

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 45984 B1**
- (43) Date de publication : **30.11.2023**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/167; A61K 31/40;
A61K 31/573; A61P 43/00;
A61K 47/10; A61K 9/00;
A61P 11/00; A61K 47/02**

-
- (21) N° Dépôt :
45984
- (22) Date de Dépôt :
17.08.2017
- (30) Données de Priorité :
17.08.2016 EP 16184608
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2017/070850 17.08.2017
- (71) Demandeur(s) :
Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A 43122 Parma (IT)
- (72) Inventeur(s) :
SCURI, Mario ; COLI, Pierfrancesco ; DELMONTE, Giuseppe
- (74) Mandataire :
TOUNINA CONSULTING
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 17758473.7

-
- (54) Titre : **POLYTHERAPIE POUR LA COPD**
- (57) Abrégé : Des formulations d'aérosol comprenant du bromure de glycopyrronium, du formotérol ou un sel de celui-ci, et du dipropionate de béclométhasone sont utiles pour la prévention ou le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive modérée/sévère.

REVENDEICATIONS

1. Formulation pharmaceutique en aérosol pour inhalation, comprenant une association fixe de :

- 5 (a) bromure de glycopyrronium ;
(b) formotérol ou un sel solvate correspondant ; et
(c) dipropionate de béclométasone,

le tout complètement dissous dans un propulseur hydrofluoroalcane (HFA) et un cosolvant, la formulation comprenant également un acide inorganique comme agent stabilisant ;

10 destinée à réduire le taux d'exacerbation modérée/sévère de la BPCO dans un sous-groupe de patients atteints de BPCO ayant plus d'une exacerbation au cours de l'année de traitement précédente ;

le taux d'exacerbation modérée/sévère de la BPCO chez les patients étant réduit de plus de 20 % par rapport à une thérapie par inhalation comparative comprenant une triple association ouverte extemporanée d'un seul LAMA et d'une association à dose fixe d'un LABA + ICS.

2. Formulation pharmaceutique en aérosol pour inhalation destinée à être utilisée selon la revendication 1, dans laquelle, dans la thérapie par inhalation comparative, le seul LAMA est le bromure de tiotropium.

20 3. Formulation pharmaceutique en aérosol pour inhalation destinée à être utilisée selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle, dans la thérapie par inhalation comparative, le LABA est le fumarate de formotérol et l'ICS est le dipropionate de béclométasone.

25 4. Formulation pharmaceutique en aérosol pour inhalation destinée à être utilisée selon la revendication 2 ou 3, dans laquelle, dans la thérapie par inhalation comparative, (i) le seul LAMA est de la poudre sèche de bromure de tiotropium pour inhalation (Spiriva Handihaler DPI) et (ii) le LABA + ICS est le fumarate de formotérol + dipropionate de béclométasone dissous dans un propulseur hydrofluoroalcane (HFA) et un cosolvant, comprenant en outre un acide inorganique
30 comme agent stabilisant (Foster pMDI).

5. Formulation pharmaceutique en aérosol pour inhalation destinée à être utilisée selon la revendication 4, la composition pharmaceutique inhalée consistant en une association fixe de dipropionate de béclométasone (BDP) 100 µg par actionnement, de fumarate de formotérol (FF) dihydraté 6 µg par actionnement et de bromure de glycopyrronium (GB) 12,5 µg par actionnement
35 complètement dissous dans du HFA 134a 87,82 % p/p, d'éthanol anhydre 12 % p/p et de HCl 1M 13,44 µg par actionnement, administrée en deux actionnements deux fois par jour (bid), et la thérapie par inhalation comparative consistant en une association triple ouverte extemporanée

de poudre sèche de bromure de tiotropium pour inhalation 18 µg par actionnement une fois par jour (Spiriva Handihaler DPI) et d'une association à dose fixe de FF dihydraté 6 µg par actionnement + BDP dissous dans du HFA 134a, d'éthanol anhydre et d'une quantité stabilisante de HCl 1M (Foster 100/6 pMDI) administrée en deux actionnements deux fois par jour.

5

6. Formulation pharmaceutique en aérosol pour inhalation destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle le sous-groupe de patients présentant plus d'une exacerbation au cours de l'année de traitement précédente recevait, jusqu'à deux mois avant la sélection, une double thérapie par inhalation avec ICS + LABA ou ICS + LAMA ou LABA + LAMA ou une thérapie par inhalation unique avec un LAMA.

10

7. Formulation pharmaceutique en aérosol pour inhalation destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle le sous-groupe de patients présentant plus d'une exacerbation au cours de l'année de traitement précédente, recevait, jusqu'à deux mois avant la sélection, une double thérapie par inhalation comprenant :

15

- une association fixe de BDP + FORMOTÉROL ; BUDÉSONIDE + FORMOTÉROL ou FLUTICASONE + SALMÉTÉROL ou

- une association libre (ouverte) de BDP, BUDÉSONIDE, CICLÉSONIDE ou FLUTICASONE plus FORMOTÉROL, INDACATÉROL ou SALMÉTÉROL

20

ou de

BDP, BUDÉSONIDE, CICLÉSONIDE ou FLUTICASONE plus BROMURE DE GLYCOPYRRONIUM ou TROTROPIUM

ou de

FORMOTÉROL, INDACATÉROL ou SALMÉTÉROL plus BROMURE DE GLYCOPYRRONIUM ou TROTROPIUM ou

25

- un seul LAMA choisi parmi le BROMURE DE GLYCOPYRRONIUM ou le TROTROPIUM.

8. Formulation pharmaceutique en aérosol pour inhalation destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle le taux d'exacerbation modérée/sévère de la BPCO chez les patients est réduit d'environ 29 %.

30

9. Formulation pharmaceutique en aérosol pour inhalation destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications précédentes, la formulation permettant de fournir, lors de l'actionnement, une fraction supérieure ou égale à 30 % de particules émises d'un diamètre inférieur ou égal à 1,1 micron tel que défini par le contenu des étages S6-AF d'un impacteur à cascade Andersen, par rapport à la dose totale de particules fines collectées dans les étages S3-AF de l'impacteur.

35