

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 647 014

②1 N° d'enregistrement national :

89 06380

⑤1 Int Cl^B : A 61 K 31/135.

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 16 mai 1989.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 47 du 23 novembre 1990.

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

⑦1 Demandeur(s) : *Université de PARIS V. — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : Laure Cabanes ; Alain Lockhart ; Simon
Weber.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Harle et Phelip.

⑤4 Composition médicamenteuse pour le traitement et la prévention des symptômes de l'insuffisance cardiaque, renfermant un agent alpha-stimulant vasoconstricteur comme principe actif.

⑤7 Cette composition médicamenteuse pour le traitement et la prévention des symptômes de l'insuffisance cardiaque renferme, à titre de principe actif, au moins un composé choisi parmi l' amino-2 (diméthoxy-2,5 phényl)-1 propanol-1 (méthoxamine) et ses sels pharmaceutiquement acceptables, et elle se présente sous une forme administrable par inhalation (aérosol ou nébulisat).

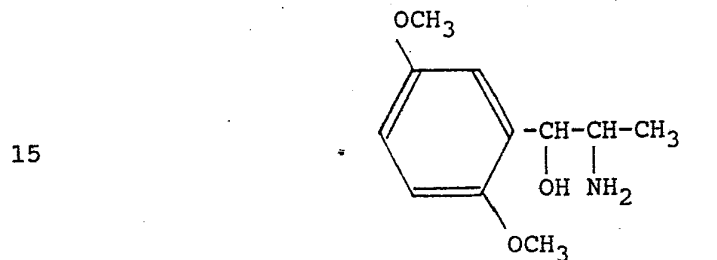
Il a notamment été démontré que l'administration de méthoxamine-HCl par inhalation, à la posologie unitaire de 10 mg, sous la forme d'une solution à 2 % (p/v) dans du sérum physiologique, diminue la résistance des voies aériennes chez les sujets en insuffisance ventriculaire gauche décompensée, et augmente la tolérance à l'effort des malades porteurs d'une insuffisance ventriculaire gauche compensée, que celle-ci soit ou non d'origine ischémique.

FR 2 647 014 - A1

D

COMPOSITION MEDICAMENTEUSE POUR LE TRAITEMENT ET LA
PREVENTION DES SYMPTOMES DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE,
RENFERMANT UN AGENT ALPHA-STIMULANT VASOCONSTRICTEUR
COMME PRINCIPE ACTIF.

5 La présente invention concerne une nouvelle
application thérapeutique d'un composé appartenant à la
classe des alpha-stimulants vasoconstricteurs, et de ses
sels pharmaceutiquement acceptables, ce composé étant
10 l'amino-2 (diméthoxy-2,5 phényl)-1 propanol-1, représenté
par la formule :



20 et connu sous la Dénomination Commune Internationale de
méthoxamine. Pour cette nouvelle indication thérapeutique
selon l'invention, qui est celle du traitement et de la
prévention des symptômes de l'insuffisance cardiaque, la
méthoxamine et ses sels sont présentés sous une nouvelle
25 forme galénique et appliqués suivant une nouvelle voie
d'administration.

30 En partant de l'observation de symptômes
d'obstruction bronchique chez les malades présentant une
insuffisance cardiaque, les présents inventeurs ont d'abord
montré que l'administration, à des patients présentant une
insuffisance ventriculaire gauche, de l'agoniste
35 cholinergique métacholine, provoquait une obstruction
bronchique à des doses identiques à celles actives chez
l'asthmatique, cet effet n'étant pas observé chez des
patients présentant une insuffisance coronaire, mais une
fonction ventriculaire gauche normale. Sachant que les

vaisseaux qui irriguent les bronches se drainent dans le
coeur gauche, les présents inventeurs ont administré, en
prétraitement, par les voies respiratoires (inhalation), de
la méthoxamine-HCl, un vasoconstricteur puissant, et ils ont
5 démontré que cette administration de méthoxamine permet de
prévenir la bronchoconstriction induite par l'inhalation de
méta-choline chez ces malades porteurs d'une insuffisance
ventriculaire gauche. Les inventeurs ont alors démontré que
l'administration de méthoxamine par inhalation était
10 susceptible :

- de diminuer la résistance des voies aériennes chez les
sujets en insuffisance ventriculaire gauche décompensée
(oedème et suboedème pulmonaires) ; et
- d'augmenter la tolérance à l'effort des malades
15 porteurs d'une insuffisance ventriculaire gauche
compensée, que celle-ci soit ou non d'origine
ischémique.

La présente invention a donc d'abord pour objet
une composition médicamenteuse pour le traitement et la
20 prévention des symptômes de l'insuffisance cardiaque,
caractérisée par le fait qu'elle renferme, à titre de
principe actif, au moins un composé choisi parmi l'amino-2
(diméthoxy-2,5 phényl)-1 propanol-1 et ses sels
pharmaceutiquement acceptables, et qu'elle se présente sous
25 une forme administrable par inhalation.

Sont donc concernés par l'application
thérapeutique de la présente invention, la méthoxamine et
ses sels pharmaceutiquement acceptables avec des acides et
dérivés d'ammonium quaternaire. Comme sels d'addition avec
30 les acides, on peut mentionner les sels qui sont formés avec
des acides minéraux, tels que l'acide chlorhydrique, l'acide
bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique ou
l'acide phosphorique ; ainsi que les sels formés avec des
acides organiques, tels que l'acide acétique, l'acide
35 propionique, l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide

pyruvique, l'acide oxalique, l'acide malonique, l'acide succinique, l'acide malique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide benzoïque, l'acide cinnamique, l'acide mandélique, l'acide méthane sulfonique, l'acide éthane sulfonique, l'acide p-toluène sulfonique, l'acide salicylique et les acides hydrobenzène sulfoniques. On peut citer plus particulièrement le chlorhydrate de méthoxamine.

La composition médicamenteuse selon l'invention se présente notamment sous la forme d'un aérosol ou d'un nébulisat, la partie non-propulsive de la composition étant constituée par le principe actif en solution physiologique tamponnée à pH neutre ou proche de la neutralité. La concentration du principe actif dans cette solution est comprise entre environ 1^o/₁₀₀ et environ 10 % (p/v). En particulier, on peut utiliser une concentration se situant dans la plage d'environ 2-5% (p/v).

L'agent propulseur est un gaz pharmaceutiquement acceptable choisi notamment parmi des gaz inertes, comme l'azote ; l'air ; l'oxygène ; les hydrocarbures aliphatiques halogénés, comme le dichlorodifluorométhane ; et leurs mélanges.

Les proportions relatives de la partie non-propulsive au propulseur sont les proportions couramment utilisées par le galéniste pour la préparation des nébulisats et aérosols destinés à l'administration des principes médicamenteux.

Le médicament selon l'invention est destiné au traitement et à la prévention, chez l'homme et chez l'animal, des symptômes de l'insuffisance ventriculaire gauche, quelle qu'en soit l'étiologie, aussi bien en phase compensée qu'en phase de décompensation. Les diverses indications que l'on peut mentionner sont le traitement et la prévention de la dyspnée d'effort, de la dyspnée de

repos, de la dyspnée paroxystique nocturne, et des oedème et sub-oedème pulmonaires.

Le mécanisme de cet effet thérapeutique a pu également être établi :

5 Lors de l'insuffisance ventriculaire gauche, compensée ou décompensée, se produit, du fait de l'élévation de la pression hydrostatique dans les cavités gauches, une élévation de la pression dans la circulation bronchique responsable d'un épaissement et d'un oedème de la sous-
10 muqueuse bronchique, à son tour responsable d'une obstruction bronchique contribuant à la dyspnée des insuffisants cardiaques. La méthoxamine, alpha-stimulant, du fait de son puissant effet bronchoconstricteur, prévient et corrige cette vasodilatation de la circulation bronchique
15 à l'origine de l'obstruction bronchique. Pour que cet effet puisse être bénéfique au plan thérapeutique, il est indispensable d'administrer l'agent alpha-stimulant vasoconstricteur par voie topique (en l'occurrence, par
20 inhalation par le nez ou la bouche), afin de n'obtenir que l'effet local de vasoconstriction de la circulation bronchique sans effet systémique (vasoconstriction généralisée), dont les conséquences hémodynamiques seraient néfastes chez l'insuffisant cardiaque.

25 Le médicament selon l'invention pourra être prescrit en traitement continu ou bien alors de façon occasionnelle, par exemple, avant un effort intense de l'insuffisant cardiaque, ce que permet la présentation en récipients pressurisés de type «récipient aérosol» ou nébuliseurs. Concernant la posologie du médicament selon
30 l'invention, on indiquera que les doses à administrer sont variables selon la durée du traitement, la fréquence de la prise, l'hôte, la nature et la gravité de la maladie. On peut mentionner une dose unitaire allant d'environ 0,1 à environ 100 mg, par exemple une dose unitaire d'environ

10 mg. La posologie quotidienne peut être, à titre d'exemple, de 1 à 10 inhalations par jour, soit 1 à 1000 mg par jour.

5 La présente invention a également pour objet l'utilisation de l' amino-2 (diméthoxy-2,5 phényl)-1 propanol-1 et de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour fabriquer une composition médicamenteuse se présentant sous une forme administrable par inhalation, pour le traitement et la prévention des symptômes de l'insuffisance
10 cardiaque.

Enfin, l'invention a pour objet un procédé de préparation d'une composition médicamenteuse destinée au traitement et à la prévention des symptômes de l'insuffisance cardiaque, caractérisé par le fait qu'on
15 dissout dans une solution physiologique au moins un composé choisi parmi l' amino-2 (diméthoxy-2,5 phényl)-1 propanol-1 et ses sels pharmaceutiquement acceptables, et qu'on place la solution ainsi obtenue sous une forme administrable par inhalation.

20

Mise en évidence de l'action de la méthoxamine-HCl administrée par inhalation sur la dyspnée des insuffisants cardiaques.

25

1 - Sélection des patients

Dix patients adultes présentant une grave insuffisance ventriculaire gauche secondaire, due soit à une insuffisance coronaire, soit à une cardiomyopathie dilatée, ont été soumis à cette étude. Tous les patients se
30 trouvaient en classe fonctionnelle NYHA III (New York Heart Association) pour la dyspnée au moment de l'étude, laquelle a été conduite entre septembre 1988 et mars 1989. Tous les patients présentaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche, mesurée par angiographie biplane isotopique (à
35 l'aide du technetium 99^m), de moins de 35 pour cent.

Par ailleurs, ces patients présentaient tous un seuil de tolérance à l'effort reproductible défini comme suit :

5 Les patients ont été soumis deux fois à 24 heures d'intervalle à une même épreuve d'effort de marche sur un tapis roulant, limité par la dyspnée ; il s'agit ici d'un effort à charge constante, à vitesse constante de déroulement du tapis roulant, et à pente constante, connu
10 comme exercice de type rectangulaire. On mesure la durée de marche jusqu'à l'essoufflement du patient. On a choisi des patients dont le seuil de tolérance à l'effort a varié de moins de 30 secondes sur ces deux épreuves.

15 2 - Déroulement du protocole

Jours 1 et 2 :

Les patients ont été soumis à nouveau aux deux épreuves d'effort afin de vérifier la reproductibilité de la tolérance à l'effort. Les durées d'effort ainsi obtenues
20 représentaient les valeurs de référence.

Jours 3 et 4 :

Les patients ont été chacun soumis aux deux mêmes épreuves d'effort à 24 heures d'intervalle, 15 minutes après
25 avoir reçu, soit du placebo (sérum physiologique seul), soit 10 mg de méthoxamine-HCl (dans la préparation décrite ci-après), par un mode d'administration également décrit ci-après. Cette partie de l'étude a été conduite selon le modèle en cross-over, randomisé et en double aveugle.

30

3 - Préparation de méthoxamine-HCl

On a préparé une solution à 2% de méthoxamine-HCl dans du sérum physiologique tamponné à pH 7 (solution à
20 mg par millilitre). On a conditionné cette solution dans
35 un nébuliseur Devilbiss 646 (Somerset, Pa.), le propulseur utilisé étant l'oxygène pur.

4 - Mode d'Administration

Les administrations ont été effectuées par le même médecin entre 15h et 18 h au même moment du jour pour un patient donné. La pression sanguine et le débit cardiaque ont été suivis tout au cours des essais à l'aide d'une

5 méthode oscillométrique automatisée (Dinamap TN Critikon).

La préparation de méthoxamine-HCl et le sérum physiologique ont été administrés avec le nébuliseur précité, qui a été activé pendant la phase inspiratoire de la respiration au moyen d'un dosimètre de French-Rosenthal

10 (Laboratory for Applied Immunology, Baltimore) sous une pression d'oxygène pur de 138 kPa. Le temps de nébulisation a été ajusté à environ une seconde, et le nombre de respirations choisi était celui nécessaire pour obtenir la

15 nébulisation de la quantité de 10 mg de méthoxamine-HCl (soit 1/2 ml de solution).

5 - Résultats

La moyenne des durées d'exercice des deux premières épreuves (J_1 - J_2) a été de 293 secondes ; la durée moyenne d'exercice après placebo a été de 292 secondes, et, après méthoxamine-HCl, de 612 secondes. La méthoxamine-HCl inhalée entraîne donc une augmentation significative, au moins au centième ($p < 0,01$), voire au millième, par rapport

20 au placebo, de la durée de l'effort. Ces résultats sont reportés sur le diagramme constituant la figure unique du dessin annexé.

Parallèlement, aucun effet indésirable n'a été observé, et une bonne tolérance du médicament a été notée, aussi bien au plan de la muqueuse bronchique, qu'au plan

30 général.

EXEMPLE DE FORMULATION : Générateur d'aérosol de 20 ml

(A)

5 Méthoxamine-HCl 100 mg
Sérum physiologique tamponné
à pH 7 qsp 5 ml

(B)

10 Azote 15 ml

15

20

25

30

35

35

REVENDECATIONS

- 1 - Composition médicamenteuse pour le traitement et la prévention des symptômes de l'insuffisance cardiaque, caractérisée par le fait qu'elle renferme, à titre de principe actif, au moins un composé choisi parmi l'amino-2 (diméthoxy-2,5 phényl)-1 propanol-1 et ses sels pharmaceutiquement acceptables, et qu'elle se présente sous une forme administrable par inhalation.
- 2 - Composition médicamenteuse selon la revendication 1, caractérisée par le fait que son principe actif est le chlorhydrate d'amino-2 (diméthoxy-2,5 phényl)-1 propanol-1 (méthoxamine-HCl).
- 3 - Composition médicamenteuse selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous la forme d'un aérosol ou d'un nébulisat, la partie non-propulsive de la composition étant constituée par le principe actif dissous dans une solution physiologique tamponnée à pH neutre ou proche de la neutralité.
- 4 - Composition médicamenteuse selon la revendication 3, caractérisée par le fait que la concentration du principe actif dans la solution physiologique est comprise entre 1^o/₁₀₀ et 10% (p/v).
- 5 - Composition médicamenteuse selon la revendication 4, caractérisée par le fait que la concentration du principe actif dans la solution physiologique est comprise entre 2% et 5% (p/v).
- 6 - Composition médicamenteuse selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée par le fait qu'elle est administrée à raison de 1 à 1000 mg par jour.
- 7 - Utilisation de l'amino-2 (diméthoxy-2,5 phényl)-1 propanol-1 et de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour fabriquer une composition médicamenteuse se présentant sous une forme administrable par inhalation, pour le traitement et la prévention des symptômes de l'insuffisance cardiaque.

8 - Procédé de préparation d'une composition
médicamenteuse destinée au traitement et à la prévention des
symptômes de l'insuffisance cardiaque, caractérisé par le
fait qu'on dissout dans une solution physiologique au moins
5 un composé choisi parmi l' amino-2 (diméthoxy-2,5 phényl)-1
propanol-1 et ses sels pharmaceutiquement acceptables, et
qu'on place la solution ainsi obtenue sous une forme
administrable par inhalation.

9 - Procédé selon la revendication 8, caractérisé
10 par le fait qu'on prépare une solution physiologique ayant
une concentration de 1‰ à 10 % (p/v) en principe actif.

10 - Procédé selon la revendication 9, caractérisé
par le fait qu'on prépare une solution physiologique ayant
une concentration de 2-5% (p/v) en principe actif.

15

20

25

30

35

1/1

