

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 569 109**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **85 12368**

⑤1 Int Cl⁴ : A 61 K 31/52, 31/445 // (A 61 K 31/445, 31:38).

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 14 août 1985.

③0 Priorité : CH, 16 août 1984, n° 3927/84-5, et 14 septembre 1984, n° 4387/84-4.

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 8 du 21 février 1986.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : SANDOZ S.A., société par actions. — CH.

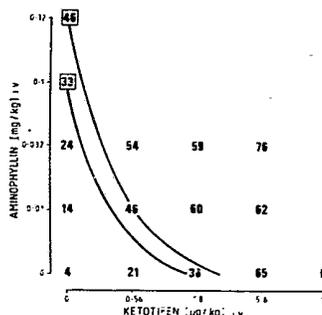
⑦2 Inventeur(s) : Joseph Agius, John Morley, Wolf-Dieter Roth et Karl Heinz Hahn.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Sandoz Huningue SA.

⑤4 Nouvelles préparations pharmaceutiques.

⑤7 L'invention a pour objet des préparations pharmaceutiques comprenant : *a.* du kétotifène et *b.* une xanthine à activité antiasthmatique, par exemple la théophylline, en combinaison déterminée, présentant une efficacité améliorée dans le traitement et la prophylaxie de l'asthme.

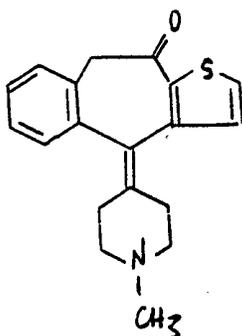


FR 2 569 109 - A1

D

La présente invention concerne de nouvelles préparations pharmaceutiques, en particulier de nouvelles préparations pharmaceutiques comprenant a) du kétotifène et b) une xanthine à activité anti-asthmaticque, en combinaison
5 déterminée.

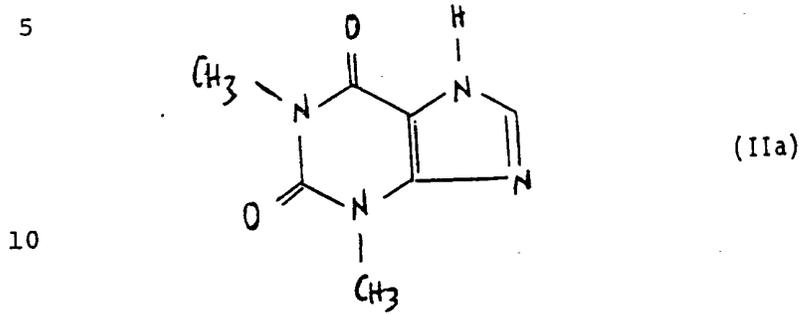
Le composé kétotifène (D.C.I.), qui répond à la formule I



est un agent à activité thérapeutique connu, ayant d'intéressantes propriétés anti-anaphylactiques ; en particulier
20 il présente un effet inhibiteur prononcé sur les systèmes médiateurs responsables d'une réaction anaphylactique et a trouvé des applications répandues en prévention ou prophylaxie à long terme de toutes les formes d'asthme bronchique, de bronchites allergiques et des symptômes asthmatiques
25 associés au rhume des foins. Il a aussi trouvé des applications en prévention et traitement des allergies multiples, des rhinites allergiques et des dermatoses allergiques. Ainsi qu'on l'a noté, son action s'exerce au niveau des systèmes médiateurs. Il est pratiquement dénué d'activité
30 bronchodilatatrice directe significative et, dans son application, par exemple pour le traitement de l'asthme, son utilité pratique est essentiellement préventive ou prophylactique.

Les xanthines à activité anti-asthmaticque comprennent

une classe importante et reconnue de composés dont le représentant le plus couramment employé est la théophylline, médicament anti-asthmatique classique, de formule IIa



Ces xanthines forment une classe caractérisée, sur le plan pharmacologique, par leur activité relaxante des muscles lisses et, contrairement au kétotifène, leur utilisation dans le traitement de l'asthme est une conséquence de leur activité bronchodilatatrice, à savoir liée à leur aptitude à prévenir ou à interrompre une bronchoconstriction pendant une crise d'asthme.

Du fait de son étiologie complexe, le traitement de l'asthme est généralement effectué en employant un régime thérapeutique mixte et on trouve, dans la technique, des descriptions de co-traitement employant le kétotifène et la théophylline dans le traitement de l'asthme. La première motivation qui incite à effectuer un co-traitement kétotifène/théophylline est, bien entendu, l'avantage de complémentarité de l'efficacité inhibitrice (prophylactique) du kétotifène et de l'activité bronchodilatatrice directe de la théophylline. En outre, de nombreux comptes rendus ont attiré l'attention sur l'effet compensatoire avantageux présenté par l'interaction de l'activité dépressive sur le SNC inhérente au kétotifène et de l'activité stimulante sur le SNC inhérente à la théophylline.

35 Plus récemment, est apparu un nombre plus limité de

rappports suggérant l'efficacité possible d'un co-traitement kétotifène/théophylline à faible dose, à savoir dans lequel des posologies normales de kétotifène sont employées en combinaison avec des posologies de théophylline inférieures aux posologies normales, par exemple des posologies aussi faibles que la moitié des posologies normales de théophylline: voir, par exemple :

- i) A. Franck, Wiener Med. Wochenschrift, 129, (suppl. 54), 6 (1979) ;
- 10 ii) A.G. Palma-Carlos, Allerg. Immunol. (Paris) 14, (4) 46-64 (1982) ;
- iii) Celga et al., Allergolog. Immunopathol., 8, 387 (1980) ; et
- 15 iv) Stableforth et al., communication orale au XIIème Congrès de l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Rome, septembre 1983.

Chaque fois que l'on a proposé un co-traitement kétotifène/théophylline à faible dose, la raison en a été soit les activités compensatoires dépressive sur le SNC/stimulante sur le SNC des deux composés [Cf références i) et ii) ci-dessus], soit la "potentialisation" avancée de l'activité bronchodilatatrice directe de la théophylline par le kétotifène [Cf référence i) ci-dessus (interaction "synergique" de la théophylline avec d'autres agents anti-asthmiques attribuée à l'inhibition de la phosphodiesterase par la théophylline) ; référence ii) ci-dessus ("potentialisation" de la relaxation des fibres musculaires bronchiques; référence iii) ci-dessus (réduction de la bronchite chronique) ; et référence iv) ci-dessus (le kétotifène module l'effet bronchodilatateur de la théophylline)].

Un jugement critique indique cependant que ces références peuvent s'avérer trompeuses, les termes "synergie" et "potentialisation" étant appliqués là où l'on entend seulement un effet additif (broncholytique pour la théophylline plus protecteur pour le kétotifène). En outre, les

modèles expérimentaux appliqués ne permettent généralement pas, en fait, de démontrer qu'il s'agit de synergie plutôt que d'une efficacité additive.

Bien que l'utilité des xanthines anti-asthmatiques, par exemple de la théophylline, en prophylaxie de l'asthme ait été couramment attribuée à leur activité bronchodilatatrice directe, les preuves actuellement disponibles indiquent qu'elles présentent en fait également un effet préventif (prophylatique) [Hambleton et al., *Lancet* 1, 381-385 (1977)]. En outre, cet effet peut n'avoir aucun lien avec l'activité bronchodilatatrice puisque, par exemple dans le cas de la théophylline :

a) dans des conditions cliniques, l'hyperréactivité des voies respiratoires peut être réduite en utilisant des doses non bronchodilatatrices [Lopez-Vidriero et al., *Am. Rev. Respir. Disease*, 129, 30 (1984)]; et

b) On peut observer une efficacité thérapeutique chez des patients présentant des concentrations sériques de médicament sub-bronchodilatatrices, par exemple, dans le cas de la théophylline, inférieures à 10 µg/ml, et il est courant que l'utilisation de la théophylline par exemple soit associée à des concentrations sériques de médicament de l'ordre sub-bronchodilatateur [Woodcock et al., *Lancet* ii, 610-613 (1983)].

Malgré ces preuves, cependant, l'efficacité préventive des xanthines anti-asthmatiques, qui comprennent la théophylline, dans le traitement de l'asthme, n'a jusqu'à présent été que relativement peu reconnue et la raison de l'application thérapeutique dans le traitement de cette maladie est restée leur activité bronchodilatatrice directe, telle qu'elle a été mise en évidence dans de nombreux articles de publications sur le traitement de l'asthme, voir, par exemple Robertson et al., "*Chest*" 87 (1), 645-685 (1985).

Le mécanisme précis par lequel le kétotifène et les

xanthines anti-asthmatiques, par exemple la théophylline, exercent une activité préventive sur l'asthme, demeurent le sujet d'importantes spéculations. Cependant, on sait maintenant que le facteur d'activation plaquettaire (PAF) présente de nombreuses propriétés qui constituent une condition indispensable à un médiateur à la fois de l'inflammation et de l'asthme [Page et al., Trends Pharm. Sci. 5, 239-241 (1984)]. L'efficacité du PAF à reproduire la plupart des aspects d'une réaction inflammatoire a été étendue aux tissus humains par l'emploi de l'injection intradermique et de l'instillation trachéale [Archer et al., Br. J. Dermatol. 110, 45-50 (1984) et Gatear et al., Am. Rev. Resp. Dis. 129, A3 (1984)]. Chez le lapin, la formation du PAF semble être l'opération centrale par laquelle s'expriment les réactions anaphylactiques [Halonen et al., Am. Rev. Respir. Dis. 122, 915-924 (1980) ; Henson et al., J. Immunol. 1977 ; et Shen et al., "Proceedings of the 1st World Conference on Inflammation : Antirheumatics, Analgesics and Immunomodulations" Eds Bertelli et al., Bioscience Ediprint Genève, sous presse]. On sait aussi que le bronchospasme déclenché par les allergènes et l'exacerbation spontanée de l'asthme s'accompagnent de l'affaiblissement de la réactivité des plaquettes au PAF d'une manière analogue à celle que l'on observe chez le lapin [Thompson et al., Am. Rev. Resp. Dis., 129, A3 (1984)]. Cette preuve tangible justifie l'attribution au PAF du rôle de médiateur vital à la fois de l'asthme et de l'inflammation et, en fait, la preuve en faveur de l'implication du PAF dans l'asthme ainsi que dans d'autres maladies inflammatoires est considérablement plus importante que celle qui a été avancée à l'appui de la pathologie qui s'apparente à la mastocytose.

On a déjà montré que tant le kétotifène que, par exemple, la théophylline inhibent le bronchospasme déclenché par le PAF [Saunders et al., Thrombos. Haemostas. 50, 1493

(1983) et Medieros et al., J. Pharmacology 14, 98 (1983)].
Or, pour en revenir à la présente invention, on a découvert
de façon surprenante et imprévisible que, en combinaison,
le kétotifène et les xanthines à activité anti-asthmatique,
5 par exemple la théophylline, ont un effet inhibiteur sur le
bronchospasme déclenché par le PAF supérieur à la somme de
leurs activités individuelles (synergie superadditive).
C'est ainsi que, si l'on considère la théophylline comme
étant représentative des xanthines anti-asthmatiques, on a
10 découvert que l'activité du kétotifène et de la théophylli-
ne au niveau des médiateurs, à savoir leur activité
liée à l'utilité préventive ou prophylactique, est potenti-
alisée mutuellement et synergiquement. Plus important, on a
découvert que le kétotifène augmente synergiquement l'uti-
15 lité préventive ou prophylactique de la théophylline, par
exemple, pour des posologies de théophylline qui sont de
façon classique sub-thérapeutiques, à savoir des posologies
qui sont insuffisantes pour produire la bronchodilatation.
L'interaction synergique équivalente au niveau des
20 médiateurs peut également être mise en évidence en employant
le kétotifène et d'autres xanthines à activité anti-asthma-
tique, par exemple celles qui sont précisées dans la suite.

En se fondant sur cette découverte surprenante et
imprévisible de la synergie liée à l'utilité préventive (ou
25 prophylactique), la présente invention a pour objet : une
préparation pharmaceutique comprenant a) du kétotifène et
b) une xanthine à activité anti-asthmatique, en combinaison
déterminée.

En procurant une combinaison déterminée, la présen-
30 te invention permet de réaliser complètement et dans la
pratique, à savoir sur le plan clinique, des avantages thé-
rapeutiques que procure l'interaction synergique au
niveau des médiateurs, des constituants a) et b) définis,
tels qu'ils ont été discutés ci-dessus.

35 L'avantage particulier de la présente invention

ressortira en tenant compte du fait que, dans la pratique, comme on l'a déjà discuté ci-dessus, les concentrations sériques des médicaments, par exemple de la xanthine à activité anti-asthmatique, la théophylline, qui sont insuffisantes pour produire la bronchodilatation, sont une caractéristique inéluctable du traitement régulier à la théophylline. Ceci est une conséquence inévitable de la clearance de la théophylline dans le corps que l'on sait excessivement rapide et un corollaire à la posologie "une prise par jour" de la théophylline, représentant actuellement un objectif majeur du traitement à libération prolongée à la théophylline.

En outre, dans des conditions cliniques, l'interaction synergique au niveau des médiateurs telle que discutée ci-dessus, que l'on obtient en employant les préparations de l'invention, peut présenter des avantages chez les sujets traités, non seulement en termes d'utilité préventive ou prophylactique, mais aussi dans son expression pour les systèmes apparentés au niveau des médiateurs, par exemple dans la réduction synergique de l'hyperréactivité des voies respiratoires, et le développement du mucus et de l'inflammation, etc., comme le prouve la réponse améliorée du patient, par exemple en termes de degré d'obstruction des voies respiratoires, en particulier au cours d'une crise d'asthme. C'est ainsi que l'obstruction des voies respiratoires qu'il est possible de déterminer dans des essais cliniques normalisés, par exemple tels que décrits ci-après, peut se révéler être réduite synergiquement par administration de préparations selon l'invention et comprenant les deux constituants a) et b), si l'on compare aux résultats obtenus chez les sujets recevant a) ou b) seul. Cette interaction obtenue en utilisant les préparations de l'invention peut être particulièrement mise en évidence pendant la phase initiale du traitement de l'asthme, par exemple au cours des 4 à 6 premières semaines suivant le début du

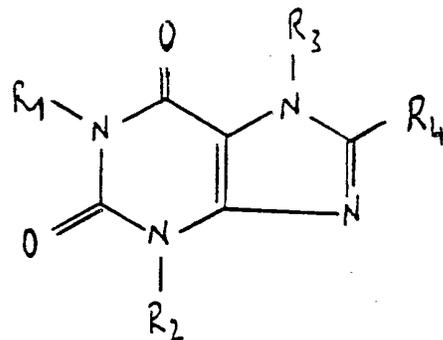
traitement.

On ne pouvait pas prévoir qu'un simple co-traitement puisse procurer de façon reproductible l'interaction synergique décrite, au niveau des médiateurs, que l'on obtient
 5 en employant les préparations de l'invention en clinique. En outre, jusqu'à présent, et en dépit des références de la technique sur l'interaction entre médicaments, par exemple
 entre la théophylline et le kétotifène, comme on l'a discuté ci-dessus, il n'a été fait précédemment aucune proposition
 10 concernant l'administration en combinaison déterminée.

Le constituant a), le kétotifène, peut être présent dans les préparations de l'invention soit sous forme libre ou sous forme de sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, par exemple sous forme de son hydrogénéofumarate. Ces formes salines sont bien tolérées. Les références
 15 au kétotifène de la présente invention doivent donc être comprises comme englobant à la fois le composé libre et ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, sauf indication contraire. Le constituant
 20 a) est de préférence présent dans les préparations de l'invention sous forme de son hydrogénéofumarate.

Les xanthines à activité anti-asthmatique utilisables en tant que constituant b) dans les préparations de la présente invention comprennent celles de formule II

25



(II)

30

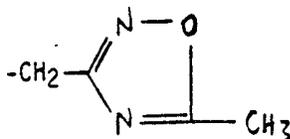
dans laquelle

35 i) R_1 , R_3 et R_4 sont chacun l'hydrogène et R_2 est le

n-propyle ; ou

ii) R_1 et R_2 sont chacun le méthyle, R_3 est le groupe $-(CH_2)_2N(C_2H_5)CH_2CH_2OH$ et R_4 est le benzyle ;

iii) R_1 et R_2 sont chacun le méthyle, R_4 est l'hydrogène
5 et R_3 est



10

Les composés i) à iii) ci-dessus sont connus et sont décrits, ainsi que leurs procédés de production, par exemple dans i) le brevet européen n° 0 011 609, ii) le
15 brevet belge n° 602 888 et iii) le brevet européen n° 0 089 028. Parmi ceux-ci, le composé que l'on préfère utiliser dans les préparations de l'invention est i), connu également et appelé dans la suite enprophylline. La xanthine à activité anti-asthmatique dont l'emploi est particu-
20 lièrement préféré dans les préparations de l'invention est toutefois le composé théophylline de formule IIa indiqué ci-dessus.

Les constituants b) peuvent être présents dans les préparations de l'invention sous forme libre, sous forme de
25 l'un quelconque de leurs produits d'addition et de mélange connus avec un additif pharmaceutiquement acceptable, en particulier les amines pharmaceutiquement acceptables, comme la choline, l'éthanolamine, la diéthanolamine, etc., ou sous forme d'un de leurs sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement
30 acceptable, y compris les sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable de ces produits d'addition. Les mélanges et produits d'addition et leurs sels tels qu'indiqués ci-dessus sont bien connus dans la technique et présentent généralement l'avantage d'une solubilité accrue
35 par rapport au composé libre ou à ses sels. Dans le cas de

la xanthine à activité anti-asthmatique qu'est la théophylline, ceux-ci comprennent, par exemple, les produits théophylline-salicylate de calcium, théophylline-diéthanolamine, théophylline-isopropanolamine et, en particulier, aminophylline [produit d'addition 2 : 1 (parties en poids) de théophylline et d'éthylène-diamine]. Ces produits d'addition et ces sels sont également bien tolérés et les références, dans la présente invention, aux xanthines à activité anti-asthmatique, ainsi qu'à des xanthines spécifiques de cette classe comme la théophylline, doivent donc être comprises comme englobant tant les formes libres que les produits d'addition et de mélange et les sels, comme il est dit ci-dessus, sauf indication contraire. De préférence, les xanthines anti-asthmatiques, comprenant la xanthine préférée qu'est la théophylline, présentes en tant que constituant b) dans les préparations de l'invention sont présentes sous forme de composé libre, par exemple sous forme de théophylline libre.

Les préparations pharmaceutiques selon l'invention comprennent toute forme convenable appropriée pour l'administration entérale ou parentérale et comprenant les constituants a) et b) en combinaison déterminée, c'est-à-dire ensemble et chacun en quantité prédéterminée, par exemple en proportions relatives prédéterminées. Les préparations préférées selon l'invention sont des formes convenant à l'administration orale, ce qui comprend les capsules, les comprimés, les sirops ou analogues. De préférence, les préparations de l'invention constituent une dose unitaire, par exemple pour l'administration orale, chaque dose unitaire comprenant une quantité prédéterminée de chacun des constituants a) et b).

Les préparations selon la présente invention contiennent à la fois les systèmes où les constituants a) et b) sont nettement séparés, par exemple présents ou contenus séparément dans la préparation, ainsi que les systèmes où

ces constituants sont présents en mélange intime ou bien où ils sont tous les deux sensiblement uniformément dispersés dans une matrice commune. Les préparations du premier type comprennent les capsules, par exemple, pour l'administra-
5 tion orale, contenant a) et b) se présentant chacun sous une forme indépendante de granulé, de poudre, de comprimé ou analogue (qu'ils soient mélangés ou pas l'un à l'autre) ou étant tout à fait séparés, par exemple dans les compartiments individuels d'une capsule en deux parties ou dans
10 des couches séparées au sein d'un comprimé à manteau. Les préparations du dernier type comprennent, par exemple, les comprimés ou analogues dans lesquels a) et b) sont chacun sensiblement uniformément distribués dans la masse ou ma-
15 trice du comprimé. Dans ces cas, la masse ou matrice du comprimé comprendra généralement une matrice sensiblement uniforme, par exemple contenant des véhicules, des diluants et/ou des liants solides, etc., comme on en emploie couramment dans la technique. Ces préparations peuvent être fabriquées
20 par exemple comme celles décrites dans les exemples annexés qui suivent.

On préfère en outre que le constituant b) soit présent dans les préparations de l'invention sous une forme à libération prolongée, c'est-à-dire sous une forme permet-
25 tant une libération continue du constituant b) dans le corps ou dans les tissus du corps, sur des périodes de temps prolongées, ou permettant le maintien de concentrations sériques dans le sang du constituant b) relativement constantes sur des périodes de temps prolongées après l'ad-
30 ministration.

Des formes à libération prolongée qui conviennent pour le constituant b) sont connues dans la technique et peuvent être obtenues par l'une quelconque des techniques connues et couramment employées en galénique, en particu-
35 lier en ce qui concerne les formulations à libération prolongée

des xanthines, voir, par exemple, la publication du brevet européen n° 0 122 077, les brevets U.S. n° 4 415 547 et 3 400 185 et la demande PCT WO 83 00284. Elles contiennent des microgranules à libération prolongée, par exemple dans lesquelles les particules individuelles d'un granulé, d'une poudre ou analogue contenant b) sont enrobées d'un revêtement (approprié) permettant la libération prolongée. On peut les obtenir, par exemple, en enrobant une préparation finement divisée, par exemple un granulé ou une poudre de la substance médicamenteuse, avec un enrobage approprié résistant, par exemple résistant au milieu entérique. On va décrire dans la suite des exemples spécifiques de ces microgranules à libération prolongée. Les caractéristiques spécifiques de libération du constituant b) obtenues de cette manière peuvent être modifiées selon les besoins, par exemple en choisissant le matériau d'enrobage, en faisant varier l'épaisseur de l'enrobage appliqué et/ou en faisant varier la dimension des particules de matériau enrobé. Dans la mesure où la clearance des dérivés xanthiques à activité anti-asthmatique, par exemple la théophylline, est fortement spécifique du sujet, les concentrations sériques dans le sang obtenues avec l'emploi d'une préparation à libération prolongée, quelle qu'elle soit, varieront considérablement d'un individu à l'autre. En général toutefois, dans le cas de la théophylline par exemple, les formes à libération prolongée utilisables dans la préparation de l'invention seront telles qu'elles procurent des concentrations sériques dans le sang de l'ordre d'environ 8 à environ 20 ng/ml sur des périodes d'environ 4 à environ 8 heures ou plus, par exemple sur des périodes pouvant atteindre environ 6 heures, après l'administration.

Dans le cas de la théophylline, les formes à libération prolongée préférées pour le constituant b) seront telles qu'elles fournissent les caractéristiques de libéra-

tion de la théophylline approximatives suivantes dans les conditions du laboratoire :

1. Par dissolution d'une quantité d'environ 200 mg dans 1000 ml de HCl 0,1N :

5 a) % de théophylline libérée après 3 h = 40 - 60%, environ, de préférence \approx 45 - 55 %, par exemple \approx 50 % ;

b) % de théophylline libérée après 8 h \approx 70 - 90%, de préférence \approx 75 - 85%, par exemple \approx 80% .

10 2. Par dissolution d'une quantité d'environ 100 mg dans 1000 ml de HCl 0,1N :

a) % de théophylline libérée après 3 h \approx 45 - 60%, de préférence \approx 50 - 57%, par exemple \approx 53% ;

b) % de théophylline libérée après 8 h \approx 80 - 100% de préférence \approx 85 - 95%, par exemple \approx 90% .

15 La libération moyenne de théophylline dans les conditions du 1) ci-dessus après 1 heure ne dépasse pas, de préférence, environ 30%, mieux encore environ 25%. La libération horaire de théophylline dans les conditions du 1) ci-dessus sur une période de 8 heures varie de préférence
20 d'environ 4 à 20%, de préférence d'environ 5 à 15%/heure.

Ces formes procurent ainsi de préférence une libération maximale de la théophylline de i) environ 60%, de préférence environ 55% et ii) 100%, de préférence environ 90 - 95% après i) 3 heures et ii) 8 heures dans les conditions
25 normalisées définies respectivement dans 1. et 2. ci-dessus. (Toutes les mesures sont effectuées à la température ambiante avec une agitation mécanique à environ 90 tours par minute. Le pH est avantageusement ajusté au bout d'environ 120 minutes.)

30 Lorsque le constituant b) est de la théophylline sous forme libre, une forme à libération prolongée préférée utilisable dans les préparations de la présente invention consiste en des microgranules retard de théophylline disponibles dans le commerce sous forme du produit "BRONCHORETARD
35 de la société KLINGE AG. La préparation d'une autre forme

préférée à libération prolongée est décrite dans l'exemple la qui suit.

En général, les constituants a) et b) seront présents dans les préparations de l'invention en proportion d'environ 1 : 50 à 500 parties en poids, de préférence d'environ 1 : 100 à 500 parties en poids (a : b). Dans des modes de réalisation particuliers et préférés, les préparations de l'invention comprennent les constituants a) et b) en proportion d'environ 1 : 50 à 350 parties en poids, en particulier d'environ 1 : 100 à 300 parties en poids ou d'environ 1 : 50 à 300 parties en poids, notamment d'environ 1 : 100, 200 ou 300 parties en poids, par exemple d'environ 1 : 200 ou 300 parties en poids.

Lorsque les préparations de l'invention sont sous forme d'une dose unitaire, les doses unitaires individuelles contiendront avantageusement d'environ 1 à environ 2 mg, de préférence environ 1 mg de constituant a). De préférence, ces doses unitaires contiendront au maximum environ 500, de préférence au maximum environ 350, mieux encore environ 300 mg de constituant b). Ainsi, les doses unitaires préférées contiendront environ 1 mg ou environ 2 mg (mais spécialement environ 1 mg) de constituant a) et d'environ 50 à environ 500 mg de préférence d'environ 100 à environ 350 mg par exemple environ 100, 150, 175, 200 ou 300, en particulier environ 175, 200 ou 300 mg de constituant b), destinées à 1 à 4, de préférence 1 ou 2 prises quotidiennes.

Ces compositions seront utilisables dans le traitement de tous les états pour lesquels on applique actuellement un traitement au kétotifène, ainsi que pour les états qui nécessitent une activité bronchodilatatrice, par exemple dans le traitement de l'asthme actif et dans le traitement initial de l'asthme. Lorsqu'on envisage une posologie consistant en une prise par jour, ou que la bronchodilatation est fondamentale pour le traitement, les quantités du

constituant b) présent seront généralement plus élevées, par exemple, dans le cas de doses unitaires, de l'ordre d'environ 200 mg, ou de préférence supérieures ou égales à 300 mg. Lorsque les doses sont à administrer 2 fois par jour ou davantage, ou lorsque la bronchodilatation n'est pas cruciale pour le traitement, par exemple dans le cas de la prophylaxie ou d'un traitement d'entretien de l'asthme, ou dans le cas du traitement de la bronchite, les quantités de constituant b) présent dans les préparations de l'invention peuvent être plus faibles, profitant ainsi de l'avantage spécial de l'interaction synergique des deux constituants au niveau des médiateurs, telle que décrite et discutée dans la présente invention. Pour ces objectifs, les compositions de l'invention peuvent en contenir aussi peu qu'environ 50 à environ 300 mg.

[Les proportions pondérales ci-dessus et les valeurs en mg indiquées doivent être comprises comme s'appliquant aux constituants a) et b) sous forme libre, c'est-à-dire aux quantités et proportions relatives du kétotifène libre et, par exemple, de la théophylline libre. Lorsqu'on emploie des sels/composés d'addition des constituants a) ou b), les quantités employées seront celles correspondant aux quantités de a) libre ou de b) libre indiquées].

L'utilité avantageuse des compositions selon la présente invention et, en particulier, l'interaction synergique du kétotifène et des xanthines à activité anti-asthmaticque, par exemple de la théophylline, par exemple en ce qui concerne l'activité protectrice telle qu'on l'a discuté ci-dessus, peut être démontrée aussi bien en clinique que sur les modèles classiques d'animaux. Ainsi, l'interaction synergique mutuelle du kétotifène et de la théophylline au niveau des médiateurs, par exemple en ce qui concerne le bronchospasme déclenché par le PAF, peut être mise en évidence par exemple de la manière suivante :

Méthodologie

Les cobayes anesthésiés respirant spontanément réagissent à une injection intraveineuse de PAF par une augmentation de la résistance des voies respiratoires et une diminution de la compliance dynamique. L'emploi du PAF pour tester l'efficacité d'un médicament est rendu difficile par les différences de sensibilité d'un animal à l'autre, par une relation dose - effet à fortes variations et par une interaction potentielle entre les doses. Cependant, il est possible d'établir un protocole dans lequel jusqu'à quatre injections intraveineuses successives à dose constante de PAF, à intervalles de 10 minutes, entraîneront des réponses très semblables. Cela permet d'utiliser ces préparations pour évaluer régulièrement les effets du médicament. Chez ces animaux, les médicaments sont administrés par voie intraveineuse 5 minutes (pour le kétotifène ou le sérum physiologique) ou 1 minute (pour l'aminophylline, composé d'addition de la théophylline spécifiquement décrit ci-dessus, ou le sérum physiologique) avant une injection de PAF. L'inhibition est estimée en comparant la réponse post-traitement avec la réponse juste avant le traitement par le médicament. La différence conjuguée entre les deux réponses est commodément exprimée sous forme de pourcentage par rapport à la réponse juste avant le traitement par le médicament.

Afin de tester la synergie entre le kétotifène et l'aminophylline, on adopte comme essai rigoureux la technique de l'isobole [Berenbaum, Clin. Exp. Immunol., 28, 1-18 (1977)]. On emploie des doses de kétotifène comprises entre 0,56 µg/kg et 18 µg/kg soit seules soit en combinaison avec des doses d'aminophylline comprises entre 0,01 mg/kg et 0,32 mg/kg. Les réponses sont déterminées pour au moins cinq animaux par dose ou par combinaison de doses, sauf pour les animaux traités avec le sérum physiologique (neuf) et pour les animaux recevant 0,32 mg/kg d'aminophylline

(dix) ou recevant 1,8 µg/kg de kétotifène (sept), lorsqu'on utilise des animaux supplémentaires. Dans l'étude, on utilise un total de quatre vingt six animaux.

Résultats

5 Le traitement des animaux avec deux doses de sérum physiologique provoque une réduction insignifiante (4%) de la réponse au PAF. Le traitement au kétotifène provoque une réduction liée à la dose, l'inhibition apparaissant à la dose la plus faible. Le traitement à l'aminophylline pro-
10 voque aussi une inhibition liée à la dose, mais dont la courbe a une pente plus faible que celle observée avec le kétotifène. Ce résultat, ainsi que le résultat obtenu pour les combinaisons de médicaments, est représenté graphique-
15 ment sur la figure 1 annexée. Sur la figure 1, les effets inhibiteurs de chaque dose sont indiqués près de chaque axe. Les effets inhibiteurs des combinaisons des médica-
20 ments sont indiqués à l'intersection appropriée. D'après ces résultats, il est possible de construire deux isoboles indiquant les réponses inhibitrices à l'aminophylline. Ces deux isoboles présentent une concavité, ce qui est caractéristique d'une interaction synergique.

Conclusion

 La synergie apparaît à l'évidence entre le kétotifène à une dose proche de la dose thérapeutique et l'aminophylline à une dose qui serait considérée comme sub-thé-
25 rapeutique pour obtenir une activité bronchodilatatrice, mais qui produit des concentrations en médicament que l'on rencontre fréquemment à la fois dans l'asthme et dans la bronchite, au cours du traitement à l'aminophylline.

30 L'utilité avantageuse des compositions selon la présente invention peut aussi être mise en évidence dans des essais cliniques, par exemple menés de la manière suivante :

Conditions de l'essai

35 L'essai est mené en employant deux groupes de 12

patients, hommes et femmes, entre 16 et 65 ans. Les patients choisis souffrent d'asthme bronchique chronique saisonnier ou persistant (avec bronchospasme réversible allergique ou de forme mixte), diagnostiqué à l'aide de l'anamnèse par test cutané ou dosage des IgE spécifiques à l'allergène et, éventuellement, confirmé par une provocation par inhalation. Les formes légères à moyennement graves sont caractérisées par une obstruction bronchique légère à moyenne lors de la détermination répétée de la symptomatologie de crise/de durée.

On applique les paramètres d'exclusion suivants : grossesse ; maladie grave du foie ou des reins ; état consécutif à un infarctus du myocarde (ne datant pas de moins de 6 mois) ; diabète sucré difficilement régularisable ; maladie gastro-intestinale susceptible d'influencer la résorption, le métabolisme ou l'excrétion de la substance étudiée, par exemple diarrhée chronique, syndrome de malabsorption, etc. ; troubles de la fréquence cardiaque ; ulcère de l'estomac ou de l'intestin ; sujets connus comme non fiables ou présentant une instabilité psychologique.

Autant que possible, les sujets ne reçoivent une médication β -sympathomimétique ou anti-cholinergique supplémentaire que lorsque celle-ci s'avère essentielle pour interrompre une crise d'asthme. Dans les cas où c'est absolument essentiel, on permet une autre médication, par exemple un traitement aux corticostéroïdes ou aux antibiotiques, en enregistrant la nature de ce traitement, sa durée et la dose appliquée. Dans le cas où les patients reçoivent déjà un traitement continu de substances bronchodilatatrices, de stéroïdes ou de théophylline, on le réduit par étapes seulement pendant les 2 ou 3 premières semaines de l'essai.

On emploie les préparations suivantes pour l'essai.

a) Comprimés contenant 1 mg de kétotifène + 200 mg de théophylline à libération prolongée en combinaison détermi-

née et préparés selon l'exemple 1 ci-dessous.

b) Comprimés contenant 1mg de kétotifène + 300 mg de théophylline à libération prolongée en combinaison déterminée et préparés selon l'exemple 2 ci-dessous.

5 c) Comprimés contenant 1 mg de kétotifène seulement et préparés selon l'exemple 1b ci-dessous, mais en omettant le constituant a).

d) Comprimés contenant 200 mg de théophylline à libération prolongée, préparés selon l'exemple 1b ci-dessous,
10 mais en omettant le constituant b).

e) Comprimés contenant 300 mg de théophylline à libération prolongée, préparés selon l'exemple 2 ci-dessous, mais en omettant le constituant b).

Chaque patient reçoit 420 comprimés. Les préparations de l'essai sont distribuées aux patients au hasard
15 selon la méthode du double aveugle dans laquelle on donne aux sujets de poids ≤ 50 kg et recevant de la théophylline (seule ou en combinaison avec le kétotifène) une préparation de 200 mg de théophylline [à savoir selon a) ou d) ci-
20 dessus] et aux sujets pesant plus de 50 kg et recevant de la théophylline (seule ou en combinaison avec le kétotifène) une préparation de 300 mg de théophylline [à savoir selon b) ou e) ci-dessus]. Tous les comprimés sont d'aspect essentiellement identique, les comprimés c) étant fournis
25 en deux dimensions, la plus petite (destinée à être administrée aux sujets de poids inférieur ou égal à 50 kg) correspondant à une variante de comprimés comprenant 200 mg de théophylline, la plus grande (destinée à être administrée à des sujets pesant plus de 50 kg) correspondant à une variante de comprimé comprenant 300 mg de théophylline.
30

Au cours de l'étude, chaque patient prend 2 comprimés par jour (le matin et le soir) par voie orale. La durée de l'étude pour chaque patient est de 6 mois.

Le contrôle clinique s'effectue, pour chaque sujet,
35 2, 4, 6 et 8 semaines après le début de l'essai et ensuite

à 4 semaines d'intervalle. Au cours de chaque contrôle, on mesure les paramètres suivants :

- ◇ capacité vitale
- ◇ volume de réserve expiratoire
- 5 ◇ capacité fonctionnelle résiduelle
- ◇ résistance totale
- ◇ volume de fermeture
- ◇ débit volumique.

On enregistre les détails quant au nombre et à la gravité des symptômes apparus - apparition d'une difficulté à respirer, toux, expectoration - rapportés par les patients faisant l'objet de l'essai.

On prélève 5 ml de sang chez chaque patient avant de commencer l'essai et 1 mois plus tard pour doser la théophylline. Le second prélèvement est fait 4 - 8 heures après l'administration de la préparation étudiée.

Résultats

Les patients recevant le kétotifène + la théophylline en combinaison déterminée s'avèrent présenter une réponse améliorée de manière significative, par exemple pour la liste des paramètres suivants, par rapport aux sujets recevant le kétotifène ou la théophylline seuls : capacité à 1 seconde en % de la capacité vitale ; débit volumique 25 ; résistance totale et volume de fermeture. Une amélioration significative est également enregistrée pour les sujets recevant le kétotifène + la théophylline en combinaison déterminée pour la liste des paramètres suivants : capacité vitale ; volume de réserve expiratoire ; débit volumique 25, 50 et 75 ; et capacité fonctionnelle résiduelle. En particulier, les résultats obtenus pendant les quatre à six premières semaines suivant le début de l'essai pour les paramètres individuels mesurés, en particulier la résistance totale, indiquent que l'efficacité enregistrée pour les sujets recevant le kétotifène + théophylline en combinaison déterminée est supérieure à celle que l'on peut envisager à

partir des résultats obtenus pour les sujets recevant le kétotifène ou la théophylline seuls, c'est-à-dire qu'ils indiquent une efficacité superadditive.

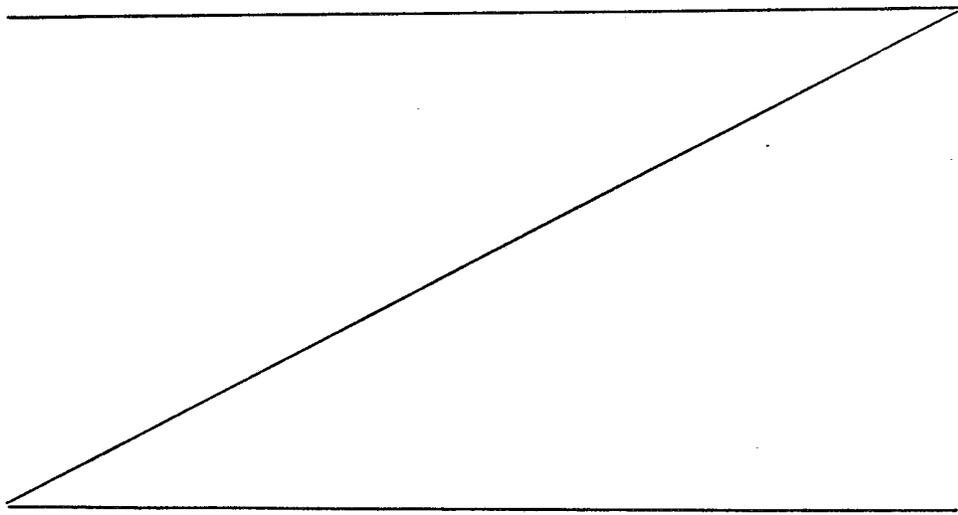
Selon ce qui précède, la présente invention a aussi
5 pour objet une préparation pharmaceutique destinée au traitement de l'asthme et présentant ou procurant une efficacité superadditive ou synergique, en particulier au niveau des médiateurs, ou présentant ou procurant une efficacité anti-asthmatique préventive ou prophylactique super-
10 additive ou synergique, en particulier au niveau des médiateurs, par exemple tel qu'on le met en évidence par la réduction de l'obstruction des voies respiratoires, par exemple consécutive à une hyperréactivité des voies respiratoires, au développement de mucus, à une inflammation,
15 etc., cette préparation comprenant a) du kétotifène et b) une xanthine à activité anti-asthmatique, en combinaison déterminée (par exemple telle que décrite dans la présente invention).

Dans une variante de réalisation, l'invention a
20 pour objet l'utilisation d'une préparation pharmaceutique (par exemple telle que décrite dans la présente demande) comprenant a) du kétotifène et b) une xanthine à activité

25

30

35



anti-asthmatique en combinaison déterminée, pour un traitement tel que défini ci-dessus; ou

L'utilisation a) de kétotifène et b) d'une xanthine à activité anti-asthmatique pour fabriquer une préparation pharmaceutique (par exemple telle que décrite dans la présente invention) comprenant a) et b) en combinaison déterminée, utilisable pour un traitement tel que défini ci-dessus.

Les exemples suivants illustrent les préparations de la présente invention et leur fabrication.

EXEMPLE 1

Préparation de comprimés comprenant 200 mg de théophylline libre sous forme à libération prolongée et l'équivalent de 1 mg de kétotifène libre

15 la) Préparation des microgranules de théophylline à libération prolongée

On dissout 4,135 kg d'éthylcellulose, 0,37 kg d'hydroxypropylméthylcellulose et 0,53 kg de phtalate de di-n-butyle dans un mélange comprenant 30 kg d'isopropanol, 3 kg d'éthanol et 10 kg de H₂O, pour obtenir une solution d'enrobage ayant une viscosité de 170-230 cP.

On remplit le réservoir d'un appareil d'enrobage par pulvérisation Glatt W56-60, équipé de tuyères Schlick de 2,5 mm de diamètre, de 49,5 kg de granulé de théophylline régulier (par exemple fourni directement par la société Boehringer - environ 9-10% de granules de diamètre > 0,71 mm, environ 60 - 70% de granules de diamètre > 0,50 mm). Le granulé est enrobé par pulvérisation de la solution sus-mentionnée, l'enrobage s'effectuant dans les conditions suivantes :

30	écartement des tuyères	50 cm
	intervalle de vibration	60 s
	durée de vibration	10 s
	température de la solution pulvérisée	22-27°C
35	pression de pulvérisation	3,8 bars

capacité d'alimentation pompe	environ 20 l/g
température entrée d'air	27-31°C
température dans la masse du granulé	25-27°C
volume d'air employé	2600-4600 m ³ /h

5 A la fin de l'opération de pulvérisation, le produit enrobé par pulvérisation est séché pendant 10 minutes à 45-55°C.

La totalité de l'opération d'enrobage par pulvérisation est conduite de manière à donner une durée de traitement totale d'environ 200 minutes, ce qui fournit un produit dans lequel le rapport enrobage : théophylline est d'environ 1 : 100 (parties en poids).

1b) Préparation des comprimés du produit

	<u>Ingrédients</u>	<u>Proportions relatives en mg</u>
15	a) Granules de théophylline à libération prolongée obtenues selon la) ci-dessus	220,30 *
	b) Hydroqénofumarate de kétotifène	1,38 **
	c) Acide lactique	90,00
20	d) Granulé de cellulose	60,00
	e) Poudre de cellulose	58,32
	f) Acide stéarique	100,00

* = 200 mg de théophylline libre non enrobée

** = 1 mg de kétotifène libre.

25 Les ingrédients sont soigneusement mélangés de façon classique et pressés en comprimés individuels avant un poids total de 530,00 mg et comprenant chacun 200 mg de théophylline libre et l'équivalent de 1 mg de kétotifène libre.

30 On détermine dans des conditions de laboratoire normalisées les caractéristiques de vitesse de libération de la théophylline pour les comprimés produits [6 comprimés dans 500 ml de suc gastrique simulé (HCl 0,1N à pH 7.5 avec ajustement du pH à 1,2 heures et 3 heures), sur 8 heures, 35 avec agitation mécanique à 50 tours par minute], lesquelles

sont les suivantes :

	<u>TEMPS ECOULE</u>	<u>% THEOPHYLLINE LIBEREE</u>
	1 h	environ 12%
	2 h	environ 22%
5	3 h	environ 34%
	5 h	environ 64%
	8 h	environ 87%

EXEMPLE 2

10 Préparation de comprimés contenant 300 mg de théophylline libre sous forme à libération prolongée et l'équivalent de 1 mg de kétotifène libre

On répète le mode opératoire de l'exemple 1, mais en employant les proportions relatives suivantes (en mg) des ingrédients a) à f) dans l'étape 1b) : a) 330,50 [= 300 mg de théophylline libre non enrobée]. b) 1,38 (= 1 mg de kétotifène libre). c) 80. d) 60,00. e) 57,12. f) 100,00.

Les comprimés produits pèsent chacun 630,00 mg et comprennent 300 mg de théophylline libre et l'équivalent de 1 mg de kétotifène libre.

20 On détermine dans des conditions de laboratoire normalisées, comme il est décrit dans l'exemple 1, les caractéristiques de vitesse de libération de la théophylline pour les comprimés produits, lesquelles sont les suivantes

	<u>TEMPS ECOULE</u>	<u>% THEOPHYLLINE LIBEREE</u>
25	1 h	environ 11%
	2 h	environ 21%
	3 h	environ 31%
	5 h	environ 65%
	8 h	environ 89%

30 EXEMPLE 3

Préparation de capsules contenant 150 mg de théophylline libre et l'équivalent de 1 mg de kétotifène libre

3a) Préparation de la masse du comprimé de kétotifène

35

	<u>Ingrédients</u>	<u>Proportion relative en mg</u>
	a) Hydrogénofumarate de kétotifène .	1,38 *
	b) Talc	0,16
5	c) Hydrogénophosphate de calcium anhydre	35,26
	d) Amidon de maïs	5,26
	e) Amidon de maïs séché	2,6
	f) Stéarate de magnésium	0,5
	* = 1 mg de kétotifène libre	

10 Les ingrédients sont soigneusement mélangés de façon classique et pressés en comprimés individuels pesant chacun environ 45,00 mg et contenant l'équivalent de 1 mg de kétotifène libre.

3b) Préparation des capsules de produit

15 On remplit une capsule de gélatine dure de 162,9 mg de microgranules de théophylline retard provenant de la société Klinge AG telle que décrite ci-dessus [= 150 mg de théophylline libre non enrobée] et de 1 comprimé obtenu selon l'étape 3a) ci-dessus et on ferme les capsules.

20 EXEMPLE 4

Préparation de capsules comprenant l'équivalent de 1 mg de kétotifène libre et de la théophylline libre en quantités variables

25 On prépare des capsules de gélatine dure de manière analogue à celle de l'exemple 3, contenant 1 comprimé obtenu selon l'exemple 3a) et des microgranules de théophylline retard provenant de la société Klinge AG de la façon indiqués dans l'exemple 3b), avec les quantités précisées ci-dessous :

- 30 4a) 54,3 mg = 50,00 mg de théophylline libre non enrobée
 4b) 108,6 mg = 100,00 mg de théophylline libre non enrobée
 4c) 190,05 mg = 175,00 mg de théophylline libre non enrobée
 4d) 217,2 mg = 200,00 mg de théophylline libre non enrobée
 4e) 325,8 mg = 300,00 mg de théophylline libre non enrobée
 35 4f) 380,1 mg = 350,00 mg de théophylline libre non enrobée

Les microgranules de théophylline à libération prolongée du type général décrit ci-dessus dans l'exemple la. à savoir comprenant un granulé de théophylline comme noyau et un enrobage tel qu'indiqué ci-dessus, sont aussi nouvelles.

La présente invention a encore pour objet :

I. La théophylline sous forme de microgranules à libération prolongée comprenant un granulé constitué essentiellement de théophylline libre en tant que matière centrale ou noyau, recouvert d'un enrobage pour microgranules comprenant de l'éthylcellulose et de l'hydroxypropylméthylcellulose.

De préférence, on réalise l'enrobage par exemple comme il est décrit dans l'exemple 1, de manière que pratiquement tous les granulés comprenant le noyau soient individuellement enrobés. Il convient que les granulés comprenant le noyau aient des caractéristiques dimensionnelles conformes à celles décrites pour le granulé de théophylline jouant le rôle de matériau de départ dans l'exemple la. Il convient que l'enrobage soit appliqué de telle manière que le noyau et l'enrobage soient présents dans les microgranules obtenues en proportion d'environ 1 : 0,5 à 0,2 partie en poids, de préférence d'environ 1 : 0,1 partie en poids. Les microgranules obtenues ont de préférence un diamètre maximum d'environ 2,0 mm et un diamètre minimum d'environ 0,3 mm. De préférence, environ 55 à environ 85%, mieux encore environ 50 à environ 80% des microgranules obtenues ont un diamètre $> 0,71$ mm. De préférence, pas plus d'environ 1,0%, de préférence pas plus d'environ 0,5% des microgranules obtenues ont un diamètre $> 1,4$ mm, et pas plus d'environ 15%, de préférence pas plus d'environ 10-12% n'ont un diamètre $> 1,0$ mm.

Le rapport hydroxypropylméthylcellulose/éthylcellulose dans l'enrobage appliqué est avantageusement d'environ 1 : 6 à 14 parties en poids, de préférence d'environ 1 : 8 à 12 parties en poids et, mieux encore, d'environ 1 : 9 à

11 parties en poids. De préférence, l'enrobage comprend aussi un agent adoucissant comme le phtalate de di-n-butyle. Lorsqu'il est présent, l'agent adoucissant est de préférence présent en quantité d'environ 8 à environ 15%,
5 mieux encore d'environ 12%, en poids par rapport au poids total de matière enrobante.

L'invention a en outre pour objet

II. Un procédé de production de théophylline sous forme de microgranules à libération prolongée telles que définies
10 dans I. ci-dessus, ce procédé consistant à enrober par pulvérisation un granulé de théophylline avec un mélange enrobant comprenant une solution méthanolique d'éthylcellulose et d'hydroxypropylméthylcellulose. De préférence, ce procédé est mis en oeuvre en employant des paramètres et/ou
15 des conditions individuels comme décrit ci-dessus dans l'exemple la.

En outre, la présente invention a aussi pour objet

III. Une préparation pharmaceutique comprenant a) du kétotifène, de préférence sous forme de son hydrogéné-
20 fumarate, et b) de la théophylline en microgranules comme défini dans I. ci-dessus, en combinaison déterminée, en particulier une préparation pharmaceutique telle qu'indiquée ci-dessus comprenant un comprimé ou analogue dans lequel a) et b) sont chacun sensiblement uniformément distri-
25 bués dans toute la masse ou matrice du comprimé.

L'invention a aussi pour objet

IVa. Un procédé de fabrication d'une préparation pharmaceutique telle que définie ci-dessus, présentant une efficacité améliorée dans le traitement, en particulier dans
30 le traitement préventif ou prophylactique, de l'asthme ; ou une efficacité améliorée dans la réduction de l'obstruction des voies respiratoires, en particulier au cours du traitement préventif ou prophylactique de l'asthme ; ce procédé consistant à mettre a) le kétotifène, de préférence sous forme
35 de son hydrogénéofumarate, en association avec une xanthine

à activité anti-asthmatique en combinaison déterminée ;
ainsi que

IVb. Un procédé de fabrication d'une préparation pharmaceutique telle que définie en III ci-dessus, ce procédé
5 consistant à mettre les constituants a) et b) en combinaison déterminée, en particulier à mélanger ensemble intimement les constituants a) et b) avec un diluant ou véhicule solide, pharmaceutiquement acceptable,
pour produire une masse capable d'être formée en comprimés
10 ou analogues et à transformer cette masse en comprimés ou analogues .

Des caractéristiques de vitesse de libération de la théophylline convenables pour les préparations telles que définies dans III ci-dessus en comprimés ou
15 analogues, par exemple du type décrit précédemment dans les exemples 1 et 2, dans des conditions de laboratoire normalisées telles que celles décrites dans l'exemple 1, sont par exemple comme suit :

	<u>TEMPS ECOULE</u>	<u>% THEOPHYLLINE LIBEREE</u>
20	1. 1 heure	< 20 %, de préf. environ 15 % ou moins
	2. 2 heures	< 30 %, de préf. environ 25 % ou moins
	3. 3 heures	< 40 %, de préf. environ 35 % ou moins
	4. 5 heures	< 70 %, de préf. environ 65 % ou moins
	5. 8 heures	< 95 %, de préf. environ 90 % ou moins

R E V E N D I C A T I O N S

- 1.- Préparation pharmaceutique comprenant a) du kétotifène et b) une xanthine à activité anti-asthmatique en combinaison déterminée.
- 5 2.- Préparation pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend de l'hydrogénofumarate de kétotifène comme constituant a).
- 3.- Préparation pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend de l'enprophylline comme constituant b).
- 10 4.- Préparation pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend de la théophylline comme constituant b).
- 5.- Préparation pharmaceutique selon la revendication 15 4, caractérisée en ce qu'elle comprend de la théophylline libre comme constituant b).
- 6.- Préparation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que b) se présente sous une forme à libération prolongée.
- 20 7.- Préparation pharmaceutique selon la revendication 6, caractérisée en ce que b) se présente sous forme de microgranules à libération prolongée.
- 8.- Préparation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle se 25 présente sous forme de dose unitaire.
- 9.- Préparation pharmaceutique selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de dose unitaire appropriée pour une administration orale.
- 10.- Préparation pharmaceutique selon la revendication 30 9, caractérisée en ce qu'elle comprend une capsule ou analogue dans laquelle a) et b) sont contenus indépendamment.
- 11.- Préparation pharmaceutique selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle est constituée par un comprimé ou analogue dans lequel a) et b) sont chacun distribués

pratiquement uniformément dans toute la masse ou matrice du comprimé.

- 12.- Préparation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que a) et b) sont présents en proportions d'environ 1 : 50 à 500 parties en poids [a) libre : b) libre].
- 13.- Préparation pharmaceutique selon la revendication 12, caractérisée en ce que a) et b) sont présents en proportions d'environ 1 : 50 à 350 parties en poids.
- 10 14.- Préparation pharmaceutique selon la revendication 13, caractérisée en ce que a) et b) sont présents en proportions d'environ 1 : 100 à 300 parties en poids.
- 15 15.- Préparation pharmaceutique selon la revendication 12, caractérisée en ce que a) et b) sont présents en proportions d'environ 1 : 50 à 300 parties en poids.
- 20 16.- Préparation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 8 à 11, caractérisée en ce qu'elle comprend environ 1 à environ 2 mg de a) [sur la base du composé libre] et d'environ 50 à environ 500 mg de b) [sur la base du composé libre].
- 17.- Préparation pharmaceutique selon la revendication 16, caractérisée en ce qu'elle comprend environ 1 mg de a).
- 18.- Préparation pharmaceutique selon l'une des revendications 16 ou 17, caractérisée en ce qu'elle comprend environ 100 à environ 350 mg de b).
- 25 19.- Préparation pharmaceutique selon la revendication 18, caractérisée en ce qu'elle comprend environ 175, 200 ou 300 mg de b).
- 20.- Théophylline sous forme de microgranules à libération prolongée comprenant un granulé essentiellement constitué par de la théophylline libre comme matière centrale ou noyau, recouvert d'un enrobage pour microgranules comprenant de l'éthylcellulose et de l'hydroxypropylméthylcellulose.
- 30 21.- Théophylline sous forme de microgranules selon la revendication 20, caractérisée en ce que pratiquement tous
- 35

les granulés de l'ensemble du granulé ont un enrobage individuel.

22.- Théophylline sous forme de microgranules selon la revendication 21, caractérisée en ce que les microgranules ont un diamètre minimum d'environ 0,3 mm et un diamètre maximum
5 d'environ 2,0 mm et un diamètre moyen d'environ 0,7 mm.

23.- Théophylline sous forme de microgranules selon l'une quelconque des revendications 20 à 22, caractérisée en ce que le noyau et l'enrobage sont présents en proportion d'environ 1 : 0,02 à 0,3 partie en poids.

10 24.- Théophylline sous forme de microgranules selon la revendication 23, caractérisée en ce que le noyau et l'enrobage sont présents en proportion d'environ 1 : 0,05 à 0,2 partie en poids.

25.- Théophylline sous forme de microgranules selon la revendication 24, caractérisée en ce que le noyau
15 et l'enrobage sont présents en proportion d'environ 1 : 0,1 partie en poids.

26.- Théophylline sous forme de microgranules selon l'une quelconque des revendications 20 à 25, caractérisée en ce
20 que le rapport hydroxypropylméthylcellulose/éthylcellulose dans l'enrobage est d'environ 1 : 6 à 14 parties en poids.

27.- Théophylline sous forme de microgranules selon la revendication 26, caractérisée en ce que le rapport hydroxypropylméthylcellulose/éthylcellulose dans l'enrobage est
25 d'environ 1 : 8 à 12 parties en poids.

28.- Théophylline sous forme de microgranules selon la revendication 27, caractérisée en ce que le rapport hydroxypropylméthylcellulose/éthylcellulose dans l'enrobage est d'environ 1 : 9 à 11 parties en poids.

30 29.- Théophylline sous forme de microgranules selon l'une quelconque des revendications 20 à 28, caractérisée en ce que l'enrobage comprend en outre du phtalate de di-n-butyle.

35 30.- Théophylline sous forme de microgranules selon la revendication 29, caractérisée en ce que le phtalate de di-

n-butyle est présent en quantité d'environ 8 à environ 15% en poids par rapport au poids total de la matière d'enrobage.

5 31.- Théophylline sous forme de microgranules selon la revendication 30, caractérisée en ce que le phtalate de di-n-butyle est présent en quantité d'environ 10 à environ 12% en poids par rapport au poids total de la matière d'enrobage.

10 32.- Préparation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 7 à 19, caractérisée en ce que b) comprend de la théophylline libre en microgranules selon l'une quelconque des revendications 20 à 31.

15 33.- Utilisation d'une préparation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 19 ou 32 pour le traitement, en particulier le traitement préventif ou prophylactique de l'asthme, ou pour la réduction de l'obstruction des voies respiratoires, en particulier au cours du traitement préventif ou prophylactique de l'asthme.

20 34.- Utilisation a) du kétotifène et b) d'une xanthine à activité anti-asthmatisque pour la fabrication d'une préparation pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 19 ou 32 destinée à l'utilisation selon la revendication 33.

25 35.- Procédé de fabrication d'une préparation pharmaceutique présentant une efficacité améliorée dans le traitement, en particulier dans le traitement préventif ou pro-

phylactique de l'asthme, ou une efficacité améliorée dans la réduction de l'obstruction des voies respiratoires, en particulier au cours du traitement préventif ou prophylactique de l'asthme, ce procédé étant caractérisé en ce qu'il
5 consiste à mettre a) du kétotifène, de préférence sous forme de son hydrogénofumarate, en association avec une xanthine à activité anti-asthmatique en combinaison déterminée.

36.- Procédé de production de théophylline sous forme de
10 microgranules à libération prolongée selon l'une quelconque des revendications 20 à 31, caractérisé en ce qu'il consiste à enrober par pulvérisation un granulé de théophylline avec un mélange d'enrobage comprenant une solution méthanolique d'éthylcellulose et d'hydroxypropylméthylcellulose.

FIG. 1

