

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 519 549

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 82 00223

(54) Médicament à base de nitroglycérine pour le traitement de l'insuffisance coronarienne et de l'insuffisance cardiaque.

(61) Classification internationale (Int. Cl. ³). A 61 K 31/21 // C 07 C 77/04.

(22) Date de dépôt..... 8 janvier 1982.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 28 du 18-7-1983.

(71) Déposant : BESINS Jean Louis Abel. — FR.

(72) Invention de : Jean Louis Abel Besins.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Michel Bruder,
10, rue de la Pépinière, 75008 Paris.

La présente invention concerne un médicament à base de nitroglycérine pour le traitement de l'insuffisance coronarienne et de l'insuffisance cardiaque. Ce médicament est caractérisé en ce que la nitroglycérine se présente sous la forme d'une pommade à 2 %.

5 De préférence, la pommade de nitroglycérine à 2 % est contenue dans des tubes de 80 g auxquels sont joints des tampons doseurs applicateurs gradués en doses, une dose correspondant à 15 mg de nitroglycérine. Des études du médicament suivant l'invention ont été réalisées avec comme critères d'appréciation des paramètres hémodynamiques et cliniques; les différents paramètres ont été mesurés à l'état basal et après application percutanée de la pommade de nitroglycérine à 2 %. Les études ont porté sur 75 patients à savoir 10 60 hommes et 15 femmes, l'âge moyen de ces patients étant d'environ 63,5 ans, les extrêmes 37 à 85 ans.

15 Les indications ont été les suivantes:

- infarctus du myocarde 31
avec insuffisance ventriculaire gauche (22)
- angor d'effort chronique 3
- angine de poitrine sévère 28
20 avec insuffisance ventriculaire gauche (7)
- angor de Prinzmetal 3
- insuffisance mitrale 7
associée à une insuffisance coronaire (6)
avec insuffisance ventriculaire gauche (7)
- 25 - cardiomyopathie non obstructive 3
avec insuffisance ventriculaire gauche

Au total : 39 insuffisances ventriculaires gauches

Après application de la dose de nitroglycérine choisie sur le tampon doseur applicateur, la pommade de nitroglycérine a été appliquée de préférence sur la région thoracique antérieure ou thoraco-abdominale sur une surface carrée d'environ 15 cm de côté.

30 Les posologies moyennes utilisées ont été de 15 mg à 30 mg de nitroglycérine par application, 3 à 4 ou 6 fois par jour.

Dans certains cas, absence d'insuffisance ventriculaire gauche, une dose de 7,5 mg est suffisante et à l'inverse, des cas sévères peuvent nécessiter l'utilisation de posologies plus fortes.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

1) Cliniques

L'efficacité de la nitroglycérine en pommade est confirmée dans l'angine de poitrine et dans l'insuffisance ventriculaire gauche.

- 5 Dans l'angor elle est d'autant plus efficace qu'il s'y associe des signes d'insuffisance ventriculaire gauche (72 % de succès). Dans l'insuffisance ventriculaire gauche isolée on note 68 % de succès.
Dans l'angor sévère aggravé il a été constaté 36 % de bons résultats.

2) Hémodynamiques

- 10 - Les études hémodynamiques réalisées ont permis de retrouver avec la nitroglycérine en pommade les critères d'action de la nitroglycérine en général : action sur la pré-charge et la post-charge:

- baisse significative de la pression diastolique de l'artère pulmonaire P.D.A.P. ($p < 0,001$)

- 15 - baisse significative de la pression artérielle pulmonaire moyenne P.A.P. ($p < 0,001$)

- baisse significative de la pression artérielle systémique moyenne ($p < 0,01$)

- augmentation modérée de la fréquence cardiaque

- 20 - augmentation du débit cardiaque lorsqu'il est très bas, et diminution lorsqu'il est très élevé. En moyenne peu de modifications.

- Il existe une efficacité sur 6 heures avec différences significatives de la P.D.A.P. de la 30ème minute à la 6ème heure, la pression artérielle moyenne ne s'abaissant significativement qu'à la 3ème heure.

- 25 En ce qui concerne la tolérance du médicament, on a constaté des céphalées dans des proportions semblables à celles observées avec les autres formes de nitroglycérine. Elles ont habituellement disparu ou régressé spontanément au bout de 2 à 3 jours de traitement ou avec diminution de la posologie voire à l'aide d'analgiques. Elles n'ont obligé à interrompre le traitement que dans deux cas.

- 30 - Deux chutes de pression artérielle trop importantes ont été constatées, dont une fois avec une posologie initiale trop forte et l'autre avec une pression artérielle basale trop basse.

35 - Sur le plan biologique, il n'a été constaté aucun signe d'intolérance hématologique, rénale ou hépatique.

Enfin sur les 13 observations où la méthémoglobinémie a été dosée, et malgré l'usage de posologie élevée, le seuil de 2 % n'a été dépassé que 2 fois, mais sans cyanose.

On voit donc que la nitroglycérine en pommade possède une action antiangineuse relativement prolongée et doit faire partie des médicaments prescrits dans l'angor coronarien chronique. Elle peut être également utilisée dans l'angor sévère ou instable avec une certaine efficacité chez les patients âgés.

Grâce à son action prolongée et la possibilité d'utiliser des doses élevées, la nitroglycérine percutanée paraît pouvoir être utilisée dans tous les cas d'insuffisance ventriculaire gauche, éventuellement en association à un vasodilatateur artériel, dans les formes sévères d'insuffisance coronaire d'autant plus qu'il s'y associe une insuffisance ventriculaire gauche, et dans l'infarctus du myocarde.

L'importance de la posologie et la fréquence des applications dépendent de la sévérité de la pathologie, les posologies usuelles consistent en l'application répétées de 3 à 4 ou 6 fois par jour de 7,5 mg à 15 mg ou 30 mg de nitroglycérine percutanée.

REVENDICATIONS

1. Médicament à base de nitroglycérine pour le traitement de l'insuffisance coronarienne de l'insuffisance cardiaque, caractérisé en ce que la nitroglycérine se présente sous la forme d'une pommade à 2 %.
2. Médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce que la pommade de nitroglycérine à 2 % est contenue dans les tubes de 80 g auxquels sont joints les tampons doseurs applicateurs gradués en doses, une dose correspondant à 15 mg de nitroglycérine.