

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION BELGE

(41) Date de publication : 14/01/2025

(21) Numéro de demande : BE2023/5467

(22) Date de dépôt : 07/06/2023

(62) Divisée de la demande de base :

(62) Date de dépôt demande de base :

(51) Classification internationale : A61K 9/00, A61K 47/40, A61K 47/50, A61K 31/724, A61K 31/573

(30) Données de priorité :

(71) Demandeur(s) :

AQUILON PHARMACEUTICALS
SA
4600, VISE
Belgique

(72) Inventeur(s) :

MAES Paul
4600 VISE
Belgique

BIGAZZI William
4600 VISE
Belgique

ROCKS Natacha
4600 VISE
Belgique

BILSTEIN Andreas
4600 VISE
Belgique

**(54) COMPOSITIONS SANS CONSERVATEUR COMPRENANT UN COMPLEXE DE
CORTICOSTÉROÏDE ET D'HPBCD POUR LE TRAITEMENT OU LA PRÉVENTION D'UNE
MALADIE INFLAMMATOIRE PAR ADMINISTRATION NASALE**

(57) Compositions sans conservateur comprenant un complexe de corticostéroïde et de HPBCD pour le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire par administration nasale.

COMPOSITIONS SANS CONSERVATEUR COMPRENANT UN COMPLEXE DE CORTICOSTÉROÏDE ET D'HPBCD POUR LE TRAITEMENT OU LA PRÉVENTION D'UNE MALADIE INFLAMMATOIRE PAR ADMINISTRATION NASALE

5 DOMAINE DE L'INVENTION

La présente invention concerne une composition liquide comprenant un complexe d'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine (HPBCD) ou de ses dérivés et un corticostéroïde à utiliser comme spray nasal dans le traitement ou la prévention des maladies inflammatoires.

- 10 Ces dernières années, le nombre de maladies respiratoires a considérablement augmenté sous l'effet de multiples facteurs.

CONTEXTE

- 15 Le document EP1799231 de l'Université de Liège propose l'administration directe de cyclodextrines pour le traitement des maladies inflammatoires bronchiques, de préférence l'asthme et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Cependant, l'utilisation de sprays nasaux sans conservateur comprenant de l'HPBCD et un corticostéroïde n'est pas divulguée.

- 20 Les documents US2006120967 et US2006045850 de QPHARMA divulguent des formulations nasales de cyclodextrines comprenant des conservateurs. Cependant, l'utilisation de sprays nasaux sans conservateurs comprenant du HPBCD et un corticostéroïde n'est pas divulguée.

- 25 La demande de brevet international WO2021048322A1 déposée par Aquilon Pharmaceuticals divulgue des microparticules sphériques destinées au traitement et à la prévention des maladies respiratoires, comprenant un ou plusieurs supports, de préférence de l'HPBCD, et un ou plusieurs principes pharmaceutiques actifs, de préférence du budésonide. Toutefois, l'utilisation de sprays nasaux sans conservateur comprenant de l'HPBCD et un corticostéroïde n'est pas divulguée.

- 30 BE1029585 à Aquilon Pharmaceuticals divulgue une composition inhalable comprenant un complexe de HPBCD et de budésonide ou de ciclésonide pour une utilisation dans la

prévention topique ou le traitement topique des maladies respiratoires virales. Toutefois, l'utilisation de sprays nasaux sans conservateur comprenant de l'HPBCD et un corticostéroïde n'est pas divulguée.

5 EP3151836 de l'Université de Liège et de Paul Maes divulgue l'utilisation de l'HPBCD en conjonction avec le budésonide corticostéroïde pour le traitement et la prévention des maladies inflammatoires bronchiques, de préférence pour les maladies pulmonaires obstructives chroniques, telles que la bronchite chronique, la bronchiolite obstructive, l'emphysème, la fibrose pulmonaire, la fibrose kystique et, de préférence, pour la maladie
10 pulmonaire obstructive chronique induite par le tabagisme et la maladie de la fibrose kystique. Toutefois, l'utilisation de sprays nasaux sans conservateur comprenant du HPBCD et un corticostéroïde n'est pas divulguée.

Le document EP1894559 de Pari divulgue plusieurs corticostéroïdes solubilisés dans des cyclodextrines pour le traitement d'une longue liste de maladies humaines, dont la sinusite virale. EP1894559 enseigne que l'administration nasale nécessite un conservateur pour
15 assurer sa stérilité après le retrait d'une dose. Par conséquent, l'utilisation de sprays nasaux sans conservateur comprenant du HPBCD et un corticostéroïde n'est pas divulguée.

WO2021001349 à Aquilon Pharmaceuticals divulgue une composition liquide comprenant une ou plusieurs cyclodextrines ou des dérivés pharmaceutiquement acceptables de
20 celles-ci pour une utilisation dans la prévention ou le traitement des inflammations nasales, le traitement ou la prévention des inflammations nasales étant un traitement topique. La cyclodextrine préférée est l'HPBCD. Toutefois, l'utilisation de sprays nasaux sans conservateur comprenant de l'HPBCD et un corticostéroïde n'est pas divulguée.

Le document EP0423240B1 de l'Université de Pennsylvanie divulgue l'utilisation d'une
25 bêta-cyclodextrine comme agent bloquant pour la préparation d'un médicament destiné à inhiber l'infection des cellules par un virus. Toutefois, l'utilisation de sprays nasaux sans conservateur comprenant du HPBCD et un corticostéroïde n'est pas divulguée.

WO2019067145 d'ASDERA LLC divulgue des compositions et des méthodes à base de cyclodextrine qui peuvent être utiles dans le traitement et/ou la prévention des maladies
30 respiratoires, y compris, mais sans s'y limiter, la protection contre les infections virales ou bactériennes. Cependant, l'utilisation de sprays nasaux sans conservateur comprenant du HPBCD et un corticostéroïde n'est pas divulguée.

Il existe toujours un besoin pour un traitement efficace des inflammations nasales qui ait une durée de conservation suffisante sans nécessiter de conservateurs.

BRÈVE DESCRIPTION DE L'INVENTION

Les inventeurs ont découvert de manière surprenante que l'utilisation de l'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine (HPBCD) améliore la durée de conservation et la stabilité des sprays nasaux sans conservateur contenant des corticostéroïdes. Les inventeurs ont notamment découvert qu'une solution d'HPBCD comprenant un corticostéroïde peut être filtrée de manière aseptique pour obtenir un produit stérile. Un tel produit stérile peut être stocké pendant une longue période sans conservateur.

En conséquence, un premier aspect de l'invention est une composition liquide destinée à être utilisée comme spray nasal dans le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire,

- La composition liquide comprend un complexe de corticostéroïde et d'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine (HPBCD) ; et

La composition liquide est exempte de conservateurs.

Dans un autre aspect,

- dans lequel aucun autre principe pharmaceutique actif n'est présent dans des quantités thérapeutiquement efficaces pour lesquelles l'HPBCD est utilisé pour délivrer un principe pharmaceutique actif à d'autres parties du corps que le système respiratoire ou l'épithélium bronchique ;
- dans lequel aucun autre principe pharmaceutique actif n'est présent en quantités thérapeutiquement efficaces et pour lequel l'HPBCD est utilisé pour augmenter la solubilité de l'autre principe pharmaceutique actif dans l'eau ;
- dans lequel aucun conservateur n'est présent, dans lequel le conservateur est choisi dans le groupe constitué par le chlorure de benzalkonium, l'alcool phényléthylique, l'alcool benzylique, le benzoate de sodium, le chlorbutanol, le phénoxyéthanol, le cétrimide et le sel sodique de l'acide 2-(éthylmercuriomercapto)benzoïque, bisulfite de sodium, bisulfate de sodium, thiosulfate de sodium, thimérosal, acétate de phénylmercure, nitrate de phénylmercure, méthylparabène, alcool polyvinylique et alcool phényléthylique, acide hyaluronique, acide benzoïque, sorbate de potassium et huiles essentielles provenant de préférence d'extraits de fruits ;

- dans lequel aucune cyclodextrine supplémentaire n'est présente, la cyclodextrine supplémentaire étant une alpha ou une gamma-cyclodextrine ; et/ou
- dans lequel aucun autre agent épaississant, émulsifiant ou stabilisateur n'est présent, de préférence sans gomme xanthane.

5 Dans un autre aspect, la composition comprend de l'acide citrique et/ou du citrate de natrium comme tampon de pH.

Selon un autre aspect, la composition a un pH compris entre 2 et 8, de préférence entre 3,5 et 6,5 et encore plus préféablement entre 4,0 et 5,5.

10 Selon un autre aspect, la viscosité de la composition liquide est comprise entre 0,01 mPa.s et 10 mPa.s, de préférence entre 0,5 mPa.s et 5 mPa.s et de préférence encore entre 0,8 mPa.s et 3 mPa.s à 20 °C, telle que mesurée selon l'USP.

Dans un autre aspect, le corticostéroïde est choisi dans le groupe constitué par le ciclésonide, le furoate de mométasone, le dipropionate de béclo méthasone, le budésonide et le propionate de fluticasone.

15 Dans un autre aspect, la composition liquide comprend de l'HPBCD en une quantité allant de 1 mg/ml à 100 mg/ml, de préférence d'environ 5 mg/ml à environ 80 mg/ml, de préférence encore de 10 mg/ml à environ 80 mg/ml.

Dans un autre mode de réalisation, la composition liquide comprend de l'HPBCD dans une quantité comprise entre 8,00 mg/ml et 60 mg/ml.

20 Dans un autre aspect, la composition liquide comprend le corticostéroïde en une quantité allant de 0,20 mg/ml à 1 mg/ml, de préférence de 0,020 mg/ml à 0,70 mg/ml, de préférence d'environ 0,05 mg/ml à environ 0,5 mg/ml et plus préférentiellement d'environ 0,1 mg/ml à 0,25 mg/ml.

25 Dans un autre aspect, la composition liquide comprend le corticostéroïde en une quantité allant de 0,005 mg/ml à 1 mg/ml, de préférence de 0,01 mg/ml à 0,09 mg/ml et plus préférentiellement de 0,02 mg/ml à 0,07 mg/ml.

Dans un autre aspect, l'HPBCD est administré en une quantité allant de 0,1 mg à 105 mg par jour, ou de 0,1 mg à 30 mg par jour, de préférence en une quantité allant de 0,5 mg à 20 mg par jour, de préférence encore en une quantité allant de 1 mg à 10 mg par jour.

30 Dans un autre aspect, l'HPBCD est administré en une quantité allant de 0,1 mg à 105 mg par jour, de préférence de 5 mg à 80 mg par jour, de préférence de 10 mg à 50 mg/jour.

Dans un autre aspect, l'HPBCD est administré en une quantité allant de 10 mg à 50 mg par jour.

5 Dans un autre aspect, le corticostéroïde est administré en une quantité allant de 0,020 mg à 1 mg par jour, ou de 0,020 mg à 0,700 mg par jour, de préférence en une quantité allant de 0,05 mg à 0,5 mg par jour, de préférence encore en une quantité allant de 0,05 mg à 0,40 mg par jour, de préférence encore en une quantité allant de 0,07 mg à 0,30 mg par jour.

Dans un autre aspect, le corticostéroïde est administré en une quantité allant de 0,07 mg/jour à 0,4 mg/jour.

10 Dans un autre aspect, le corticostéroïde est administré en une quantité allant de 50 µg/100µl par dose.

Dans un autre aspect, le corticostéroïde est administré en une quantité allant de 400 µg/800 µl par jour.

15 Dans un autre aspect, la composition liquide est administrée par inhalation à des enfants âgés de 2 à 6 ans, dans laquelle l'HPBCD est administré 0,05 mg à 50 mg par jour, ou de 0,05 mg à 0,20 mg par jour, et dans laquelle le corticostéroïde, de préférence le budésonide ou le cyclésonide, est administré par inhalation en une quantité allant de 0,15 mg à 0,50 mg par jour, ou de 0,15 mg à 0,20 mg par jour.

20 Dans un autre aspect, la composition liquide est administrée par inhalation à des enfants âgés de 6 à 14 ans, dans laquelle l'HPBCD est administré en une quantité allant de 0,1 mg à 50 mg par jour, ou de 0,1 mg à 20 mg par jour, et dans laquelle le corticostéroïde est administré par inhalation en une quantité allant de 0,25 mg à 1 mg par jour, ou de 0,25 mg à 0,5 mg par jour.

25 Un autre aspect est un dispositif de spray nasal, comprenant la composition liquide pour une utilisation en tant que spray nasal dans le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire,

- La composition liquide comprend un complexe de corticostéroïde et d'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine (HPBCD) ; et
- La composition liquide est exempte de conservateurs.

30 Un autre aspect est un dispositif de spray nasal pour délivrer la composition liquide à utiliser comme spray nasal dans le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire.

- La composition liquide comprend un complexe de corticostéroïde et d'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine (HPBCD) ; et
- La composition liquide est exempte de conservateurs.

5 Un autre aspect est une méthode de prévention ou de traitement topique d'une maladie inflammatoire nasale, dans laquelle une composition comprenant un complexe d'HPBCD ou un dérivé pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et un corticostéroïde est administrée dans une quantité thérapeutiquement efficace sans effets secondaires limitant le traitement à un sujet qui en a besoin, dans laquelle la composition liquide est exempte de conservateur.

10 Un autre aspect est une méthode de soins nasaux qui comprend la pulvérisation intranasale d'une composition liquide à un sujet qui en a besoin :

- La composition liquide comprend un complexe de corticostéroïde et d'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine (HPBCD) ; et
- La composition liquide est exempte de conservateurs.

15 DESCRIPTION DÉTAILLÉE DE L'INVENTION

Composition liquide sans conservateur pour utilisation comme spray nasal

La présente invention concerne une composition liquide destinée à être utilisée comme spray nasal dans le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire,

- 20 ▪ La composition liquide comprend un complexe de corticostéroïde et d'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine (HPBCD) ; et
- La composition liquide est exempte de conservateurs.

Traitement

Les termes "traitement" ou "traiter" décrivent tout traitement d'une maladie virale respiratoire, par exemple par inhalation d'un aérosol ou d'une poudre micronisée, en vue
25 de réduire les symptômes ou les causes de la maladie virale respiratoire.

La prévention

Le terme "prévention" désigne tout retard dans l'apparition ou toute prévention d'une maladie.

Composition liquide

La présente invention concerne une composition liquide comprenant un complexe de HPBCD (HPBCD) ou un dérivé pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et un corticostéroïde à utiliser comme spray nasal dans le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire.

Dans un cas, la composition liquide ne contient pas d'alpha ou de gamma-cyclodextrine.

Dans d'autres modes de réalisation, la composition liquide comprend une ou plusieurs cyclodextrines supplémentaires, par exemple l'alpha-cyclodextrine, les bêta-cyclodextrines, la gamma-cyclodextrine, et en particulier la 2-hydroxypropyl-gamma-cyclodextrine, la sulfobutylether-bêta-cyclodextrine et la méthyl-bêta-cyclodextrine.

Le terme "liquide" tel qu'il est utilisé ici se réfère à une composition qui peut être administrée par inhalation. En particulier, le terme "liquide" signifie que la composition peut être micronisée à des fins d'inhalation jusqu'à une taille moyenne de particules de 1 à 20 micromètres, de préférence de 1 à 10 micromètres et encore plus préférentiellement de 1 à 5 micromètres. Les dispositifs appropriés pour la micronisation en vue de l'inhalation comprennent les aérosols-doseurs ou les nébuliseurs.

De préférence, la composition liquide à utiliser comme spray nasal dans le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire est une composition liquide,

- dans lequel aucun autre principe pharmaceutique actif n'est présent dans des quantités thérapeutiquement efficaces pour lesquelles l'HPBCD est utilisé pour délivrer un principe pharmaceutique actif à d'autres parties du corps que le système respiratoire ou l'épithélium bronchique ;
- dans lequel aucun autre principe pharmaceutique actif n'est présent en quantités thérapeutiquement efficaces et pour lequel l'HPBCD est utilisé pour augmenter la solubilité de l'autre principe pharmaceutique actif dans l'eau ;
- dans lequel aucun conservateur n'est présent, dans lequel le conservateur est choisi dans le groupe constitué par le chlorure de benzalkonium, l'alcool phényléthylique, l'alcool benzylique, le benzoate de sodium, le chlorbutanol, le phénoxyéthanol, le cétrimide et le sel sodique de l'acide 2-(éthylmercuriomercapto)benzoïque, bisulfite de sodium, bisulfate de sodium, thiosulfate de sodium, thimérosal, acétate de phénylmercure, nitrate de phénylmercure, méthylparabène, alcool polyvinylique et alcool

phényléthylique, acide hyaluronique, acide benzoïque, sorbate de potassium et huiles essentielles provenant de préférence d'extraits de fruits ;

- dans lequel aucune cyclodextrine supplémentaire n'est présente, la cyclodextrine supplémentaire étant une alpha ou une gamma-cyclodextrine ;
- 5 et/ou
- dans lequel aucun autre agent épaississant, émulsifiant ou stabilisateur n'est présent, de préférence sans gomme xanthane.

Composition aqueuse liquide

Dans un cas, la composition de l'invention est aqueuse, ce qui signifie qu'il s'agit de
10 préférence d'une composition liquide comprenant de l'eau comme constituant liquide prédominant. En conséquence, dans certains modes de réalisation, la composition liquide est une composition comprenant de l'HPBCD, de l'eau et éventuellement un ou plusieurs autres composants utilisables dans l'administration pharmaceutique, tels que des supports, des stabilisateurs, des diluants, des agents dispersants, des agents de
15 suspension, des agents épaississants ou des excipients, et des conservateurs antimicrobiens. En général, ces composants sont présents en très faibles quantités, généralement de l'ordre de 0,1 à 5 mg/ml.

Dans un autre mode de réalisation, la viscosité de la composition aqueuse liquide est comprise entre environ 0,01 mPa.s et environ 10 mPa.s, de préférence entre environ 0,5
20 mPa.s et environ 5 mPa.s et, de préférence encore, entre environ 0,8 mPa.s et environ 3 mPa.s à 20 °C, telle que mesurée par la Pharmacopée européenne ou américaine (USP) 911 - Viscosité (méthodes du viscosimètre capillaire).

Dans un autre cas, la composition comprend une quantité efficace d'HPBCD, d'un sel ou d'un dérivé de celui-ci et d'un support pharmaceutiquement acceptable. Une composition
25 préférée pour la nébulisation comprend de l'HPBCD, du NaCl et de l'eau.

Lorsqu'il est administré sous forme d'aérosol, il est préférable, pour des raisons de sécurité et de tolérance, que l'eau soit le seul liquide présent dans la composition. Toutefois, dans certains cas, il peut être acceptable que les liquides pour inhalation comprennent une certaine quantité d'autres liquides, en particulier un ou plusieurs solvants organiques ayant
30 une toxicité relativement faible par inhalation, tels que l'éthanol, le propylène glycol ou le glycérol. Dans un cas, ces liquides sont présents en très faibles quantités, généralement de l'ordre de 0,1 à 5 mg/ml.

La composition aqueuse peut être administrée sous forme d'aérosol. En particulier, elle est conçue pour être utilisée comme spray nasal pour la prévention ou le traitement d'une maladie inflammatoire affectant une région des voies respiratoires supérieures, telle que la muqueuse nasale ou les sinus paranasaux. Dans un autre mode de réalisation, la composition aqueuse est destinée à être inhalée pour la prévention ou le traitement d'une maladie virale respiratoire affectant les voies respiratoires inférieures, en particulier le système bronchique.

La composition aqueuse peut être isotonique ou hypertonique. Une solution est isotonique lorsque sa concentration osmotique effective est la même que celle du cytosol à l'intérieur des cellules du système respiratoire. Une solution est hypertonique si sa concentration en solutés est supérieure à celle du cytosol à l'intérieur des cellules du système respiratoire.

Dans un autre mode de réalisation, le pH de la composition est compris entre 2 et 8, de préférence entre 3,5 et 6,5 et encore plus préférentiellement entre 4,0 et 5,5. Le pH préféré peut être obtenu par l'ajout d'un tampon de pH. Les tampons de pH préférés sont l'acide citrique/citrate/acide ascorbique ou l'acide citrique/citrate/EDTA.

Afin d'ajuster le pH, la tension superficielle, la viscosité, l'osmolalité, la stabilité, le goût et d'autres propriétés de la composition, un ou plusieurs excipients supplémentaires peuvent être utilisés. Par exemple, la composition peut comprendre un ou plusieurs excipients choisis parmi les acides organiques pharmaceutiquement acceptables, les sels d'acides organiques, les acides inorganiques, les sels inorganiques, les bases, les sucres, les sucres-alcools, les stabilisants, les antioxydants, les surfactants et les agents masquant le goût.

La composition de la présente invention permet des formulations aqueuses et de poudre sèche dont les propriétés permettent une administration en aérosol ou en poudre sèche très efficace et pratique à l'aide des dispositifs de génération d'aérosols ou des inhalateurs de poudre sèche actuellement disponibles.

En conséquence, un autre objet de l'invention est l'utilisation de la composition de l'invention pour le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire par l'administration d'un spray nasal par aérosol ou d'une poudre micronisée.

Au sens de la présente invention, on entend par aérosolisation tout procédé de pulvérisation qui produit des gouttelettes. La taille des gouttelettes peut varier.

Généralement, la taille des gouttelettes est comprise entre 1 et 100 microns, de préférence entre 1,5 et 10 microns et encore plus préférentiellement entre 2 et 7 microns.

La micronisation, au sens de la présente invention, désigne tout procédé permettant de réduire la taille des particules de poudres sèches ou d'une suspension à une valeur comprise entre 1 et 100 microns, de préférence entre 1,5 et 10 microns et encore plus préférentiellement entre 2 et 7 microns.

pH de la composition liquide

Dans un cas, le pH de la composition liquide utilisée comme spray nasal dans le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire est compris entre 2 et 8, de préférence entre 3,5 et 6,5, et encore plus préférablement entre 4,0 et 5,5.

Sans conservateur

La composition de la présente invention est exempte de conservateurs. Les conservateurs sont généralement utilisés pour assurer la stabilité microbienne d'une composition liquide et augmenter sa durée de conservation.

Dans un cas, l'agent conservateur est choisi dans le groupe constitué du chlorure de cétylepyridinium, du phénol, du chlorure de benzéthonium, du butylparabène, du parabène de méthyle, du parabène d'éthyle, du parabène de propyle, du chlorure de benzalkonium, du thimérosal, du chlorobutanol, de l'alcool phényléthylique, de l'alcool benzylique, du sorbate de potassium, du benzoate de sodium, de l'acide sorbique ou d'une combinaison de ceux-ci.

Dans un cas, la composition liquide de la présente invention est exempte de solvants organiques, tels que les alcools.

Autres substances exclues

Dans un cas, la composition est exempte d'agents flavonoïdes, tels que le Citrox. Dans un autre cas, la composition est exempte d'huiles.

Traitement topique

La composition de la présente invention est destinée à un traitement topique, notamment par inhalation. Le terme "topique" signifie que la composition de l'invention est appliquée au système respiratoire, en particulier à la muqueuse nasale ou à l'épithélium bronchique, par exemple par application intranasale ou par inhalation d'un aérosol généré par un dispositif générateur d'aérosols. Dans certains modes de réalisation, le traitement est un

traitement topique respiratoire en ce sens qu'aucun autre tissu ou partie du corps que le système respiratoire et la muqueuse nasale n'est visé par l'utilisation de l'invention.

Ingrédient pharmaceutique actif

Le terme "ingrédient pharmaceutique actif" ou "IPA" désigne toute substance ou combinaison de substances utilisée dans un produit pharmaceutique fini, destinée à fournir une activité pharmacologique ou à avoir un effet direct sur le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à avoir un effet direct sur la restauration, la correction ou la modification des fonctions physiologiques chez les êtres humains. De préférence, le terme "ingrédient pharmaceutique actif" désigne une molécule destinée à être biologiquement active, par exemple dans le but de traiter une maladie, un trouble ou une affection inflammatoire, auto-immune ou pulmonaire. De manière encore plus préférentielle, le terme "ingrédient pharmaceutique actif" se réfère à des substances dont la mise sur le marché nécessite une autorisation de mise sur le marché, par exemple comme prévu par la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Maladie inflammatoire

La maladie inflammatoire peut être n'importe quelle maladie inflammatoire indépendamment de la cause. La maladie inflammatoire peut être

- Induite par les allergènes ;
- D'origine auto-immune, et/ou
- Induites par des agents pathogènes, telles que les inflammations bactériennes ou virales, en particulier les maladies virales respiratoires.

Stéroïdes

Les stéroïdes sont des composés anti-inflammatoires communément appelés stéroïdes, corticoïdes, glucocorticoïdes, corticostéroïdes ou analogues du cortisol. Parmi les exemples de corticostéroïdes, on peut citer l'aldostérone, la béclo méthasone, la bétaméthasone, le budésonide, le cloprednol, la cortisone, le cortivazol, la désoxycortone, le désônide, la désoximéthasone, la dexaméthasone, difluorocortolone, fluclorolone, fluméthasone, flunisolide, fluocinolone, fluocinonide, fluocortin butyl, fluorocortisone, fluorocortolone, fluorométholone, flurandrénonolone, fluticasone, propionate de fluticasone, halcinonide, hydrocortisone, icométhasone, méprednisone, méthylprednisolone, mométhasone paraméthasone, furoate de mométhasone monohydraté, prednisolone,

prednisone, tixocortol, triamcinolone, dipropionate de béclo méthasone, 21-isonicotinate de dexaméthasone, propionate de fluticasone, enbutate d'icométhasone, 21-pivalate de tixocortol et acétonide de triamcinolone, ou une combinaison de ces substances

Les corticostéroïdes préférés sont la béclo méthasone, le budésonide, le flunisolide, la
5 fluticasone, le cicléronide, la mométasone ou tout composé comprenant la fraction active de l'un de ces corticostéroïdes, tels que les sels, les dérivés et les promédicaments. En particulier, les corticostéroïdes sont choisis dans le groupe constitué par la fluticasone et le budésonide. Le budésonide est un corticostéroïde préféré.

Le budésonide est également appelé (R,S)- 11 (3,16a, 17,21 -tetrahydroxypregna- 1,4-
10 diene-3,20- dione cyclique 16, 17-acetal avec butyraldéhyde ou 16, 17-(butylidenebis(oxy))- 11,21 -dihydroxy-, (11-β,16-a)-pregna-1,4-diene-3,20-dione. La formule chimique, le poids moléculaire et le numéro CAS du budésonide sont respectivement C₂₅H₃₄O₆, MW : 430,5 et 51333-22-3. Le budésonide est un racémate
15 constitué d'un mélange des deux diastéréoisomères 22 R et 22 S. Le budésonide est disponible dans le commerce sous la forme d'un mélange des deux isomères (22 R et 22 S). Les formulations commerciales de budésonide en solution sont fournies par AstraZeneca LP (Wilmington, Del.) sous la marque Pulmicort.

Le rapport molaire entre le corticostéroïde et le HPBCD peut varier considérablement. Dans certains cas, le rapport molaire est d'environ 1:1 à environ 1:400, de préférence
20 d'environ 1:1 à environ 1:300, de préférence d'environ 1:1 à environ 1:100, de préférence d'environ 1:1 à 1:75 et de préférence encore d'environ 1:1 à environ 1:50.

Dans un cas, aucun autre principe pharmaceutique actif qu'un corticostéroïde n'est présent dans la composition liquide en quantités thérapeutiquement efficaces pour laquelle l'HPBCD est utilisé pour délivrer un principe pharmaceutique actif à d'autres
25 parties du corps que le système respiratoire ou l'épithélium bronchique.

Dans un cas, aucun autre principe pharmaceutique actif qu'un corticostéroïde n'est présent dans la composition liquide en quantités thérapeutiquement efficaces pour laquelle l'HPBCD est utilisé pour augmenter la solubilité du principe pharmaceutique actif dans l'eau.

30 **HPBCD**

L'HPBCD est un oligosaccharide composé d'unités de glucopyranose. Les principales cyclodextrines non substituées sont généralement préparées par la dégradation

enzymatique de l'amidon. L'HPBCD est une cyclodextrine modifiée chimiquement qui peut avoir une solubilité accrue dans l'eau par rapport aux cyclodextrines non modifiées.

Les dérivés pharmaceutiquement acceptables de l'HPBCD sont également compris dans la mesure où ils sont structurellement et fonctionnellement similaires à l'HPBCD.

5 **Bronchodilatateurs**

Dans certains cas, la composition ne comprend aucun bronchodilatateur tel que le formotérol. Dans d'autres cas, la composition comprend en outre des bronchodilatateurs tels que le formotérol.

Montant effectif

- 10 Les termes "quantité efficace" ou "quantité thérapeutiquement efficace", tels qu'ils sont utilisés ici, se réfèrent à une quantité d'un agent actif tel que décrit ici qui contribue à atteindre un ou plusieurs résultats cliniques souhaitables, tels que ceux décrits dans la description du "traitement" ci-dessus. Une quantité "efficace" appropriée dans un cas particulier peut être déterminée à l'aide de techniques standard connues dans l'art, telles
- 15 qu'une étude d'escalade de dose.

Dans certains cas, l'expression "quantité thérapeutiquement efficace" désigne une quantité d'un agent actif ou d'une combinaison d'agents efficace pour améliorer, retarder ou prévenir les symptômes. La détermination d'une quantité thérapeutiquement efficace est tout à fait à la portée de l'homme de métier.

- 20 Dans un cas, une quantité efficace de la composition liquide destinée à être utilisée comme spray nasal dans le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire est administrée.

Concentration et dose journalière de cyclodextrine

- 25 Dans un cas, la composition de la présente invention est un liquide, de préférence une composition aqueuse.

- Dans le cas d'une composition aqueuse, la quantité ou la teneur en cyclodextrine de la composition est choisie pour garantir une viscosité suffisamment faible à température ambiante en vue de l'inhalation. La viscosité dynamique, qui peut également être influencée par le choix et la quantité des autres excipients, a également une influence
- 30 évidente sur la distribution de la taille des particules de l'aérosol formé par nébulisation et sur l'efficacité de la nébulisation.

Dans un cas, la viscosité peut être ajustée dans une fourchette d'environ 0,8 à environ 3 mPas à température ambiante. Dans un autre cas, la viscosité dynamique de la composition est comprise entre 0,8 et 2,5 mPas environ, voire entre 0,9 et 1,3 mPas environ, à température ambiante.

- 5 Généralement, la concentration de HPBCD dans la composition selon la présente invention est comprise entre environ 1 millimolaire et environ 100 millimolaires, de préférence entre 5 millimolaires et environ 50 millimolaires, et plus préférentiellement entre environ 7 millimolaires et environ 40 millimolaires. D'autres concentrations préférées vont d'environ 10 millimolaires à environ 30 millimolaires et d'environ 15 millimolaires à environ 25 millimolaires.

Dans un autre mode de réalisation, la composition liquide comprend de l'HPBCD dans une quantité allant de 1 mg/ml à 300 mg/ml, de préférence de 1 mg/ml à 200 mg/ml, de préférence encore de 1 mg/ml à 100 mg/ml.

- 15 Dans un cas, la composition liquide comprend de l'HPBCD en une quantité allant de 1 mg/ml à 100 mg/ml, de préférence d'environ 5 mg/ml à environ 80 mg/ml et plus préférentiellement d'environ 8,00 mg/ml à 60 mg/ml.

Dans un mode de réalisation préféré, la composition liquide comprend de l'HPBCD en une quantité allant de 1 mg/ml à 100 mg/ml, de préférence d'environ 10 mg/ml à environ 80 mg/ml, et plus préférentiellement d'environ 8,00 mg/ml à 60 mg/ml.

- 20 Dans un autre mode de réalisation, l'HPBCD est administré par inhalation en une quantité allant de 0,1 mg à 30 mg par jour, de préférence en une quantité allant de 0,5 mg à 20 mg par jour, de préférence encore en une quantité allant de 1 mg à 10 mg par jour.

Dans un autre cas, l'HPBCD est administré en une quantité allant de 0,1 mg à 105 mg par jour, de préférence de 5 mg à 80 mg par jour, de préférence de 10 mg à 50 mg/jour.

- 25 Dans un cas, l'HPBCD est administré en une quantité allant de 0,1 mg à 30 mg par jour. Dans un autre cas, l'HPBCD est administré par inhalation en une quantité allant de 0,5 mg à 20 mg par jour. Dans un autre cas, l'HPBCD est administré par inhalation en une quantité allant de 1 mg à 10 mg par jour.

- 30 Dans un autre mode de réalisation, l'HPBCD est administré par inhalation à des enfants âgés de deux ans au maximum en une quantité allant de 0,1 mg à 0,5 mg par jour.

Dans un autre mode de réalisation, l'HPBCD est administré aux enfants âgés de deux à six ans par inhalation en une quantité allant de 0,5 mg à 1 mg par jour.

Dans un autre mode de réalisation, l'HPBCD est administré aux enfants âgés de 6 à 14 ans par inhalation en une quantité allant de 1 mg à 2 mg par jour.

- 5 Dans un autre mode de réalisation, l'HPBCD est administré à des enfants âgés de deux ans au maximum par inhalation en une quantité allant de 0,1 mg à 1,0 mg par jour et dans lequel le corticostéroïde, de préférence le budésonide ou le ciclesonide, est administré en une quantité allant de 0,05 mg à 0,12 mg par jour.

- 10 Dans un autre mode de réalisation, l'HPBCD est administré à des enfants âgés de 2 à 6 ans en une quantité allant de 0,05 mg à 0,20 mg par jour et le corticostéroïde est administré par inhalation en une quantité allant de 0,15 mg à 0,20 mg par jour.

Dans un autre cas, l'HPBCD est administré à des enfants âgés de 6 à 14 ans en une quantité allant de 0,1 mg à 20 mg par jour et le corticostéroïde est administré par inhalation en une quantité allant de 0,25 mg à 0,5 mg par jour.

- 15 la composition liquide est administrée par inhalation à des enfants âgés de 6 à 14 ans, dans laquelle l'HPBCD est administré en une quantité allant de 0,1 mg à 50 mg par jour, ou de 0,1 mg à 20 mg par jour, et dans laquelle le corticostéroïde est administré par inhalation en une quantité allant de 0,25 mg à 1 mg par jour, ou de 0,25 mg à 0,5 mg par jour.

20 **Concentration et dose journalière de corticostéroïdes**

Dans un autre mode de réalisation, la composition liquide comprend un corticostéroïde dans une quantité allant de 0,020 mg/ml à 0,70 mg/ml, de préférence d'environ 0,05 mg/ml à environ 0,5 mg/ml et plus préférentiellement d'environ 0,1 mg/ml à 0,25 mg/ml.

- 25 Dans un autre mode de réalisation, la composition liquide comprend un corticostéroïde en une quantité allant de 0,02 mg/ml à 2 mg/ml, de préférence de 0,06 à 1,2 mg/ml et plus préférentiellement de 0,1 mg/ml à 0,8 mg/ml.

Dans un mode de réalisation préféré, la composition liquide comprend le corticostéroïde en une quantité allant de 0,005 mg/ml à 1 mg/ml, de préférence de 0,01 mg/ml à 0,09 mg/ml et plus préférentiellement de 0,02 mg/ml à 0,07 mg/ml.

- 30 Dans un cas, la dose quotidienne du composé stéroïdien est généralement comprise entre 1 microgramme et 500 microgrammes, de préférence entre environ 30 microgrammes et

environ 200 microgrammes par jour. Dans certains cas, la dose quotidienne du composé stéroïdien est comprise entre 50 microgrammes et 150 microgrammes et, de préférence, entre 75 microgrammes et 125 microgrammes.

5 Dans un autre mode de réalisation, le corticostéroïde est administré par spray nasal en une quantité allant de 0,020 mg à 0,700 mg par jour, de préférence en une quantité allant de 0,05 mg à 0,5 mg par jour, de préférence encore en une quantité allant de 0,07 mg à 0,25 par jour.

10 Dans un autre mode de réalisation, le corticostéroïde est administré par spray nasal en une quantité allant de 0,020 mg à 1 mg par jour, ou de 0,020 mg à 0,700 mg par jour, de préférence en une quantité allant de 0,05 mg à 0,5 mg par jour, de préférence encore en une quantité allant de 0,07 mg à 0,30 mg par jour.

15 Dans un autre mode de réalisation, le corticostéroïde est administré en une quantité allant de 0,020 mg à 1 mg par jour, ou de 0,020 mg à 0,700 mg par jour, de préférence en une quantité allant de 0,05 mg à 0,5 mg par jour, de préférence encore en une quantité allant de 0,05 mg à 0,4 mg par jour, de préférence encore en une quantité allant de 0,07 mg à 0,30 mg par jour.

Autres ingrédients

20 La composition liquide, de préférence la composition liquide aqueuse destinée à être utilisée comme spray nasal dans le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire, peut comprendre d'autres ingrédients, tels que des agents tampons, des antioxydants, des agents chélateurs et des agents d'ajustement du pH.

Parmi les autres ingrédients, on peut citer le PEG400, l'acide citrique monohydraté, le citrate tri-sodique dihydraté, l'EDTA et le NaCl.

Dispositif de génération d'aérosols

25 Dans un mode de réalisation, les compositions liquides des présentes inventions sont administrées au moyen d'un dispositif générateur d'aérosols, en particulier un dispositif de spray nasal.

30 Dans un cas, le dispositif de spray nasal est un inhalateur à jet de Rayleigh, disponible dans le commerce, par exemple auprès de Medspray. Ces unités de buses sont basées sur des buses à orifice simple, créant des jets de Rayleigh. Un trou de 2 microns crée un jet qui se divise en trains de gouttelettes mono-dispersées de 4 microns. Le diamètre des gouttelettes est deux fois plus grand que celui de l'orifice. La taille de l'orifice peut être

conçue pour répondre aux exigences spécifiques des dispositifs. Les puces de buses de pulvérisation sont généralement fabriquées à l'aide de technologies généralement utilisées dans les puces d'ordinateur.

Effet

- 5 Les inventeurs ont découvert que l'administration par voie nasale d'une composition liquide comprenant un complexe de HPBCD et un corticostéroïde est particulièrement adaptée à la prévention ou au traitement d'une maladie inflammatoire sans nécessiter de conservateurs.

L'HPBCD agit comme un stabilisateur pour la composition liquide de corticostéroïdes.

- 10 Ainsi, la durée de conservation de la composition liquide est étonnamment augmentée et la stabilité microbiologique est étonnamment maintenue de manière similaire aux formulations à base de conservateurs. L'utilisation de conservateurs n'est donc plus nécessaire.

- 15 Bien que d'autres composés puissent être présents, il n'est pas nécessaire d'administrer d'autres ingrédients pharmaceutiques actifs que le corticostéroïde pour obtenir un effet positif sur la maladie inflammatoire.

Dans un cas, aucun autre ingrédient pharmaceutique actif qu'un corticostéroïde n'est présent dans la composition de la présente invention, dans laquelle l'HPBCD est utilisé comme excipient solubilisant ou comme système d'administration de médicaments.

20 EXEMPLES

Les exemples suivants sont donnés à titre d'illustration. Toutefois, ils n'ont pas pour but de limiter l'invention de quelque manière que ce soit.

Les compositions liquides suivantes ont été testées :

Exemple w%	1	2	3	4	5
Ciclésone	0,068				
Furoate de mométasone		0,028			

Dipropionate de béclo mé tasone			0,028		
Budésonide				0,068	
Propionate de fluticasone					0,027
HP-Betadex	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
PEG400	5	5	5	5	5
Acide citrique monohydraté	0,0306	0,0306	0,0306	0,0306	0,0306
Citrate tri-sodique dihydraté	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
EDTA	0,2214	0,2214	0,2214	0,2214	0,2214
NaCl	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Eau purifiée	Jusqu'à 100	Jusqu'à 100	Jusqu'à 100	Jusqu'à 100	Jusqu'à 100

Le test de stabilité microbienne a été réalisé sur une période de 2 ans.

Aucune croissance microbienne n'a été observée.

REVENDEICATIONS

1. Composition liquide à utiliser comme spray nasal dans le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire,
 - 5 ▪ dans laquelle la composition liquide comprend un complexe de corticostéroïde et d'hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine (HPBCD) ; et
 - dans laquelle la composition liquide est exempte de conservateurs.
2. Composition liquide à utiliser comme spray nasal dans le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire selon la revendication 1,
 - 10 ▪ dans lequel aucun autre principe pharmaceutique actif n'est présent dans des quantités thérapeutiquement efficaces pour lesquelles l'HPBCD est utilisé pour délivrer un principe pharmaceutique actif à d'autres parties du corps que le système respiratoire ou l'épithélium bronchique ;
 - 15 ▪ dans lequel aucun autre principe pharmaceutique actif n'est présent dans des quantités thérapeutiquement efficaces pour lesquelles l'HPBCD est utilisé pour augmenter la solubilité de l'autre principe pharmaceutique actif dans l'eau ; et/ou
 - 20 ▪ dans lequel aucun conservateur n'est présent et dans lequel le conservateur est choisi dans le groupe constitué par le chlorure de benzalkonium, l'alcool phényléthylique, l'alcool benzylique, le benzoate de sodium, le chlorbutanol, le phénoxyéthanol, le cétrimide et le sel sodique de l'acide 2-(éthylmercuriomercapto)benzoïque, bisulfite de sodium, bisulfate de sodium, thiosulfate de sodium, thimérosal, acétate de phénylmercure, nitrate de phénylmercure, méthylparabène, alcool polyvinylique et alcool phényléthylique, acide hyaluronique, acide benzoïque, sorbate de potassium, acide citrique et huiles essentielles provenant de préférence d'extraits de fruits ;
 - 25 ▪ dans lequel aucune cyclodextrine supplémentaire n'est présente, la cyclodextrine supplémentaire étant une alpha ou une gamma-cyclodextrine ; et/ou
 - 30 ▪ dans lequel aucun autre agent épaississant, émulsifiant ou stabilisateur n'est présent, de préférence sans gomme xanthane.
3. Composition liquide à utiliser comme spray nasal dans le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire selon l'une des revendications

précédentes, dans laquelle la composition liquide a un pH de 2 à 8, de préférence de 3,5 à 6,5 et encore plus préférentiellement de 4,0 à 5,5.

- 5 4. Composition liquide à utiliser comme spray nasal dans le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la viscosité de la composition liquide est comprise entre environ 0,01 mPa.s et environ 10 mPa.s, de préférence entre environ 0,5 mPa.s et environ 5 mPa.s et de préférence encore entre environ 0,8 mPa.s et environ 3 mPa.s à 20 °C, mesurée selon la norme USP.F.
- 10 5. Composition liquide à utiliser comme spray nasal dans le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire, dans laquelle le corticostéroïde est choisi dans le groupe constitué par le ciclésone, le furoate de mométasone, le dipropionate de béclo méthasone, le budésone et le propionate de fluticasone.
- 15 6. Composition liquide à utiliser comme spray nasal dans le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire, dans laquelle la composition liquide comprend de l'HPBCD en une quantité allant de 1 mg/ml à 100 mg/ml, de préférence d'environ 10 mg/ml à environ 80 mg/ml, et plus préférentiellement d'environ 8,00 mg/ml à 60 mg/ml.
- 20 7. Composition liquide à utiliser comme spray nasal dans le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition liquide comprend le corticostéroïde en une quantité allant de 0,005 mg/ml à 1 mg/ml, de préférence de 0,01 mg/ml à 0,09 mg/ml et plus préférentiellement de 0,02 mg/ml à 0,07 mg/ml.
- 25 8. Composition liquide à utiliser comme spray nasal dans le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle l'HPBCD est administré en une quantité allant de 0,1 mg à 105 mg par jour, de préférence de 5 mg à 80 mg par jour, de préférence de 10 mg à 50 mg/jour.
- 30 9. Composition liquide à utiliser comme spray nasal dans le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le corticostéroïde est administré en une quantité allant de 0,020 mg à 1 mg par jour, ou de 0,020 mg à 0,700 mg par jour, de préférence de 0,05 mg à 0,5 mg par jour, de préférence encore en une quantité allant de 0,05 mg à 0,4 mg par jour, de préférence encore en une quantité allant de 0,07 mg à 0,30 mg par jour.

- 5 10. Composition liquide à utiliser comme spray nasal dans le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition liquide est administrée par inhalation à des enfants âgés de 2 à 6 ans, dans laquelle l'HPBCD est administré en une quantité allant de 0,05 mg à 50 mg par jour, ou de 0,05 mg à 0,20 mg par jour, et dans laquelle le corticostéroïde est administré par inhalation en une quantité allant de 0,15 mg à 0,50 mg par jour, ou de 0,15 mg à 0,20 mg par jour.
- 10 11. Composition liquide à utiliser comme spray nasal dans le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle la composition liquide est administrée par inhalation à des enfants âgés de 6 à 14 ans, dans laquelle l'HPBCD est administré en une quantité allant de 0,1 mg à 50 mg par jour, ou de 0,1 mg à 20 mg par jour, et dans laquelle le corticostéroïde est administré par inhalation en une quantité allant de 0,25 mg à 1 mg par jour, ou de 0,25 mg à 0,5 mg par jour.
- 15 12. Composition liquide à utiliser comme spray nasal dans le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la maladie inflammatoire est
- 20
 - Induite par les allergènes ;
 - D'origine auto-immune, et/ou
 - Induites par des agents pathogènes : inflammations bactériennes ou virales, en particulier les maladies virales respiratoires.
13. Dispositif de spray nasal comprenant la composition liquide à utiliser comme spray nasale dans le traitement ou la prévention d'une maladie inflammatoire selon l'une quelconque des revendications précédentes.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL ÉTABLI EN VERTU DE L'ARTICLE XI.23., §10 DU CODE DE DROIT ÉCONOMIQUE BELGE

IDENTIFICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE	REFERENCE DU DEPOSANT OU DU MANDATAIRE AQUILON.ICS-NASAL-2
Demande nationale belge n° 202305467	Date du dépôt 07-06-2023
	Date de priorité revendiquée
Déposant (Nom) AQUILON PHARMACEUTICALS	
Date de la requête d'une recherche de type international 25-11-2023	Numéro attribué par l'administration chargée de la recherche internationale à la requête d'une recherche de type international SN85187
I. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE (en cas de plusieurs symboles de la classification, les indiquer tous)	
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB Voir rapport de recherche	
II. DOMAINES RECHERCHES	
Documentation minimale consultée	
Système de classification	Symboles de la classification
IPC	Voir rapport de recherche
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents font partie des domaines consultés	
III. ☐ IL A ÉTÉ ESTIMÉ QUE CERTAINES REVENDICATIONS NE POUVAIENT FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE (Observations sur la feuille supplémentaire)	
IV. ☐ ABSENCE D'UNITÉ DE L'INVENTION ET/OU CONSTATATION RELATIVE À L'ÉTENDUE DE LA RECHERCHE (Observations sur la feuille supplémentaire)	

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL

Demande de recherche No

BE 202305467

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. A61K9/00 A61K47/40 A61K47/50 A61K31/724 A61K31/573
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 2 923 702 A1 (UNIVERSITÉ DE LIÈGE [BE]; MAES PAUL [BE]) 30 septembre 2015 (2015-09-30) * alinéa [0001] * * alinéa [0039] * * alinéa [0040] – alinéa [0044] * * alinéa [0055] * * alinéa [0092] * * alinéa [0098] * -----	1-13

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche de type international a été effectivement achevée

12 février 2024

Date d'expédition du rapport de recherche de type international

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Weiss, Marie-France

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande de recherche n

BE 202305467

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication	
EP 2923702	A1	30-09-2015	AU 2015238174 A1	20-10-2016
			AU 2020205304 A1	06-08-2020
			CA 2944080 A1	01-10-2015
			CN 113144215 A	23-07-2021
			EP 2923702 A1	30-09-2015
			EP 3151836 A2	12-04-2017
			JP 2017509709 A	06-04-2017
			MA 39407 A1	29-09-2017
			SG 11201608075V A	28-10-2016
			TW 201625265 A	16-07-2016
			UA 123894 C2	23-06-2021
			US 2016051568 A1	25-02-2016
			WO 2015144938 A2	01-10-2015



OPINION ÉCRITE

Dossier N° SN85187	Date du dépôt(jour/mois/année) 07.06.2023	Date de priorité (jour/mois/année)	Demande n° BE202305467
Classification internationale des brevets (CIB) INV. A61K9/00 A61K47/40 A61K47/50 A61K31/724 A61K31/573			
Déposant AQUILON PHARMACEUTICALS			

La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- ☒ Cadre n° I Base de l'opinion
- ☐ Cadre n° II Priorité
- ☐ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention
- ☒ Cadre n° V Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- ☐ Cadre n° VI Certains documents cités
- ☐ Cadre n° VII Irrégularités dans la demande
- ☒ Cadre n° VIII Observations relatives à la demande

Formulaire BE237A (feuille de couverture) (Juillet 2022)	Examineur Weiss, Marie-France
--	----------------------------------

OPINION ÉCRITE

Demande n°
BE202305467

Cadre n° I Base de l'opinion

1. Cette opinion a été établie sur la base des revendications déposées avant le commencement de la recherche.
2. En ce qui concerne **la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande, la présente opinion a été effectuée sur la base d'un listage des séquences
 - a. ☐ faisant partie de la demande telle que déposée.
 - b. ☐ remis postérieurement à la date du dépôt aux fins de la recherche,
☐ accompagné d'une déclaration selon laquelle le listage des séquences ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée.
3. ☐ En ce qui concerne la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande, la présente opinion a été effectuée dans la mesure où une opinion valable pouvait être formulée en l'absence d'un listage des séquences conforme à la norme ST.26 de l'OMPI.
4. Commentaires complémentaires :

Cadre n° V Opinion motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui :	Revendications	10, 11
	Non :	Revendications	1-9, 12, 13
Activité inventive	Oui :	Revendications	
	Non :	Revendications	1-13
Possibilité d'application industrielle	Oui :	Revendications	1-13
	Non :	Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Cadre n° VIII Observations relatives à la demande

voir feuille séparée

Ad point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle ; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1 Art antérieur

Il est fait référence au document suivant :

D1 EP 2 923 702 A1 (UNIVERSITÉ DE LIÈGE [BE]; MAES PAUL [BE]) 30 septembre 2015

2 Nouveauté

2.1 La présente demande ne remplit pas les conditions de brevetabilité, l'objet des **revendications 1-9, 12, 13 n'étant pas nouveau.**

2.2 D1 divulgue une composition liquide à utiliser comme spray intra-nasal consistant en budésonide (corticostéroïde) et hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine (HPBCD) exclusivement. Cette composition est donc exempte de conservateurs, d'autres principes actifs et d'autres agents. La composition est contre les maladies inflammatoires. Le pH est entre 7-7.5. La concentration du corticostéroïde est 0,1 mg/ml (100 microgram). La concentration de HPBCD est 20 mM. La dose d'administration par jour va entre 0,05 et 0,2 mg. A noter que la viscosité des compositions de D1 est adaptée à une administration par inhalation nasale et doit donc correspondre aux viscosités mentionnées dans la revendication 4.

3 Activité inventive

3.1 La présente demande ne remplit pas les conditions de brevetabilité, l'objet des **revendications 10, 11 n'impliquant pas d'activité inventive.**

3.2 **D1**, qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet des revendications 10, 11, divulgue une composition liquide nasale de corticostéroïde et HPBCD contre les maladies inflammatoires.

3.3 Par conséquent, l'objet des revendications 10, 11 diffère de cette composition connue en ce qu'elle est administrée à des enfants; il est donc nouveau.

3.4 Aucun effet technique résulte de la présente demande.

3.5 Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut donc être considéré comme un mode d'administration différent d'une composition anti-inflammatoire connue.

- 3.6 La solution proposée dans les revendications de la présente demande ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive pour les motifs suivants: sans effet technique, l'homme de l'art aurait administré une composition connue à des enfants également. Le corticostéroïdes sont connus de l'homme de l'art pour être administrés à des enfants par la voie nasale.

Ad point VIII

Certaines observations relatives à la demande

- 1 Il se trouve que la revendication dépendante 2 est d'un objet plus large que la revendication 1. La liste des conservateurs définis dans la revendication 2 comprend des agents qui ne sont pas généralement utilisés comme "conservateur" de l'homme de l'art (par exemple "huiles essentielles").
- 2 La dénomination d'agent comme étant "épaississant, émulsifiant ou stabilisateur" n'est en aucun cas limitative (revendication 2).
- 3 Les revendications 5 et 6 n'ont pas de références et sont à traiter comme des revendications indépendantes.
- 4 A noter qu'aucun des exemples ne correspond à l'objet de la revendication 1 car toutes les compositions 1-5 contiennent de l'acide citrique qui est considéré comme un conservateur (voir liste de conservateur de la revendication 2).