

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 674 751

②1 N° d'enregistrement national : **92 04148**

⑤1 Int Cl⁵ : A 61 K 31/135, 31/44, 31/47, 31/52, 31/235, 31/445

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 02.04.92.

③0 Priorité : 05.04.91 GB 9107196.

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 09.10.92 Bulletin 92/41.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche : *Le rapport de recherche n'a pas été établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : SANDOZ (S.A.) — CH.

⑦2 Inventeur(s) : Morley John.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Sandoz Huningue S.A.

⑤4 Utilisation améliorée de médicaments bronchodilatateurs β_2 -stimulants.

⑤7 L'invention décrit l'utilisation améliorée de médicaments bronchodilatateurs β_2 -sympathomimétiques sélectifs, dans le traitement d'affections obstructives ou inflammatoires des voies respiratoires, par exemple de l'asthme, qui comprend l'utilisation des médicaments sous forme d'énantiomère au lieu de la forme racémique classique. L'utilisation améliorée réduit les effets secondaires, par exemple l'exacerbation de l'état pathologique basal ou l'altération ou la détérioration de la fonction pulmonaire.

FR 2 674 751 - A1



La présente invention concerne une utilisation nouvelle et améliorée de bronchodilatateurs sympathomimétiques β_2 -stimulants (également dénommés ici " β_2 -sympathomimétiques") sélectifs, dans le traitement d'affections inflammatoires ou obstructives des voies respiratoires, en particulier de l'asthme.

Les bronchodilatateurs utilisés dans le traitement d'affections obstructives ou inflammatoires des voies respiratoires, par exemple de l'asthme, peuvent être classés en trois catégories:

1. médicaments adrénérgiques ou sympathomimétiques (les termes "adrénérgique" et "sympathomimétique" sont utilisés indifféremment dans la technique);
2. médicaments anticholinérgiques; et
3. médicaments de type méthylxanthine.

La présente invention concerne la première de ces catégories de médicaments.

Les médicaments adrénérgiques ou sympathomimétiques sont ainsi dénommés car on admet qu'ils exercent leur effet par leur action sur les récepteurs adrénérgiques de l'organisme, dont on connaît trois types distincts par leur fonction, les récepteurs α , β_1 et β_2 . Sur la base de leur interaction avec ces trois types de récepteurs, les médicaments adrénérgiques ou sympathomimétiques peuvent à leur tour être classés en trois catégories:

- 1.1 médicaments sympathomimétiques non sélectifs;
1.2 médicaments sympathomimétiques β -stimulants non sélectifs; et
1.3 médicaments bronchodilatateurs sympathomimétiques
5 β_2 -stimulants sélectifs.

Les médicaments du groupe 1.1 exercent à la fois des effets sympathomimétiques α et β . Ils comprennent les substances actives adrénaline et éphédrine. L'adrénaline et l'éphédrine sont connues cliniquement l'une et l'autre comme
10 des bronchodilatateurs. Bien que, malgré ses effets secondaires dus à ses propriétés α -sympathomimétiques, l'adrénaline soit encore utilisée par certains praticiens pour le traitement de l'asthme aigu, l'adrénaline et l'éphédrine ont été l'une et l'autre largement remplacées dans le traitement
15 de l'asthme.

Les médicaments du groupe 1.2 ont à la fois des activités sympathomimétiques β_1 et β_2 -stimulantes, mais n'ont pas d'activité α -sympathomimétique ou n'ont qu'une activité α -sympathomimétique limitée. L'isoprénaline est le représentant le mieux connu des médicaments du groupe 1.2. L'isoprénaline diffère des médicaments du groupe 1.3 par sa plus grande rapidité mais sa plus courte durée d'action et ses effets cardiotoniques qui proviennent largement de son activité β_1 -stimulante. Bien que l'isoprénaline ait été précédemment largement utilisée en tant que bronchodilatateur
20 dans le traitement de l'asthme, son utilisation est devenue aujourd'hui restreinte cliniquement. Ainsi, au Royaume-Uni, une augmentation du taux de mortalité due à l'asthme dans les années 1960, admise comme étant spécifiquement associée
25 à l'emploi de l'isoprénaline, a entraîné l'arrêt de son application clinique.

Les bronchodilatateurs sympathomimétiques β_2 -stimulants sélectifs du groupe 1.3 (désignés ici dans leur ensemble, pour des raisons de commodité, par "médicaments du groupe 1.3") agissent, comme leur nom l'implique,
35

sélectivement sur les récepteurs adrénergiques β_2 . Les médicaments du groupe 1.3 comprennent, par exemple, les substances actives a) terbutaline, b) albutérol (également connu sous le nom de salbutamol), c) fénotérol, d) hexoprénaline, e) rimitérol, f) isoétharine, g) métoprotérol, h) réprotérol, i) clenbutérol, j) procatérol, k) carbutérol, l) tulobutérol, m) pirbutérol, n) bitoltérol et, plus récemment, ceux que l'on appelle les "bronchodilatateurs sympathomimétiques β_2 -stimulants sélectifs à action prolongée": o) formotérol, p) bambutérol et q) salmétérol [(R,S)-1-(4-hydroxy-3-hydroxyméthylphényl)-2-[6-(4-phénylbutoxy)-hexylamino]éthanol]. Tous les médicaments du groupe 1.3 indiqués plus haut sont disponibles dans le commerce et sont utilisés cliniquement, en général sous la forme de sels pharmaceutiquement acceptables, par exemple sous forme de sulfate [(a), (b), (d) et (g)], bromhydrate [(c) et (e)], chlorhydrate [(f), (h) à (l) et (p)], dichlorhydrate [(d) et (m)], fumarate [(o)], méthanesulfonate [(n)], hydroxynaphtoate [(q)] ou, lorsque cela est approprié, de l'une ou l'autre de leurs formes hydratées - voir par exemple Merck Index, 11^e édition (1989), articles 9089 (a), 209 (b), 3927 (c), 4628 (d), 8223 (e), 5053 (f), 5836 (g), 8142 (h), 2347 (i), 7765 (j), 1840 (k), 9720 (l), 7461 (m), 1317 (n), 4159 (o) et 963 (p) et les références qui y sont citées, et, pour (q), *Am. Rev. Resp. Dis.*, 137 (4, 2/2) 32 (1988).

D'autres médicaments du groupe 1.3 actuellement en développement comprennent par exemple les substances actives r) broxatérol, s) étantérol, t) imoxitérol, u) namintérol, v) picumétérol, w) RP 58802 (Rhône-Poulenc), x) RU 42173 (Hoechst Roussel-Uclaf) et y) ZK 90055 (Schering).

Les médicaments du groupe 1.3 contiennent caractéristiquement, en tant que partie de leur structure, un fragment éthanolamine ou 2-aminoéthanol de formule I



dans laquelle R_1 est un groupe aromatique.

5 R_1 est communément le groupe 3,4- ou 3,5-dihydroxyphényle, comme dans le cas des médicaments du groupe 1.3 (a), (c), (d), (e), (f), (g) et (h) ci-dessus, ou le groupe 4-hydroxy-3-hydroxyméthylphényle, comme dans le cas des médicaments du groupe 1.3 (b) et (q). R_1 peut également
10 être, par exemple le groupe 2-hydroxyméthyl-3-hydroxy-6-pyridyle, 3,4-ditoluoyloxyphényle, 3-formylamino-4-hydroxyphényle, 3,5-N,N-diméthylcarbamoyloxyphényle, 4-amino-3,5-dichlorophényle, 4-hydroxy-3-uréidophényle ou 2-chlorophényle, comme dans le cas des médicaments du
15 groupe 1.3 (l), (m), (o), (p), (i) et (k), respectivement.

Dans la formule I, R_3 est couramment H. Une exception à cet égard est le médicament du groupe 1.3 (e) ci-dessus. En ce cas, R_2 et R_3 forment ensemble un groupe de formule
20 $-(\text{CH}_2)_4-$.

Dans la formule I, R_2 est également communément H. Des exceptions à cet égard sont les médicaments du groupe 1.3 (e), comme indiqué ci-dessus, ainsi que (f) et (j) dans lesquels R_2 est le groupe éthyle.

Etant donné que le fragment de formule I comprend au
25 moins un atome de carbone asymétrique (C1 dans la formule I), tous les médicaments du groupe 1.3 existent sous forme d'isomères optiquement actifs, ledit atome de carbone ayant la configuration (R) ou (S) [telle que désignée à l'aide du système de Cahn-Ingold-Prelog (*Angew. Chem. Intern. Ed.*, 5, 385-415 (1966))]. Lorsque ledit atome de
30 carbone est le seul atome de carbone asymétrique présent, les médicaments du groupe 1.3 existent sous forme d'énantiomères individuels (R) et (S) ou sous forme racémique (RS), c'est-à-dire sous forme d'un mélange 50:50 des énantiomères (R) et (S).
35

Les médicaments individuels du groupe 1.3, dans lesquels R_2 dans le fragment de formule I est différent de H ou dans lesquels le reste de la molécule comprend un atome de carbone asymétrique, existent sous diverses formes isomères, c'est-à-dire sous forme d'isomères individuels (R,R), (S,S), (R,S) et (S,R), sous forme de mélanges racémiques [(RS,RS) et (RS,SR)] comprenant les paires d'énantiomères (R,R) plus (S,S) et (R,S) plus (S,R), ainsi que sous la forme de mélanges de diastéréoisomères comprenant toutes les quatre formes d'isomères. Il en est ainsi, par exemple, dans le cas des médicaments du groupe 1.3 (c), (d), (e), (f) et (o) ci-dessus.

Des énantiomères individuels [par exemple les énantiomères (R) ou (S) ou (R,R) ou (S,S)] de médicaments du groupe 1.3 sont connus et ont été décrits dans la littérature, en même temps que des procédés pour leur préparation. Des études pharmacologiques et des études cliniques, par exemple métaboliques, faisant appel à des volontaires sains, ont été également effectuées au moyen d'énantiomères individuels de médicaments du groupe 1.3. Il est en outre connu que l'activité bronchodilatatrice/ β_2 -sympathomimétique des médicaments du groupe 1.3 existe principalement dans les énantiomères individuels dans lesquels l'atome de carbone portant un groupe hydroxy, Cl dans la formule I, a la configuration (R). Par contre, l'énantiomère (S) correspondant n'a pas d'activité bronchodilatatrice ou n'a qu'une activité bronchodilatatrice très faible [voir par exemple Murase et coll., *Chem. Pharm. Bull.*, 26 (4), 1123-1129 (1976); Hartley et coll., *J. Med. Chem.*, 14 (9), 895-896 (1971); Okamoto et coll., *J. Liq. Chromatogr.*, 11, 2147-2163 (1988); Koster et coll., *Biochem. Pharmacol.*, 35 (12), 1981-1985 (1986); Borgström et coll., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 27, 49-56 (1989) et les références contenues dans ces documents.

Malgré ces connaissances, des médicaments du groupe 1.3 sont commercialisés et utilisés pour un emploi

clinique régulier, par exemple dans le traitement d'affec-
tions obstructives ou inflammatoires des voies respira-
toires, sous forme racémique (RS), c'est-à-dire sous forme
de mélanges des paires d'énantiomères (R) actifs et (S)
5 inactifs en tant que bronchodilatateurs [dans le cas des
médicaments du groupe 1.3 comprenant 2 atomes de carbone
asymétriques, le mélange racémique utilisé cliniquement est
couramment celui comprenant la paire d'énantiomères (R,R)
plus (S,S), à savoir le racémique (RS,RS), comme dans le cas
10 du dénommé "racémique A" du fénotérol - voir Merck Index, réf.
cit.].

Les médicaments du groupe 1.3 peuvent être adminis-
trés par voie orale, par voie parentérale ou (plus couram-
ment) par inhalation, par exemple au moyen de nébuliseurs ou
15 de dispositifs de distribution dosée d'aérosols, ou sous
forme de poudres inhalées. L'inhalation de médicaments du
groupe 1.3 représente actuellement le pivot de la thérapie
par bronchodilatateurs pour le traitement de l'asthme à tous
les degrés de gravité. La durée de la bronchodilatation
20 induite par la majorité des médicaments du groupe 1.3 est
relativement courte, et on les utilise pour soulager la
crise d'asthme comme et quand elle se produit. Comme indiqué
plus haut, les médicaments du groupe 1.3, introduits plus
récemment, par exemple (o), (p) et (q) ci-dessus, sont
25 caractérisés par leur plus longue durée d'action et par
conséquent par la fréquence apparemment réduite des doses
requis.

Bien que les médicaments du groupe 1.3 soient effi-
caces et apparaissent en général être bien tolérés, leur
30 innocuité, en particulier à fortes doses, a été mise en
question pendant de nombreuses années, et de nombreux rap-
ports sont apparus sur les effets nocifs de la thérapie par
les médicaments du groupe 1.3 [voir par exemple Paterson et
coll.: "*American Review of Respiratory Disease*, 120, 844 à
35 1187 (1979), en particulier p. 1165 et suiv.]. Plus récem-

ment, en Nouvelle-Zélande, où l'on a enregistré une augmentation constante des taux de mortalité dus à l'asthme, deux études de cas rapportées dans *Lancet* ont rattaché l'augmentation du taux de mortalité due à l'asthme à l'emploi du médicament du groupe 1.3 fénotérol - voir en particulier l'éditorial " β_2 -agonistes dans l'asthme: soulagement, prévention, morbidité", *Lancet*, 336, 1411-1412 (1990). Un étude canadienne, rapportée subséquentment, constate que l'emploi de médicaments inhalés du groupe 1.3, principalement du fénotérol et de l'albutérol, est associé à "un risque accru de l'issue combinée d'asthme fatal et presque fatal, ainsi que de mortalité due à l'asthme seul" - voir Spitzer et coll., *New England J. of Med.*, 326 (8), 501-506 (1992) et l'éditorial du même numéro, p. 560.

On a proposé diverses explications possibles aux accès constatés d'obstruction accrue des voies respiratoires, d'hypoxémie artérielle ou de bronchospasme "aberrant" ou "paradoxal" ainsi qu'au taux de morbidité accru, associés à l'emploi, en particulier à long terme et à forte dose, de médicaments du groupe 1.3.

Ces explications ont inclus, par exemple, un tonus myogène réactif, une surcharge inflammatoire, une tachyphylaxie des récepteurs adrénérgiques et une induction de l'hyper-réactivité des voies respiratoires, ainsi que l'implication de produits métaboliques spasmogènes de médicaments, ou une influence à long terme de propulseurs d'aérosols - voir par exemple Paterson et coll., réf. cit., et Morley et coll., *Eur. Respir. J.*, 3, 1-5 (1990).

Comme on l'a déjà mentionné, une augmentation du taux de mortalité due à l'asthme a été associée précédemment à l'utilisation du médicament du groupe 1.2 isoprénaline. L'isoprénaline est métabolisée en partie par l'enzyme catéchol-O-méthyl-transférase, pour donner un dérivé 3-méthoxy qui a une activité antagoniste des récepteurs β -adrénérgiques. Il a par exemple été suggéré que c'était ce

métabolite qui était la cause de difficultés. Plus récemment, on a proposé que l'exacerbation asthmatique induite par l'isoprénaline était due à une exacerbation d'hyper-réactivité des voies respiratoires ou de l'état inflammatoire, commune aux énantiomères (S) [ou (+)] et (R) [ou (-)] de l'isoprénaline [voir par exemple Mazzoni et coll., *Brit. J. Pharmacol.*, 91, 326 (1987); Morley et coll., *J. Physiol.*, 390, 180 P (1987) et *Lancet*, 16 juillet 1988, p. 160; et Sanjar et coll., *J. Physiol.*, 425, 43-54 (1990) - l'isoprénaline, comme les médicaments du groupe 1.3, était utilisée cliniquement sous forme racémique (RS) [ou (\pm)]. Cependant, aucun consensus sur le sujet n'a été atteint au sein de la communauté scientifique, et jusqu'à présent aucune preuve n'a été apportée qui pourrait relier l'expérience acquise avec l'isoprénaline à celle acquise avec les médicaments du groupe 1.3.

En même temps, Il y a un souci croissant dans la profession médicale eu égard aux dangers potentiels de l'emploi de médicaments du groupe 1.3 dans la thérapeutique de l'asthme. Pour citer l'éditorial de *Lancet* déjà mentionné: "Ces études mettent sérieusement en question l'emploi de β_2 -agonistes (c'est-à-dire les médicaments du groupe 1.3). Les résultats de Sears et coll. pourraient être interprétés comme supportant la tendance actuelle vers l'utilisation plus précoce de corticostéroïdes et d'autres agents de prévention de l'inflammation (pour le traitement de l'asthme) plutôt que la continuation d'une posologie bronchodilatatrice croissante. Les résultats des groupes de Nottingham et de Dunedin indiquent également qu'il reste du chemin à parcourir avant que des compositions de β_2 -agonistes à longue durée d'action, telles que le salmétérol et le formotérol, puissent être recommandées sans réserve pour un emploi de routine dans le traitement de l'asthme. Il semble y avoir de nets avantages de "compliance" et peut-être d'activité anti-inflammatoire associés à de tels agents, mais le potentiel

d'effets nocifs ne peut pas être ignoré. Les chercheurs cliniciens et les compagnies pharmaceutiques doivent à présent tenter de redéfinir l'utilisation de β_2 -agonistes dans le traitement de l'asthme." [Soulignement ajouté.]

5 De même, il y a eu une évidente incapacité ou un évident refus de concevoir un problème quelconque en relation avec la thérapie par des médicaments du groupe 1.3 comme étant inhérent aux médicaments du groupe 1.3 eux-mêmes ou comme utilisés jusqu'alors - voir le passage suivant,
10 extrait de l'éditorial de *New England Journal of Medicine*, également mentionné précédemment: "Bien que ... l'on fasse trop confiance aux β -agonistes (médicaments du groupe 1.3), il est difficile d'admettre que le problème soit directement lié à l'emploi plus régulier de β -agonistes inhalés."

15 Selon la présente invention, on a découvert à présent qu'alors que l'efficacité des médicaments du groupe 1.3 en tant que bronchodilatateurs est associée à, ou associée essentiellement à, un énantiomère optiquement actif, l'énantiomère ou antipode inactif ou moins actif en tant que
20 bronchodilatateur a un effet nuisible, par exemple dans le traitement de l'asthme. (Cette constatation n'exclut naturellement pas la possibilité que l'isomère ayant une efficacité en tant que bronchodilatateur puisse également posséder des propriétés pharmacologiques nuisibles qui sont masquées
25 ou compensées par son efficacité bénéfique en tant que bronchodilatateur.) La présente invention révèle donc de façon inattendue que les problèmes inhérents au traitement par des médicaments du groupe 1.3, existant depuis longtemps, peuvent être résolus ou atténués par le relativement
30 simple expédient qui consiste à administrer des médicaments du groupe 1.3 non pas, comme jusqu'à présent, sous la forme d'un mélange racémique, mais sous la forme de l'énantiomère individuel efficace en tant que bronchodilatateur (dénommé ci-après, pour des raisons de commodité, "énantiomère
35 bronchodilatateur").

Bien que l'aptitude à l'utilisation de la thérapie par des médicaments du groupe 1.3, en particulier à forte dose et à long terme, ait été depuis longtemps un sujet de débat et plus récemment une question cruciale, la pratique
5 d'administration de médicaments de cette catégorie, sous forme de mélanges racémiques, a continué. La pratique a été acceptée par les autorités d'enregistrement des médicaments dans le monde entier, et même les médicaments du groupe 1.3 les plus récemment introduits ont été mis au point pour une
10 utilisation clinique sous forme de mélanges racémiques.

Cette pratique est basée sur l'hypothèse ou la reconnaissance que le composant non-bronchodilatateur du mélange racémique, c'est-à-dire l'énantiomère ou antipode, inactif ou moins bronchodilatateur, de l'énantiomère broncho-
15 dilatateur, est dépourvu de tout effet médicamenteux important et peut par conséquent être administré conjointement avec l'énantiomère bronchodilatateur, essentiellement en tant que lest inactif et sans risque pour le patient. L'enseignement de l'invention est donc en forte opposition avec
20 la pratique largement établie depuis longtemps et persistante.

Bien que simple dans sa conception, la présente invention s'oppose donc aux enseignements de la technique. Etant donné que les médicaments du groupe 1.3 offrent nettement des avantages potentiels considérables pour l'utilisation en tant que bronchodilatateurs dans le traitement de
25 l'asthme, la nécessité de trouver un moyen d'éviter, d'atténuer ou de réduire les inconvénients inhérents à leur utilisation est urgente et cruciale. En répondant à cette nécessité, la présente invention devrait apporter un progrès
30 considérable à la fois à la profession médicale et à la population asthmatique mondiale.

En conséquence, la présente invention fournit:

A. un procédé amélioré (par exemple plus inoffensif) de
35 traitement d'affection inflammatoire ou obstructive des

voies respiratoires ou un procédé de traitement d'affec-
tion inflammatoire ou obstructive des voies respiratoires
tout en évitant, atténuant ou diminuant les effets secon-
daires nuisibles, chez un sujet humain nécessitant un tel
5 traitement, lequel procédé comprend l'administration
audit sujet d'un médicament du groupe 1.3, ledit médica-
ment du groupe 1.3 étant administré essentiellement
sous la forme de son énantiomère bronchodilatateur; ou
bien

10 B. un médicament du groupe 1.3 essentiellement sous la forme
de son énantiomère bronchodilatateur, pour utilisation
dans le traitement amélioré (par exemple plus inoffensif)
d'affection inflammatoire ou obstructive des voies respi-
ratoires chez l'homme, ou pour utilisation dans le trai-
15 tement d'affection inflammatoire ou obstructive des voies
respiratoires chez l'homme pour éviter, atténuer ou
réduire des effets secondaires nuisibles, ou pour utili-
sation dans la préparation d'une composition pharmaceu-
tique destinée à l'utilisation dans un tel traitement.

20 Les médicaments du groupe 1.3 auxquels s'applique la
présente invention comprennent tout bronchodilatateur
sympathomimétique β_2 -stimulant sélectif comprenant un frag-
ment éthanolamine, par exemple de formule I comme illustré
plus haut, dans laquelle R_1 est un groupe aromatique, par
25 exemple un fragment de formule I tel qu'illustré plus haut,
dans lequel R_1 , R_2 et R_3 , individuellement ou collective-
ment, ont une ou plusieurs des significations indiquées plus
haut.

30 Des médicaments du groupe 1.3 spécifiques auxquels
s'applique la présente invention comprennent n'importe les-
quelles des substances actives (a) à (y), en particulier (a)
à (q) identifiées précédemment, et en particulier, (b) l'al-
butérol et les médicaments du groupe 1.3 "à longue durée
d'action", notamment (o) le formotérol, (p) le bambutérol et
35 (q) le salmétérol. L'invention doit être entendue comme

concernant les médicaments du groupe 1.3 à la fois sous la forme libre et sous la forme de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, par exemple comme indiqué précédemment pour les médicaments du groupe 1.3 (a) à (q), et comprenant leurs formes hydratées. Toutes les références aux médicaments du groupe 1.3, que ce soit individuellement ou collectivement et d'une façon quelconque, en relation avec la présente invention, décrite ici et dans les revendications ci-annexées, doivent par conséquent être entendues comme englobant ces formes de sels et d'hydrates.

Comme décrit précédemment à propos de la formule I, l'atome de carbone C1 dans l'énantiomère bronchodilatateur des médicaments du groupe 1.3 a caractéristiquement la configuration (R). Dans le cas des médicaments du groupe 1.3 ayant un seul atome de carbone asymétrique, l'énantiomère bronchodilatateur sera donc l'énantiomère (R). Dans le cas des médicaments du groupe 1.3 ayant deux atomes de carbone asymétriques, l'énantiomère bronchodilatateur sera l'isomère (R,R) ou (R,S). En pratique, les médicaments du groupe 1.3 comportant deux atomes de carbone asymétriques ont jusqu'à présent été utilisés en clinique généralement sous la forme du mélange racémique (RS,RS) et c'est l'énantiomère (R,R) qui a en général la plus grande activité bronchodilatatrice (voir par exemple Murase et coll., réf. cit.). Dans le cas des médicaments du groupe 1.3 comportant deux atomes de carbone asymétriques, l'énantiomère bronchodilatateur sera donc normalement l'énantiomère (R,R).

Dans la mise en pratique de la présente invention, le médicament du groupe 1.3 est utilisé essentiellement sous la forme de son énantiomère bronchodilatateur. De préférence, le médicament du groupe 1.3 sera utilisé sous la forme de son énantiomère bronchodilatateur pur ou pratiquement pur, à savoir sous une forme exempte ou pratiquement exempte d'autres formes isomères, en particulier de l'antipode ("non-bronchodilatateur") chiralement opposé. Les médica-

ments du groupe 1.3 comprendront convenablement au moins >75 %, de préférence au moins 90 %, par exemple >95 ou >98 % d'énantiomère bronchodilatateur. Comme indiqué précédemment, les médicaments du groupe 1.3 sous forme d'isomères
5 purs ou pratiquement purs sont connus [voir par exemple Murase et coll. et Hartley et coll., réf. cit. et d'autres références mentionnées dans le Merck Index cité précédemment) ou peuvent être obtenus de façon analogue, par exemple
10 par des techniques de chromatographie ou de résolution de formes de sels diastéréoisomères.

La présente invention fournit un procédé ou une utilisation pour le traitement d'affections inflammatoires des voies respiratoires, en particulier pour effectuer une bronchodilatation, par exemple comme moyen d'atténuation
15 d'obstruction des voies respiratoires, en particulier d'obstruction aiguë des voies respiratoires, par exemple de crise d'asthme, apparaissant dans de telles maladies. L'invention fournit donc un traitement symptomatique, plutôt que prophylactique, de ces affections.

20 L'enseignement de la présente invention est applicable au traitement d'affections inflammatoires ou obstructives des voies respiratoires, en particulier de toute maladie de ce type pour laquelle un traitement par des médicaments du groupe 1.3 est couramment pratiqué, par exemple la
25 bronchopneumopathie chronique obstructive, par exemple à la suite d'une fibrose kystique, d'un emphysème et notamment d'une bronchite chronique, et tout particulièrement de l'asthme.

La présente invention évite les effets secondaires nuisibles constatés jusqu'à présent, par exemple, chez des
30 patients asthmatiques, par suite de l'utilisation clinique classique de médicaments du groupe 1.3 sous forme de mélanges racémiques. En particulier, l'invention fournit un moyen d'éviter, d'atténuer ou de réduire des effets secondaires nuisibles, par exemple des effets secondaires nui-
35

sibles pour les voies respiratoires. L'invention fournit donc un moyen pour éviter, atténuer ou restreindre l'exacerbation d'un état pathologique, par exemple une affection basale, telle qu'un état asthmatique basal, ou pour éviter, 5 atténuer ou réduire l'altération ou la détérioration de la fonction pulmonaire ou de tout autre effet secondaire concomitant à l'utilisation clinique classique, par exemple un bronchospasme "aberrant", "rebond" ou "paradoxal", et en particulier une augmentation de l'obstruction des voies 10 respiratoires, l'exacerbation de la réponse asthmatique tardive ou de la réactivité bronchique non spécifique ou de l'hypoxémie artérielle. Sans limiter la présente invention à une théorie spécifique ou un mode d'action quelconque, la présente invention doit en particulier être entendue comme 15 fournissant un moyen pour éviter, atténuer ou réduire l'exacerbation de l'hyper-réactivité et/ou de l'inflammation des voies respiratoires ou d'autres phénomènes associés à une affection inflammatoire ou obstructive des voies respiratoires, l'asthme par exemple, ou qui en est une composante 20 étiologique. De tels phénomènes doivent être entendus comme comprenant, par exemple, l'infiltration cellulaire inflammatoire des poumons ou des voies respiratoires, le dépôt de tissu conjonctif ou l'hyperplasie des muscles lisses à l'intérieur des poumons ou des voies respiratoires, ou une autre 25 altération morphologique associée à l'état asthmatique. La présente invention fournit également un moyen de prévention ou de réduction de la morbidité, par exemple de la morbidité asthmatique, qui peut être attribuée à l'emploi classique, par exemple à forte dose ou à long terme, de médicaments du 30 groupe 1.3.

La présente invention est applicable en particulier au traitement de l'asthme bronchique d'origine quelconque. Elle est applicable à la fois à l'asthme intrinsèque et à l'asthme extrinsèque. Elle est en particulier applicable au 35 traitement de l'asthme allergique ou atopique (c'est-à-dire

sous médiation par IgE) ou de l'asthme non atopique, ainsi que de l'asthme provoqué par l'exercice, l'asthme professionnel, l'asthme induit à la suite d'une infection bactérienne ou d'une prise de médicament, l'Aspirine par exemple, et d'autres asthmes non allergiques. Le traitement de l'asthme doit également être entendu comme englobant le traitement de sujets, âgés par exemple de moins de 4 ou 5 ans, présentant des symptômes de respiration sifflante ou de toux chronique, en particulier la nuit, et diagnostiqués ou pouvant être diagnostiqués comme "jeunes enfants à respiration sifflante", c'est-à-dire comme englobant le traitement du "syndrome des jeunes enfants à respiration sifflante". D'autres affections auxquelles est particulièrement applicable la présente invention comprennent par exemple l'affection obstructive chronique pulmonaire ou des voies respiratoires.

Comme mentionné précédemment, la présente invention englobe la reconnaissance du fait que les énantiomères bronchodilatateurs de médicaments du groupe 1.3 peuvent eux-mêmes manifester des propriétés pharmacologiques nuisibles, en commun avec les antipodes non-bronchodilatateurs, qui sont masquées ou compensées par leur efficacité en tant que bronchodilatateurs. Comme corollaire direct de cela et à la lumière de la compréhension desdits effets nuisibles telle que révélée par l'invention, l'avantage thérapeutique des énantiomères bronchodilatateurs peut être encore amélioré par administration simultanée de substances actives capables d'inverser ou d'inhiber le développement d'une hyper-réactivité des voies respiratoires, notamment de la substance active kétotifène (voir Merck Index, réf. cit., article 5187). En conséquence, sous un autre aspect, la présente invention fournit:

C. un procédé tel que défini en A ci-dessus, lequel procédé comprend en outre l'administration de kétotifène, ou

D. un médicament du groupe 1.3 essentiellement sous la forme de son énantiomère bronchodilatateur, pour une utilisation telle que définie en B ci-dessus, ladite utilisation comprenant l'emploi conjointement avec l'utilisation de
5 kétotifène, c'est-à-dire comprenant en outre l'administration de kétotifène.

Le kétotifène est connu et disponible dans le commerce, par exemple sous forme de sel d'addition avec un
10 acide pharmaceutiquement acceptable, par exemple sous forme de son hydrogénofumarate, pour utilisation, en particulier, en tant que médicament prophylactique contre l'asthme. Les présentes références au kétotifène doivent être entendues
15 comme englobant le kétotifène sous forme de base libre ou sous la forme de l'un quelconque de ses sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

Aux fins ci-dessus, le kétotifène sera généralement administré en une quantité à effet antiasthmatique, c'est-à-dire à des doses traditionnellement administrées pour la
20 prophylaxie de l'asthme, comme décrit ci-après. Dans la mise en pratique de l'invention, le kétotifène peut être administré soit conjointement avec, soit indépendamment de l'énantiomère bronchodilatateur du médicament du groupe 1.3, par exemple dans un schéma posologique journalier séparé au
25 cours du traitement utilisant l'énantiomère bronchodilatateur du médicament du groupe 1.3.

Les effets nuisibles de l'énantiomère non-bronchodilatateur (c'est-à-dire l'antipode de l'énantiomère
30 bronchodilatateur) de médicaments du groupe 1.3, par exemple du (S)-albutérol et de la (S)-terbutaline [les isomères optiquement actifs dextrogyres ou (+)], ainsi que les avantages obtenus par l'application de la présente invention, peuvent être démontrés dans des modèles animaux classiques ainsi que dans des essais cliniques, par exemple comme suit:

Exemple 1

Effet d'énantiomères non-bronchodilatateurs de médicaments du groupe 1.3 sur l'hyper-réactivité des voies respiratoires chez le cobaye

5 Des cobayes, (pesant environ 500 g) sont anesthésiés par injection intrapéritonéale de phénobarbitone sodique (100 mg/kg) et de pentobarbitone sodique (30 mg/kg), puis paralyés par injection intramusculaire de gallamine
10 (10 mg/kg). Les animaux sont ventilés (8 ml/kg, 1 Hz) au moyen d'une canule trachéenne, à l'aide d'un mélange d'air et d'oxygène (50:50, v/v). Au niveau de la trachée, la ventilation est contrôlée par un pneumotachographe (type 0000, Fleisch, Zabona A.G., Suisse) relié à un capteur de pression différentielle (type MP 4514871, Validyne, USA). Les varia-
15 tions coïncidentes de pression dans le thorax sont mesurées au moyen d'une canule intrathoracique, à l'aide d'un capteur de pression différentielle (type MP 4524, Validyne, USA); la pression artérielle et la fréquence cardiaque sont enregistrées à partir de l'artère carotide, au moyen d'un capteur
20 de pression (type P23Dd, Gould, USA). A partir des mesures du débit d'air et de la pression intrathoracique, on calcule à la fois la résistance (R_L) et la "compliance" (C_{dyn}) des voies respiratoires, à chaque cycle respiratoire, en utilisant un système électronique de contrôle pulmonaire numé-
25 rique (PMS, Mumed Ltd., Londres, GB) et on les enregistre. La pression artérielle, la pression intrathoracique, le débit d'air et les valeurs calculées de la R_L et de la C_{dyn} en temps réel sont affichées sur une unité d'affichage visuel (modèle AT3, IBM, USA). Les données expérimentales
30 sont mises en mémoire électroniquement et des courbes expérimentales des données traitées sont tracées sur une imprimante laser (Laser Jet série II, Hewlett Packard, USA) selon les nécessités.

1) Dans une première série d'essais, on détermine la faculté
35 de réponse des voies respiratoires à l'injection intra-

veineuse d'histamine (0,56-1,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ à intervalles de 10 minutes) avant et 20 minutes après la perfusion intraveineuse de (S)-albutérol pendant 1 heure (dose totale: 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$). L'augmentation de la résistance des voies respiratoires après l'injection intraveineuse d'histamine (0,56, 1,0 et 1,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$) dans un essai expérimental se révèle être de $10 \pm 1,8$, $41,03 \pm 9,14$ et $223 \pm 69,91$ $\text{cmH}_2\text{O}/\text{l}/\text{s}$ avant et de $60,0 \pm 12,86$, $149,06 \pm 31,64$ et $539 \pm 185,14$ $\text{cmH}_2\text{O}/\text{l}/\text{s}$ après la perfusion de (S)-albutérol (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Les différences progressives enregistrées pour des doses progressives d'histamine sont de 50,1, 108,03 et 316 $\text{cmH}_2\text{O}/\text{l}/\text{s}$. Par comparaison, la résistance accrue des voies respiratoires en réponse à l'injection intraveineuse d'histamine (0,56, 1,0 et 1,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$) avant et après la perfusion intraveineuse de véhicule (solution salée à 0,9 %) se révèle être de $7,05 \pm 1,17$, $21,68 \pm 3,05$, $86,45 \pm 14,13$ et $15,04 \pm 2,57$, $30,42 \pm 5,39$, 101 ± 20 , respectivement, de sorte que les différences progressives pour des doses progressives d'histamine sont de 7,99, 8,74 et 14,75 $\text{cmH}_2\text{O}/\text{l}/\text{s}$.

2) Dans une seconde série d'essais utilisant des cobayes sensibilisés activement à l'ovalbumine [comme décrit par Sanjar et coll. dans *Br. J. Pharmacol.*, 99, 679-686 (1990)], on détermine la faculté de réponse des voies respiratoires à l'injection intraveineuse d'histamine (comme en 1 ci-dessus) avant et après l'instillation intratrachéenne de véhicule (0,2 ml) seul ou contenant 10 μg de (S) albutérol ou 10 μg de (S)-terbutaline. Dans ce modèle expérimental, le (S)-albutérol et la (S)-terbutaline se sont révélés l'un et l'autre induire une augmentation significative de la résistance des voies respiratoires lors de l'injection intraveineuse d'histamine, par comparaison avec des animaux recevant seulement le véhicule.

On obtient des résultats semblables ou équivalents en utilisant l'énantiomère non-bronchodilatateur d'autres médicaments du groupe 1.3, par exemple l'énantiomère (S) ou (S,S) des médicaments (c) à (q) du groupe 1.3, comme indiqué précédemment, aux mêmes doses ou à des doses équivalentes.

Exemple 2

Effet de l'énantiomère non-bronchodilatateur de médicaments du groupe 1.3 sur la fonction pulmonaire de patients asthmatiques

On effectue l'essai en mode à double insu, à témoin placebo. Les sujets sont des asthmatiques stables avec altération évidente et en cours de la fonction pulmonaire. Les sujets types comprennent des asthmatiques allergiques ou des asthmatiques non allergiques (intrinsèques) sans manifestation d'atopie, cliniquement stables, et utilisant régulièrement un traitement classique par des médicaments du groupe 1.3 nébulisés. Le traitement de l'asthme est interrompu environ 12 heures avant l'étude, et on contrôle la fonction pulmonaire (FEV_1) à intervalles réguliers avant et après l'administration de la substance d'essai ou du placebo (véhicule). On détermine en outre la PD20 pour l'histamine en mesurant l'effet d'aérosols inhalés de solutions d'histamine (0,0625-8 mg/ml) 0,5 heure avant ainsi que 2,5 et 7,5 heures après l'exposition au véhicule/substance d'essai.

La substance d'essai comprend un médicament du groupe 1.3 administré par la voie inhalée, soit sous forme racémique (selon la pratique classique) à une dose unitaire classique, soit sous forme énantiomère non-bronchodilatatrice pratiquement pure, à 0,25-0,5 fois la quantité de la dose unitaire classique.

Chez les sujets recevant le médicament du groupe 1.3 sous la forme racémique classique, par exemple recevant du (R,S)-albutérol, de la (R,S) terbutaline ou du (RS,RS)-fénéotérol, on constate une diminution de l'obstruction à l'écoulement gazeux, en fonction de la dose, par comparaison avec

des sujets ayant reçu le placebo. Les résultats sont donc en accord avec les observations classiques pour la thérapie par les médicaments du groupe 1.3.

5 Chez les sujets recevant le médicament du groupe 1.3
sous forme d'énantiomère non-bronchodilatateur pratiquement
pur, par exemple recevant du (S) albutérol, de la (S)-terbu-
taline ou du (S,S)-fénotérol, après une éventuelle diminu-
tion temporaire de l'obstruction à l'écoulement gazeux,
10 pouvant être attribuée à un énantiomère bronchodilatateur
présent dans la substance administrée, les sujets indivi-
duels manifestent une chute confirmée de la FEV₁, accompa-
gnée d'une respiration sifflante accrue et d'un inconfort
accru, par comparaison avec les résultats obtenus avec des
sujets ayant reçu le placebo.

15 Dans la mise en pratique de la présente invention,
l'énantiomère bronchodilatateur d'un médicament du
groupe 1.3 peut être administré sous une forme quelconque ou
par toute voie connue ou classiquement utilisée en relation
avec l'utilisation d'un médicament choisi du groupe 1.3,
20 sous forme racémique classique, par exemple par voie orale
sous la forme de comprimés, capsules, sirops, granulés et
microgranulés, etc., par voie intraveineuse sous la forme
d'une solution injectable, ou par la voie pulmonaire.
L'énantiomère bronchodilatateur d'un médicament du
25 groupe 1.3 sera de préférence administré par la voie pulmo-
naire, par exemple par inhalation à partir d'un dispositif
distributeur approprié, par exemple tel qu'indiqué précédem-
ment ou d'une autre façon connue ou utilisée dans la tech-
nique.

30 Les doses d'énantiomère bronchodilatateur de médica-
ment du groupe 1.3, utilisées dans la mise en pratique de la
présente invention, varieront, par exemple, en fonction du
médicament particulier du groupe 1.3 choisi, de la voie
d'administration choisie, de l'état particulier à traiter,
35 de la gravité de l'état à traiter et de l'effet recherché.

En général, les doses d'énantiomère bronchodilatateur du médicament du groupe 1.3 choisi représenteront cependant de l'ordre d'environ 40 à 60 %, par exemple environ 50 % des doses administrées en utilisant le même médicament du

5 groupe 1.3 sous forme racémique classique. Cet abaissement de la dose peut aisément être atteint, par exemple par préparation de formes galéniques comprenant l'énantiomère bronchodilatateur du médicament du groupe 1.3 choisi, en tant que composant actif, à la même concentration que dans

10 des formes pharmaceutiques utilisées traditionnellement, et diminution d'environ 50 % de la dose requise journalière, ou par préparation de formes galéniques comprenant l'énantiomère bronchodilatateur en tant que composant actif, aux environs de 50 % de la concentration utilisée classiquement

15 pour un médicament du groupe 1.3, et maintien des doses journalières exigées classiques. Dans le dernier cas, la diminution de 50 % de la teneur en composant actif sera compensée par l'addition de la quantité équivalente d'un diluant ou véhicule inerte convenable, pharmaceutiquement

20 acceptable.

Ainsi, pour administration par inhalation, on administre traditionnellement du (R,S)-albutérol, par exemple, au moyen d'un aérosol doseur distribuant 100 µg de substance active racémique par actionnement. Pour un adulte, l'admini-

25 stration est classiquement effectuée 3 à 4 fois par jour, avec 2 actionnements à chaque administration, pour fournir une dose de 200 µg de substance active par administration. Les contenants utilisés dans le dispositif de distribution contiennent environ 20 mg de (R,S)-albutérol, soit une quantité suffisante pour 200 actionnements.

30

En utilisant du (R)-albutérol pur ou pratiquement pur selon la présente invention, on peut effectuer l'administration avec un schéma posologique identique à celui utilisé pour le racémique, mais en utilisant des récipients contenant environ 10 mg de (R)-albutérol, ce qui donne une dose

35

de 50 μg de substance active par actionnement ou une dose de 100 μg de substance active 3-4 fois par jour, ou en utilisant des récipients contenant environ 20 mg de (R)-albutérol, ce qui donne une dose de 100 μg de substance active
5 par actionnement, et en effectuant 1 seul actionnement au lieu de 2 à chaque administration.

D'après ce qui précède, on peut voir que des formulations galéniques convenables pour la mise en pratique de la présente invention peuvent être à tous égards identiques à
10 celles utilisées pour la distribution d'un médicament racémique classique du groupe 1.3, mais avec une compensation appropriée de la diminution de la teneur en composant actif, si nécessaire.

Comme indiqué précédemment, dans la mise en pratique
15 de la présente invention, l'énantiomère bronchodilatateur d'un médicament du groupe 1.3 est administré de préférence par la voie pulmonaire, par exemple par inhalation. Les compositions utilisées seront donc de préférence sous une forme permettant l'administration par la voie pulmonaire ou
20 adaptée à celle-ci. De telles formes comprendront en particulier des formes dispersables s'écoulant librement, par exemple des formes liquides ou de poudre finement divisée, capables ou adaptées à la distribution sous forme d'un aérosol, d'un brouillard ou d'une dispersion dans l'air, apte à
25 l'inhalation, par exemple après distribution à partir d'un distributeur approprié, par exemple d'un distributeur d'aérosol, d'un atomiseur ou d'un distributeur de poudre sèche, ou d'un dispositif similaire. Les véhicules, excipients, diluants, etc., utilisés dans de telles compositions devront
30 de même être choisis de préférence parmi ceux connus, utilisés et/ou reconnus comme appropriés pour l'administration par voie pulmonaire.

Les exemples qui suivent illustrent les compositions appropriées pour une utilisation selon la présente invention.
35

Exemple 3

3.1 Des comprimés ou capsules peuvent contenir la substance active en mélange avec des excipients classiques pharmaceutiquement acceptables, par exemple des diluants inertes, tels que le carbonate de calcium, le carbonate de sodium, le lactose et le talc, des agents de granulation et des désintégrant, par exemple l'amidon et l'acide alginique, des agents aromatisants, colorants et édulcorants, des liants, par exemple l'amidon, la gélatine et la gomme arabique, et des lubrifiants, tels que le stéarate de magnésium, l'acide stéarique et le talc, par exemple comme suit:

<u>Composants</u>	<u>Poids par dose</u>
(R)-métaprotérénol (sous forme de sulfate) sous forme pratiquement pure	20,00 mg
Lactose (0,075 mm)	90,00 mg
Amidon de maïs	35,00 mg
Dioxyde de silicium (aérosil 200)	1,75 mg
Stéarate de magnésium	<u>3,25 mg</u>
Total	150,00 mg

On mélange intimement les composants à l'aide de techniques galéniques classiques, on les introduit dans des capsules de gélatine dure, puis on scelle les capsules.

Les capsules peuvent être utilisées selon la présente invention, dans le traitement de l'asthme, par administration à l'adulte 2 fois par jour, pour l'obtention d'une dose journalière orale de 40 mg/jour. Une autre possibilité consiste à préparer des capsules contenant 10,00 mg de (R)-orciprénaline (sous forme de sulfate) pour administration à l'adulte 4 fois par jour.

On peut préparer des compositions orales équivalentes, comprenant un énantiomère bronchodilatateur de tout autre médicament du groupe 1.3, par exemple comme indiqué précédemment, soit à une concentration classique de médicament par dose unitaire* pour administration à 50 % de la dose classique*, soit à une concentration de médicament de

50 % de la dose unitaire classique, pour administration à une dose classique.

[* Pour les substances actives terbutaline, fénotérol et carbutérol par exemple, les doses unitaires orales classiques (comprenant le produit racémique) contiennent 2,5 ou 5,0 mg; 5,0 ou 10,0 mg; et 2,3 mg de produit racémique, respectivement, pour administration 2 à 4 fois par jour.]

3.2 On peut également préparer de façon classique des solutions aqueuses pouvant être inhalées, par exemple éventuellement avec addition d'éthanol en tant que solubilisant, et avec des tampons acides, jusqu'à un pH final de 4,0. On peut éventuellement ajouter également des stabilisants et conservateurs. Des compositions appropriées à l'administration par voie pulmonaire, à partir d'un dispositif de distribution dosée classique, peuvent être préparées par exemple comme suit:

On prépare des solutions aqueuses contenant, par ml, (a) 0,5, (b) 1,0 ou (c) 2,0 mg de (R) albutérol sous forme de sulfate, et on les ajuste à pH 4,0 environ par addition de H₂SO₄. On introduit les compositions, en quantités de 2,5 ml, comprenant 0,5, 1,0 et 2,0 % de (R)-albutérol, dans des ampoules plastiques pour insertion dans un dispositif doseur classique, par exemple pour utilisation, en relation avec la composition (a), avec 2 actionnements, fournissant au total 100 µg de (R)-albutérol, 2 à 4 fois par jour, en relation avec la composition (b) avec 1 actionnement fournissant au total 100 µg de (R)-albutérol 2 à 4 fois par jour, ou en relation avec la composition (c) avec 1 actionnement fournissant au total 200 µg de (R)-albutérol 1 à 2 fois par jour.

On peut préparer des compositions équivalentes comprenant un énantiomère bronchodilatateur de tout autre médicament du groupe 1.3, par exemple comme indiqué précédemment, soit à une concentration classique de médicament par dose unitaire** pour administration à 50 % de la dose clas-

sique, soit à une concentration de médicament de 50 % de la dose unitaire classique, pour administration à une dose classique.

5 [** Pour les substances actives isoétharine, métoprotérénol, terbutaline, fénotérol et carbutérol par exemple, les doses inhalées classiques (par bouffée) sont de 350 µg, 650 µg, 250 µg, 200 µg et 100 µg de racémique, respectivement, pour utilisation en 2 bouffées, en général administrées de 2 à 4 ou jusqu'à 6 fois par jour.]

10 Selon ce qui précède, la présente invention fournit également:

E. Une composition pharmaceutique comprenant un médicament du groupe 1.3 essentiellement sous la forme de son énantiomère bronchodilatateur en tant que composant actif,
15 conjointement avec un diluant ou véhicule pour celui-ci, pharmaceutiquement acceptable.

Les compositions pharmaceutiques doivent être entendues comme étant en particulier des compositions non seulement dont les composants individuels sont appropriés à
20 l'utilisation thérapeutique ou la permettent, mais également qui sont fabriquées et traitées dans des conditions de stérilité convenables ou requises pour une utilisation thérapeutique.

Lorsque le procédé de la présente invention est mis
25 en pratique en conjonction avec un traitement par le kétotifène, les doses de kétotifène utilisées seront généralement les mêmes ou de même ordre que les doses de kétotifène telles qu'utilisées traditionnellement pour la prophylaxie ou le traitement de l'asthme, à savoir de l'ordre de 1 à 4 mg, de
30 préférence de 2 à 4 mg par jour per os, convenablement administrés en doses de 1 ou 2 mg, de préférence 1 ou 2 fois par jour, ou sous forme de liquide, par exemple de sirop. Des formes pharmaceutiques orales appropriées, par exemple des comprimés et capsules de 1 et 2 mg ainsi que des compositions
35 de sirop comprenant du kétotifène en tant que compo-

sant actif, pour utilisation dans la mise en pratique de la présente invention, sont connues et disponibles dans le commerce.

5 L'utilité de la présente invention peut également être démontrée dans des essais cliniques, par exemple effectués comme suit:

Essai clinique I

10 Pour l'essai, on choisit des sujets parmi des patients ayant des antécédents cliniques d'asthme et une obstruction des voies respiratoires pouvant être mise en évidence (par exemple FEV₁ inférieure à celle donnée par les tables types) à savoir atténuée par inhalation de doses cliniques de médicaments du groupe 1.3 sous forme racémique classique [par exemple de (R,S)-albutérol]. Les sujets manifestent également un accroissement, pouvant être mis en 15 évidence, de la réactivité des voies respiratoires à l'histamine ou à la méthacholine inhalées. Normalement, les sujets choisis sont des adultes jeunes (âgés d'environ 15 à 25 ans) allergiques aux pollens, aux phanères animaux ou aux acariens de la poussière domestique, utilisant de façon 20 intermittente (par exemple en fonction de la perception subjective des symptômes) un traitement par des médicaments du groupe 1.3 racémiques classiques, inhalés, avec ou sans thérapie antiasthmaticque supplémentaire, par exemple par un stéroïde, un cromoglycate ou du kétotifène inhalé. 25

Les sujets soumis à l'essai sont divisés en groupes séparés recevant soit un médicament du groupe 1.3 racémique classique [par exemple du (R,S)-albutérol] à des doses classiques de 200 µg, soit un énantiomère bronchodilatateur d'un 30 médicament du groupe 1.3 [par exemple du (R) albutérol] à des doses de 50 µg, soit 100 µg, toutes les doses étant administrées par inhalation à intervalles réguliers, par exemple 2 à 4 fois par jour, pendant une durée de 1 à 6 mois. Un traitement additionnel simultané, tel que mentionné plus 35 haut, est maintenu lorsqu'il est utilisé. Les sujets sont

contrôlés à intervalles mensuels au cours de la période de l'essai, en ce qui concerne l'hyper-réactivité des voies respiratoires, de préférence à l'aide de leucotriène C₄ ou E₄ en tant que spasmogène d'essai, par exemple comme indiqué
5 dans les références déjà mentionnées.

L'augmentation de l'hyper-réactivité des voies respiratoires est mise en évidence chez les sujets recevant un médicament du groupe 1.3 racémique classique. Par contre, les sujets recevant l'énantiomère bronchodilatateur manifestent une tendance nettement diminuée à l'accroissement de
10 l'hyper-réactivité, mais présentent un avantage équivalent en ce qui concerne l'action bronchodilatatrice au cours de l'exacerbation. Chez les sujets recevant du kétotifène concomitant, on constate une tendance encore diminuée à l'accroissement de l'hyper-réactivité.
15

Essai clinique II

On choisit des sujets dans des groupes de patients, comme décrit pour l'essai I. Les sujets reçoivent un médicament du groupe 1.3 racémique classique [par exemple du
20 (R,S)-albutérol à 200 µg par inhalation] ou un énantiomère bronchodilatateur de médicament du groupe 1.3 [par exemple du (R)-albutérol à 100 µg par inhalation]. Les différents traitements sont attribués à des sujets individuels en mode randomisé, à double insu. On détermine la fonction pulmonaire (par exemple FEV₁) et la sensibilité à un essai
25 d'hyper-réactivité des voies respiratoires (par exemple histamine en aérosol inhalée) avant l'administration du médicament et à intervalles (par exemple de 2 et 5 heures) après l'administration du médicament.

30 Dans le cas de sujets ayant reçu un médicament du groupe 1.3 racémique classique, on constate un désaccord évident entre l'efficacité bronchodilatatrice du médicament qui est observée et la suppression de manifestation d'hyper-réactivité, de sorte qu'il n'y a pas de protection constatée
35 contre la manifestation de l'hyper-réactivité, bien qu'une

réponse bronchodilatatrice notable reste évidente. Chez les sujets ayant reçu l'énantiomère bronchodilatateur, le degré de désaccord est nettement réduit, alors que l'efficacité bronchodilatatrice est maintenue.

REVENDEICATIONS

1. Médicament bronchodilatateur β_2 -sympathomimétique sélectif, essentiellement sous la forme de son énantiomère bronchodilatateur, pour utilisation dans le traitement amélioré d'affection inflammatoire ou obstructive des voies respiratoires chez l'homme.

2. Médicament bronchodilatateur β_2 -sympathomimétique sélectif, essentiellement sous la forme de son énantiomère bronchodilatateur, pour utilisation telle que définie dans la revendication 1, caractérisé en ce que le traitement amélioré comprend le traitement pour éviter, atténuer ou réduire des effets secondaires nuisibles pour les voies respiratoires.

3. Médicament bronchodilatateur β_2 -sympathomimétique sélectif, essentiellement sous la forme de son énantiomère bronchodilatateur, pour utilisation telle que définie dans la revendication 1, caractérisé en ce que le traitement amélioré comprend le traitement pour éviter, atténuer ou réduire l'exacerbation d'état pathologique basal ou l'altération ou la détérioration de la fonction pulmonaire.

4. Médicament bronchodilatateur β_2 -sympathomimétique sélectif, essentiellement sous la forme de son énantiomère bronchodilatateur, pour utilisation telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que ladite utilisation comprend l'utilisation en conjonction avec l'emploi du kétotifène.

5. Enantiomère bronchodilatateur d'un médicament bronchodilatateur β_2 -sympathomimétique sélectif, sous forme pure ou pratiquement pure, pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.

6. Utilisation d'un médicament bronchodilatateur β_2 -sympathomimétique sélectif, essentiellement sous la forme de son énantiomère bronchodilatateur, ou utilisation de l'énantiomère bronchodilatateur d'un médicament bronchodilatateur β_2 -sympathomimétique sélectif sous forme pure ou

pratiquement pure, pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour utilisation dans un procédé de traitement tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4.

5 7. Médicament bronchodilatateur β_2 -sympathomimétique sélectif, choisi parmi la terbutaline, l'albutérol, le fénotérol, l'hexoprénaline, le rimitérol, l'isoétharine, le métaprotérénol, le réprotérol, le clenbutérol, le procatérol, le carbutérol, le tulobutérol, le pirbutérol, le
10 bitoltérol, le formotérol, le bambutérol et le salmétérol, essentiellement sous la forme de son énantiomère bronchodilatateur, ou énantiomère bronchodilatateur d'un médicament bronchodilatateur β_2 -sympathomimétique sélectif choisi parmi
15 les médicaments précités, sous forme pure ou pratiquement pure, pour utilisation telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 4 ou 6.

8. Composition pharmaceutique comprenant un médicament bronchodilatateur β_2 -sympathomimétique, essentiellement sous la forme de son énantiomère bronchodilatateur, ou
20 l'énantiomère bronchodilatateur d'un médicament bronchodilatateur β_2 -sympathomimétique sélectif sous forme pure ou pratiquement pure, conjointement avec un diluant ou véhicule pour celui-ci, pharmaceutiquement acceptable.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, caractérisée en ce que le médicament bronchodilatateur β_2 -sympathomimétique est choisi parmi ceux définis dans la revendication 7.

10. Kétotifène pour utilisation dans la préparation d'une composition pharmaceutique pour utilisation dans
30 l'amélioration de l'utilisation, telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 3, d'un médicament bronchodilatateur β_2 -sympathomimétique sélectif, sous la forme de son énantiomère bronchodilatateur, ou de l'énantiomère bronchodilatateur d'un médicament bronchodilatateur
35 β_2 -sympathomimétique sélectif, sous forme pure ou pratiquement pure.