en tant qu'exemple  
5 parmi le choix suivant: 1, 2 et 4) et, sur l'action de l'inhalateur-doseur sous pression, lors de l'évaporation du mélange propulseur, envoient les particules des deux ingrédients actifs, d'une taille moyenne égale ou inférieure à 1,1 micromètre. Ces formulations sont également susvisées en annexe, en tant que formulations extrafines. Les formulations extrafines assurent, dans les zones  
10 pulmonaires, un dépôt complémentaire de particules de matières actives. Ce dépôt complémentaire produit des effets thérapeutiques et bronchodilatateurs renforcés dans un médicament sûr.

En fait, en raison d'une répartition optimisée des particules et une  
15 augmentation des dépôts dans les voies aériennes périphériques, la combinaison de la formulation en solution de la présente invention, permet une réduction de la dose de glucocorticoïde et une réduction conséquente de son exposition systémique à l'égard de l'inhalateur de poudre sèche budésonide-formotérol commercialisé, tel que décrit dans le WO 99/64014  
20 (exemples 3-4). En fait, selon les lignes directrice internationales du rapport de session du GINA (Global Initiative for Asthma / Initiative Globale Contre l'Asthme), actualisé en 2003, des doses quotidiennes de 400 microgrammes de dipropionate de béclométasone HFA (formulation d'une solution extrafine pressurisée) et de 800 microgrammes de formulation de poudre sèche  
25 budésonide, sont équivalentes.

Par conséquent, la disponibilité d'une formulation HFA en solution extrafine d'un produit issu de la présente invention est susceptible

d'améliorer encore plus le rapport bénéfique / risque par rapport à la formulation définie auparavant, en cas de multiples administrations de la combinaison, par exemple dans le traitement de secours de l'asthme et en particulier, dans les cas d'exacerbations au cours de la thérapie d'entretien

5 de l'asthme.

Lorsque la combinaison de l'invention est présentée sous forme de nébuliseur, les ingrédients actifs peuvent être à la fois sous une forme micronisée en suspension, dissoute ou l'un est dissout et l'autre est en

10 suspension pour donner une solution en suspension aqueuse nébulisante ou une suspension ou solution hydro-alcoolique, disponible soit comme dose unitaire ou en multi-dose avec ou sans un ajustement convenable du pH ou d'un ajustement de la tonicité et l'ajout facultatif d'un agent de stabilisation ou de protection.

15

D'autres caractéristiques spécifiques à l'invention seront traitées dans les descriptifs des modes de réalisation exemplaires, ci-dessous.

Dans les exemples suivants, la micronisation est effectuée d'une

20 manière conventionnelle de sorte que la gamme des tailles de particules de chacun des composants est adaptée à une administration par inhalation.

#### EXEMPLE 1

Une formulation de solution en aérosol-doseur pressurisé d'une

25 combinaison de fumarate de formotérol + béclométasone dipropionate contenait une dose de 6 microgrammes (0,010% p / p) fumarate de formotérol dihydraté en fonction du poids total de la formulation), une dose de béclométasone dipropionate de 100 microgrammes (0,172% p / w), 12% p

/ p d'éthanol en tant que co-solvant et d'acide chlorhydrique (1M) à 0,024% p / p comme agent stabilisant et d'un HFA 134a à 100% comme agent propulseur. La formulation a été conditionnée en boîtes aluminium à soupape de 50 microlitres.

5

### EXEMPLE 2

Une formulation de solution en aérosol-doseur pressurisé, combinant du fumarate de formotérol + du béclométasone dipropionate et contenant une dose de 6 microgrammes dihydratée de fumarate de formoterol (0,008% p / p en fonction du poids total de la formulation), d'une dose de 200 microgrammes (0,271% p / w) de béclométasone dipropionate, de 12% p/p d'éthanol comme co-solvant, d'acide chlorhydrique (1M) 0,019% p / p comme agent stabilisant et d'un HFA 134a à 100% comme agent propulseur. La formulation a été conditionnée en boîtes aluminium à soupape de 63 microlitres.

10  
15

### EXEMPLE 3

Une formulation par inhalateur à poudre sèche, combinant du fumarate de formotérol + du béclométasone dipropionate contenant une dose de 6 microgrammes (0,06% p / p en fonction du poids total de la formulation) micronisée fumarate de formotérol dihydraté, une dose de 100 microgrammes (1% w / w) de béclometasone dipropionate micronisée, une dose de 989 microgrammes d'un pré-mélange (9,89% p / p) constitué de lactose et de stéarate de magnésium micronisé 98 : 2 w / w) micronisés, d'une dose de 8904 microgrammes de monohydrate brut d'alpha-lactose ayant une taille de particule comprise entre 212 et 355 microns (89,04 % p / p).

20  
25



**EXEMPLE 4**

Une étude a été réalisée afin d'évaluer la tolérance des doses élevées cumulatives d'une combinaison fixe de / dipropionate de béclométasone ou de formotérol par rapport au placebo, lorsqu'il est administré chez des patients asthmatiques qui suivent un traitement régulier en association avec la dose quotidienne maximale recommandée (6 microgrammes de formoterol/100 microgrammes de béclométasone dipropionate, 2 absorptions: correspondant à une dose quotidienne totale de 24 microgrammes de formotérol et de 400 microgrammes de dipropionate de béclométasone).

L'étude a été une étude de comparaison clinique double anonyme portant sur dix prises d'une solution administrée par inhalateur-doseur pressurisé de la combinaison de l'exemple 1 (formotérol 6 microgrammes + dipropionate de béclométasone 100 microgrammes) ou de formotérol (6 microgrammes) ou d'un placebo au cours du traitement d'entretien de l'asthme avec une prise de 2 inhalations de l'association formotérol / béclométasone dipropionate de l'exemple 1.

20

Des doses cumulatives (10 inhalations) ont été administrées sur 3 jours différents en plus du maintien de la dose du matin (2 inhalations). Le critère principal était le potassium sérique, évalué sur une période de 12 heures après les doses cumulatives. En outre, les effets du traitement sur l'ECG (électrocardiogramme), l'intervalle QTc (intervalle QT corrigé du cycle électrique du cœur), la pression artérielle et la fréquence cardiaque ont été évaluées à intervalle régulier pendant une période de 12 heures après l'administration du traitement. La lactatémie et le glucose ont été déterminés

plus de 3 heures après le dosage.

Le formotérol seul a provoqué une baisse significativement plus importante du taux sérique de potassium que l'association fixe ou d'un placebo. Bien qu'aucune différence significative dans les paramètres de potassium sérique n'ait été observée entre l'association fixe et le placebo.

Le QTc, la lactatémie et les autres signes de valeur qui ont été observés au travers de cette association n'étaient pas statistiquement différents de ceux où était utilisé le seul formol.

En conclusion, l'administration de fortes doses cumulatives de l'association formotérol / dipropionate de béclométasone chez les patients asthmatiques sous traitement d'entretien, avec la même combinaison, ne réduit pas de manière significative leur taux de potassium sérique par rapport à l'effet du seul formotérol. Par conséquent, cette association, même lorsqu'elle est administrée à des doses largement supérieures à la dose recommandée en clinique, comme dans le cas du traitement de sauvetage de l'asthme, et en particulier en cas d'exacerbations au cours de la thérapie d'entretien de l'asthme, est plus sûre que le formotérol chez les patients asthmatiques.

REVENDEICATIONS

Je revendique : l'utilisation d'une composition comprenant une combinaison fixe de :

5

a) formotérol, un sel pharmaceutiquement acceptable en pharmacologie ou un dérivé ou un dérivé d'un tel sel;

et

b) du béclométasone dipropionate;

10

pour la fabrication d'un médicament destiné à la prévention et / ou le traitement d'une exacerbation de l'asthme, l'asthme intermittent et / ou des épisodes d'asthme chronique au cours de la thérapie d'entretien de l'asthme avec la même composition visant à procurer un soulagement symptomatique,

15

lorsque cela s'avère nécessaire.

2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle le rapport molaire de (a) à (b), calculé comme formotérol sur le béclométasone dipropionate, est de 1:1 à 1:500.

20

3. Utilisation selon la revendication 2, dans laquelle le rapport molaire de (a) à (b), calculé comme formotérol sur le béclométasone dipropionate, est de 1:1 à 1:100.

25

4. Utilisation selon la revendication 3, dans laquelle le rapport molaire de (a) à (b), calculé comme formotérol sur le dipropionate de béclométasone, est de 1:3 à 1:30.

5. Utilisation selon la revendication 4, dans laquelle le rapport molaire de (a) à (b), calculé comme formotérol sur le dipropionate de béclométhasone, est 1:12.8.
- 5 6. Utilisation selon la revendication 4, dans laquelle le rapport molaire de (a) à (b), calculé comme formotérol sur le dipropionate de béclométhasone, est 1:25.6.
7. Utilisation selon l'une des revendications quelconques de 1 à 6, dans  
10 lequel le principe actif première est le fumarate de formotérol dihydraté.
8. Utilisation selon l'une des revendications quelconques de 1 à 6 dans lequel le premier ingrédient actif est le sel de formotérol R, R-énantiomère , acceptable en pharmacologie ou un dérivé ou un dérivé d'un tel sel.
- 15 9. Utilisation selon la revendication précédente dans laquelle la dose quotidienne de formotérol pour les adultes, y compris la thérapie d'entretien, peut être aussi à hauteur de 168 microgrammes, de préférence 100 microgrammes et mieux encore de 84 microgrammes et plus encore de 72  
20 microgrammes.
10. Utilisation selon la revendication précédente dans laquelle la dose quotidienne de béclométhasone dipropionate pour les adultes, y compris la thérapie d'entretien, peut être aussi élevée que 5600, de préférence 2800  
25 microgrammes, mieux encore de 2400 microgrammes, encore mieux à 1400 et plus encore à 1200 microgrammes.
11. Utilisation selon l'une des revendications quelconques, dans lesquelles la

composition est administrée par inhalation, voie orale ou par voie intranasale.

12. Utilisation selon la revendication 11, dans laquelle l'association est  
5 administrée par un inhalateur de poudre sèche, un inhalateur-doseur sous pression, ou un nébuliseur.

13. Utilisation selon la revendication 12, dans laquelle la combinaison est  
formulée sous forme d'une composition de poudre sèche et peut comporter  
10 un ou plusieurs diluants ou supports appropriés tels que le lactose, le dextrane, le mannitol ou le glucose et de préférence un alpha-monohydrate de lactose.

14. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée à la fois par les  
15 principes actifs (a) et (b) de la combinaison et le solvant / transporteur pouvant être présentés sous forme micronisée.

15. Utilisation selon la revendication 14, dans laquelle un diluant grossier /  
propulseur peut être ajouté à la composition pour former un mélange  
20 ordonné.

16. Utilisation selon la revendication 15, caractérisée en ce qu'un tel  
mélange ordonné peut contenir un additif pour promouvoir la libération des  
ingrédients actifs sélectionnés à partir de substances aux propriétés anti-  
25 adhérentes, glissantes ou d'un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.

17. Utilisation selon la revendication 12, dans laquelle la combinaison est  
formulée sous forme d'un aérosol-doseur sous pression dans lequel les deux

ingrédients actifs (a) et (b) sont présents sous forme micronisée en suspension dans un mélange liquide propulseur.

18. Utilisation selon la revendication 12, dans laquelle la combinaison est formulée sous la forme d'un aérosol-doseur sous pression et dans lequel l'un des deux ingrédients actifs est en suspension et l'autre est entièrement dissous dans un mélange liquide propulseur.

19. Utilisation selon la revendication 12, dans laquelle la combinaison est formulée sous la forme d'un aérosol-doseur pressurisé dans lequel les deux ingrédients actifs (a) et (b) sont complètement dissous dans un mélange liquide propulseur.

20. Utilisation selon la revendication 19, dans laquelle le mélange à liquide propulseur comprend un HFA-134a (1,1,1,2-tétrafluoroéthane), HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3 heptafluoropropane) ou leurs mélanges, éventuellement en combinaison avec un ou plusieurs co-solvants, agent de surface, lubrifiant, anti-oxydant, agent de stabilisation et / ou de protection.

21. Utilisation selon la revendication 20, dans laquelle le mélange liquide propulseur comprend un HFA-134a (1,1,1,2-tétrafluoroéthane), de l'éthanol en tant que co-solvant et un acide minéral aqueux comme agent stabilisant.

22. Utilisation selon la revendication 21, dans laquelle l'acide minéral aqueux est de 1M d'acide chlorhydrique.

23. Utilisation selon l'une des revendications quelconques de 19 à 22 qui, sur l'action de l'inhalateur-doseur sous pression, lors de l'évaporation du

mélange propulseur, propulsent les particules des deux principes actifs, dont la taille moyenne est égale ou inférieure à 1,1 micromètre.

24. Utilisation selon la revendication 12, dans laquelle la combinaison est  
5 formulée sous forme d'un nébuliseur, comme dose unitaire ou en multi-dose.

25. Utilisation selon la revendication 24, dans laquelle les deux ingrédients  
actifs (a) et (b), en forme micronisée sont en suspension pour donner une  
suspension aqueuse en nébulisation ou hydro-alcoolique avec ou sans  
10 ajustement d'un pH approprié ou de la tonicité et l'ajout facultatif d'un agent  
de stabilisation et / ou de protection.

26. Utilisation selon la revendication 25, dans laquelle les deux ingrédients  
15 actifs (a) et (b) sont dissous pour donner une solution aqueuse ou par  
nébulisation hydro-alcoolique avec ou sans ajustement de pH convenable ou  
la tonicité et l'ajout facultatif d'un agent de stabilisation et / ou de protection.

27. Utilisation selon la revendication 24, où l'un des deux ingrédients actifs  
20 est en suspension et l'autre est complètement dissout, donnant ainsi une  
suspension aqueuse en nébulisation ou hydro-alcoolique avec ou sans  
ajustement d'un pH approprié ou de la tonicité et l'ajout facultatif d'un agent  
de stabilisation et / ou de protection.