

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
—  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
—  
PARIS  
—

①1 N° de publication : **2 568 773**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **84 12668**

⑤1 Int Cl<sup>\*</sup> : A 61 K 31/44.

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②2 Date de dépôt : 10 août 1984.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 7 du 14 février 1986.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *LABORATOIRES SANDOZ — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : Jean-René Kiechel, Françoise Acezat-Mis-  
pelter et Danielle Plas.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) :

⑤4 **Nouvelles compositions pharmaceutiques administrables par voie nasale.**

⑤7 L'invention a pour objet une composition pharmaceutique  
pour l'administration par voie nasale contenant, comme prin-  
cipe actif, un antagoniste du calcium choisi parmi les 1,4-  
dihydropyridines substituées en position 4 par un groupe mo-  
nocyclique.

**FR 2 568 773 - A1**

D

La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques pour l'administration par voie nasale des antagonistes du calcium.

Les antagonistes du calcium représentent un groupe de principes actifs qui sont utilisés entre autres pour le traitement de l'angine de poitrine, l'hypertension et dans certains cas, la migraine. Les antagonistes du calcium préférés sont les 1,4-dihydropyridines substituées en position 4 par un groupe monocyclique, par exemple un groupe phényle ou pyridyle, éventuellement substitués par des substituants monovalents. Deux antagonistes du calcium bien connus sont la nicardipine et la nifédipine. La nifédipine a été administrée sous forme d'aérosol pour administration par voie pulmonaire afin de déterminer son action sur les poumons. La plupart des antagonistes du calcium sont administrés par voie orale (y compris sublinguale) ou sous forme d'injection afin d'obtenir un effet systémique.

La Demanderesse a trouvé maintenant que l'administration par voie nasale d'antagonistes du calcium choisis parmi les 1,4-dihydropyridines substituées en position 4 par un groupe monocyclique et éventuellement en d'autres positions est un mode d'administration particulièrement efficace, spécialement lorsque l'on désire obtenir un taux élevé de principe actif dans le sang immédiatement après l'administration, par exemple pour le traitement d'attaques aiguës d'angine de poitrine etc.

Les antagonistes du calcium particulièrement

préférés comprennent les 1,4-dihydro-4-phényldihydro-pyridines telles que

- A) Bay k 9320
- B) Félodipine
- 5 C) Fluordipine
- D) FR 7534
- E) FR 34 235
- F) FR 38 235
- G) Mésudipine
- 10 H) Nicardipine
- I) Nifédipine
- J) Niludipine
- K) Nimodipine
- L) Nisoldipine
- 15 M) Nitrendipine
- N) SKF 24 260

Les antagonistes du calcium tout particulièrement préférés sont ceux qui sont solubles dans l'eau, y compris la nicardipine.

- 20 Les compositions pharmaceutiques de la présente invention, administrables par voie nasale, peuvent se présenter sous forme habituelle pour l'administration systémique d'un principe actif à travers la muqueuse nasale, en utilisant des dispositifs habituels permettant
- 25 la pulvérisation par voie nasale. Ces compositions pharmaceutiques et ces dispositifs de pulvérisation peuvent être préparés selon les méthodes habituelles (voir par exemple, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Edition, édité par A. Osol, Mack, Pennsylvania, en
- 30 particulier p. 1614-1628 et Pharmazeutische Technologie, édité par H. Sucker et coll., Georg Thieme Verlag, République Fédérale d'Allemagne, 1978, p. 722-729).

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention, administrables par voie nasale, peuvent se présenter sous forme solide ou de préférence sous forme liquide. Les compositions doivent être formulées de façon à ce qu'elles fournissent une quantité suffisante de principe actif par dose, qu'elles soient suffisamment stables et compatibles avec la muqueuse nasale, qu'elles aient par exemple une osmolarité et un pH bien tolérés.

Lorsque les compositions pharmaceutiques nasales de l'invention sont sous forme liquide, un solvant tel que l'eau peut être utilisé. Un co-solvant tel que le propylèneglycol peut être présent, de préférence à une concentration inférieure à 10%, par exemple de 0,1 à 10%. La composition est de préférence sous forme d'une solution aqueuse. Elle peut également être sous forme d'une suspension ou d'une émulsion.

Si on le désire, les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent être sous forme d'une poudre. De préférence, la poudre est conçue pour se dissoudre rapidement au contact de la muqueuse. La poudre est avantageusement amorphe, tout cristal présent devant avoir une dimension extrêmement faible.

Le cas échéant, les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent contenir d'autres excipients pharmaceutiques appropriés pour l'administration par voie nasale. Le choix exact des autres excipients présents dépend d'un certain nombre de facteurs, comprenant la stabilité et la tolérance de la composition pharmaceutique résultante. L'influence de nombreux

excipients a été décrite dans la littérature, par exemple par H.J.M. van de Donk et col. dans First European Congress of Biopharmacy and Pharmacokinetics, 1-3 Avril 1981, éditeur J.M. Aiache et J. Hirtz, 5 Clermont-Ferrand, pages 406-413. On peut utiliser par exemple un anti-oxydant ou un agent de conservation tel que le métabisulfate de sodium ou le parahydroxybenzoate de méthyle, ou de préférence le chlorure de benzalkonium, le chlorure de cétylpyrrolidinium, le bromure de phénododécinium ou le benzoate, 10 propionate et sorbate de sodium, ou un gaz inerte tel que l'anhydride carbonique ou l'azote. La ----- concentration de l'anti-oxydant ou de l'agent de conservation dans une solution peut être par exemple de 0,001 à 2%.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention 15 peuvent, le cas échéant, contenir un agent tensio-actif tel que le mono-oléate de sorbitane. Il va de soi que les quantités d'excipients pharmaceutiques sont maintenues aussi basses que possible et représentent, par exemple dans les compositions sous forme liquide, 20 moins qu'environ 5% de la quantité de principe actif.

Lorsque la composition pharmaceutique de l'invention est sous forme solide, elle peut contenir un véhicule inerte représentant par exemple entre environ 97,5 et 85% de la composition. 25 La composition peut également ne pas comporter de véhicule inerte.

On administre par voie nasale de préférence un aérosol qui est isotonique, ou légèrement hypertonique, par rapport à la muqueuse ciliaire. La pression osmotique 30 du liquide provenant de l'aérosol est avantageusement

comprise entre environ 200 et 600 mOsm, spécialement comprise entre 280 et 360 mOsm, par litre. La pression osmotique désirée peut être obtenue par addition de n'importe quel agent non toxique connu, capable  
5 de rendre la solution isotonique. On peut utiliser par exemple le chlorure de sodium. On utilise de préférence un sucre non toxique, spécialement le glucose.

La quantité exacte d'agent présent destiné  
10 à rendre la solution isotonique dépend, entre autres, du pouvoir osmotique de l'agent particulier utilisé et de la pression osmotique des autres constituants dans la composition pharmaceutique destinée à l'adminis-  
tration par voie nasale.

15 Le pH final de la composition de l'invention est de préférence compris entre environ 3,5 et environ 9.

Le pH désiré peut être atteint au moyen d'un système tampon, comme par exemple le système acide acétique/acétate de sodium, anhydride carbonique/bicarbonate,  
20 phosphate potassique et disodique et le tampon de phosphate de Dulbecco. Les compositions pharmaceutiques de l'invention destinées à l'administration par voie nasale peuvent être formulées selon les méthodes habituelles, par exemple par mélange des constituants, par exemple pour former une solution dans l'eau, le cas échéant suivi d'une filtration de la solution et/ou d'une stérilisation sous les conditions habituelles, par exemple par chauffage. Les compositions pharmaceutiques sous forme de poudre, se présentent de préférence  
30 sous forme d'un lyophilisat obtenu en refroidissant une solution de la composition pharmaceutique et en faisant ensuite le vide.

En vue de leur administration par voie nasale, les compositions pharmaceutiques de l'invention sont conditionnées avantageusement dans un dispositif permettant de délivrer la composition sous forme d'un aérosol. Le cas échéant, de tels dispositifs peuvent contenir un gaz sous pression, comme par exemple l'air ou l'azote,-----  
ou un générateur à ultra-sons, permettant de pulvériser la composition. Le dispositif peut être conçu de manière à recevoir une dose unitaire, par exemple une ampoule, une capsule etc., contenant une quantité suffisante de la composition pharmaceutique selon l'invention pour une dose unique. L'ampoule peut également être d'un volume suffisant, par exemple de 0,5 à 10 ml, pour délivrer plusieurs doses de la composition pharmaceutique selon l'invention. De nombreux dispositifs appropriés pour l'administration nasale d'une composition pharmaceutique sous forme d'un aérosol, sont disponibles sur le marché, comme par exemple les "Microcompact" de la société Aerosol Services AG, Moehlin, Suisse, ou les systèmes d'application de la société Valois SA, Le Neubourg, France.

Lorsque la composition pharmaceutique de l'invention est liquide, le volume de composition à délivrer en une dose peut varier dans de larges limites. Un volume approprié est compris entre 0,1 et 0,2 ml. Les concentrations appropriées de principe actif sont formulées par exemple entre environ 0,1 et environ 0,45%, de préférence d'environ 4 mg/ml. La dimension

des particules de l'aérosol est de préférence supérieure à 800 microns, par exemple de l'ordre d'environ 800 à 1000 microns.

5 Lorsque la composition pharmaceutique de l'invention est solide, le volume et la dimension des particules de la composition à administrer en une dose peuvent également varier dans de larges limites. Les concentrations appropriées de principe actif sont comprises entre environ 0,4 et 10%. De préférence, le volume est de l'ordre d'environ 0,1 cm<sup>3</sup> et la dimension des particules est d'environ 800 à environ 1000 microns.

10 Une composition pharmaceutique de l'invention particulièrement préférée contient une solution aqueuse de nicardipine.

15 Les compositions de l'invention administrables par voie nasale sont utilisées pour les mêmes indications que les compositions administrées par voie orale ou buccale contenant le même principe actif, par exemple pour le traitement de l'angine de poitrine, l'hypertension, les insuffisances cérébrales, etc., et particulièrement pour le traitement des attaques aiguës d'angine de poitrine.

20 Cette activité est confirmée par des essais de biodisponibilité, dans lesquels les compositions pharmaceutiques de l'invention, administrables par voie nasale, sont comparées aux autres compositions et dans lesquels on mesure le taux de principe actif dans le sang.

25 Dans un essai, la composition de l'invention administrable par voie nasale comprenant 4 mg de chlorhydrate de nicardipine par ml d'eau distillée est administrée par voie nasale à des singes Rhésus (d'un poids compris



entre environ 7 et 12 kg). On pulvérise ainsi 0,5 ml de la composition de l'invention dans chaque narine. On prélève des échantillons de sang sur héparinate de lithium pendant 24 heures après l'adminis-

5 tration. On centrifuge les échantillons de sang traités et on détermine la quantité de nicardipine selon les méthodes habituelles en convertissant la nicardipine en un dérivé correspondant de la pyridine et en déterminant la quantité par chromatographie en phase gazeuse.

10 Les mêmes animaux sont aussi traités dans un autre essai similaire par l'administration par voie orale de nicardipine à une dose de 20 mg au moyen d'un tube gastrique. Les résultats obtenus sont les suivants:

	voie orale (20 mg)	voie nasale (4 mg)
15 $C_{max}$	91,4 $\pm$ 11,8	101,8 $\pm$ 9,3
$T_{max}$ (h)	2,1 $\pm$ 0,5	0,4 $\pm$ 0,1
Aire sous la courbe (0-24 hr)		
20 (nanogramme/ml/hr)	457,4 $\pm$ 86,6	191,5 $\pm$ 36,3

( $C_{max}$  = concentration maximale;  $T_{max}$  = temps pour atteindre la concentration maximale).

La biodisponibilité de l'administration par voie nasale est environ 230% supérieure à celle de l'admini-

25 stration par voie orale. Les composés sont donc avantageusement administrés par voie nasale.

La quantité exacte à administrer dépendra des conditions à traiter etc. D'une manière générale, la dose à administrer sera choisie de telle sorte que

30 l'on obtienne le même niveau de concentration du composé dans le sang -----

pendant 24 heures que pour l'administration par voie orale. Les doses sont souvent 2 à 10 fois inférieures aux doses administrées par voie orale. Les compositions de l'invention seront administrées à des doses quotidiennes comprises entre 5 et 20 mg, avantageusement en doses fractionnées 2 à 6 fois par jour sous forme de doses unitaires contenant chacune de 1 à 15 mg. Pour la nicardipine la dose préférée est comprise entre environ 1 et 6 mg.

L'exemple suivant illustre la présente invention sans aucunement en limiter la portée.

#### Exemple 1

##### 1. Composition

Constituants	par ml	pour 10 litres
Chlorhydrate de nicardipine	0,004 g	40 g
Eau	q.s.p. 1 ml	10 l

##### 2. Préparation de la composition

On dissout 40 g de chlorhydrate de nicardipine dans 10 litres d'eau. Le mélange est filtré en présence d'anhydride carbonique à travers un filtre (dimension des trous 0,22 micron).

##### 3. Remplissage des ampoules

Les ampoules sont remplies avec un maximum de 1 ml de solution sous atmosphère d'anhydride carbonique, scellées et ensuite stérilisées dans un autoclave à 121° pendant 5 minutes.

##### 4. Utilisation

On ouvre les ampoules et on les introduit dans un dispositif permettant la pulvérisation de leur contenu. Le dispositif pulvérise pour chaque dose

environ 0,13 ml de solution contenant 0,52 mg de nicardipine. Lorsque cela est nécessaire pour le traitement de l'angine de poitrine, la dose est appliquée dans chaque narine au maximum 6 fois par jour.

5

REVENDICATIONS

- 5 1. Une composition pharmaceutique pour l'administration par voie nasale, caractérisée en ce qu'elle contient comme principe actif un antagoniste du calcium choisi parmi les 1,4-dihydropyridines substituées en position 4 par un groupe monocyclique.
- 10 2. Une composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient, comme principe actif la nicardipine.
3. Un dispositif pour l'administration par voie nasale d'une composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2.
4. Un dispositif selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un dispositif de pulvérisations.