

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 710 529**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **93 11589**

⑤1 Int Cl⁶ : A 61 K 9/10 , 9/20 , 38/02 , 38/28 , 47/38

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 29.09.93.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 07.04.95 Bulletin 95/14.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : ZIRINIS Phédon — FR et SLAMA
Gérard — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Zirinis Phédon.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Rinuy Santarelli.

⑤4 Gel aqueux à usage nasal, pellets, et leur procédé de préparation.

⑤7 Gel aqueux à usage nasal caractérisé en ce qu'il com-
prend un principe actif renfermant un peptide pharmacolo-
giquement actif par voie nasale ou l'un de ses dérivés, un
surfactif pharmaceutiquement acceptable et un agent géli-
fiant, et en ce que son pH est aux environs de la neutralité,
procédé de préparation, nouveau pellet et son procédé de
préparation.

FR 2 710 529 - A1



La présente invention concerne un nouveau gel aqueux à usage nasal, des pellets, et leur procédé de préparation.

Malgré les nombreux efforts et tentatives qui ont suivi la découverte de l'insuline il y a plus de 50 ans et jusqu'à nos jours, il n'existe pas encore de préparation pharmaceutique de cette hormone susceptible d'être administrée sans injection pour combattre efficacement l'hyperglycémie pathologique par une voie facile d'accès, permettant en outre l'optimalisation de l'insulinothérapie sans la contrainte liée aux injections répétées. Il en est de même pour d'autres principes actifs de même nature.

La nature protidique ne permet pas en effet le passage de ces principes actifs dans la circulation sanguine quand ils ne sont pas administrés par voie injectable, à moins que leur absorption ne soit activée par d'autres substances.

Si l'on prend l'insuline comme exemple, parmi les voies non injectables explorées, la voie nasale serait cependant la plus prometteuse si sa biodisponibilité et la tolérance locale aux préparations la contenant étaient améliorées car les particularités anatomiques de la muqueuse nasale, notamment sa surface d'absorption et sa vascularisation, permettent l'obtention d'un profil pharmacocinétique et une rapidité d'action de l'hormone se rapprochant de celles de la voie intraveineuse.

L'absorption de l'insuline par la muqueuse nasale et son passage dans la circulation systémique à travers cette barrière n'étant possible que si on lui associe une substance activant son absorption à partir de la préparation utilisée, plusieurs de ces substances connues sous le nom de "promoteurs de l'absorption nasale" et qui permettent ce passage ont été utilisés. Ils appartiennent à des familles chimiques différentes telles que les agents tensioactifs, les détergents, les acides gras, les sels biliaires, les phospholipides et les saponines.

Dans la littérature spécialisée concernant l'insuline administrée par voie nasale on trouve cités, tant pour les expériences réalisées chez l'animal que dans des essais réalisés chez l'homme, plusieurs de ces promoteurs
5 faisant preuve de plus ou moins d'activité sur l'absorption nasale de l'insuline et d'une plus ou moins bonne tolérance localement, surtout dans les traitements chroniques.

L'absorption nasale insuffisante d'une part, la tolérance locale relative d'autre part, expliquent en grande
10 partie l'insuccès de tous ces essais pour la mise au point d'une préparation d'insuline nasale satisfaisante et exploitable dans le traitement des hyperglycémies.

EP-A-0 360 340 décrit des poudres lyophilisées à usage nasal renfermant un principe actif peptidique. Cepen-
15 dant, lors de l'inhalation de la poudre, il n'est pas possible de doser la quantité de principe actif administrée; de plus, seul un effet "coup de fouet" est possible, ce qui n'est pas souhaité dans les cas où l'administration du principe actif devrait être prolongée dans le temps.

20 Après de longues recherches faites sur l'insuline comme exemple expérimental, la demanderesse a pu démontrer qu'en premier lieu, indépendamment de la préparation utilisée, la biodisponibilité du peptide administré par voie nasale, c'est-à-dire la quantité du peptide qui traverse la
25 muqueuse et atteint la circulation à partir de cette préparation au contact de la muqueuse, dépend essentiellement de l'activité du promoteur d'absorption qu'on lui associe et de la concentration de celui-ci, ces deux éléments conditionnant par ailleurs la tolérance locale de la préparation.

30 La biodisponibilité dépend enfin de la nature de la préparation utilisée, car la clairance mucociliaire, c'est-à-dire le mécanisme physiologique qui débarrasse rapidement vers l'oesophage (au maximum en 20 minutes) la
35 cavité nasale du produit introduit, intervient également pour limiter le temps de contact des préparations inappropriées avec la muqueuse en limitant ainsi l'absorption du produit

actif.

Les nouvelles compositions à usage nasal objet de la présente demande mettent à profit ces travaux et présentent les caractéristiques d'un gel qui après sa préparation
5 peut être utilisé directement, ou soumis à une cryo-dessiccation rapide qui le réduit en pellets de dimensions appropriées permettant son introduction aisée dans les narines humaines où par humidification il se reconstitue. Le gel est composé d'un peptide pharmacologiquement actif par
10 voie nasale, notamment d'insuline humaine, d'un agent tensioactif, notamment de glycocholate de sodium et d'un agent gélifiant, notamment de méthyl cellulose, en milieu aqueux de pH aux environs de la neutralité.

C'est pourquoi la présente demande a pour objet
15 un gel aqueux à usage nasal caractérisé en ce qu'il comprend un principe actif renfermant un peptide pharmacologiquement actif par voie nasale ou l'un de ses dérivés, un agent tensioactif pharmaceutiquement acceptable et un agent gélifiant, et en ce que son pH est aux environs de la
20 neutralité, à savoir $\text{pH} = 7 \pm 1,5$.

Le peptide peut être une hormone de poids moléculaire relativement élevé utilisé pour le traitement de carences ou insuffisances endocriniennes comme par exemple une hormone hydrosoluble choisie parmi l'hormone lutéinisante
25 (LH-RH), la gonadotrophine ou la corticotrophine, et de préférence le glucagon ou notamment l'insuline, ainsi que leurs dérivés. Le peptide peut aussi être un produit tel que les interférons utilisés dans un but préventif ou curatif pour combattre certaines pathologies respiratoires ou encore
30 un produit vaccinal, à partir de virus inactivés, tels que les vaccins antirougeoleux, antipoliomyélitique et antigrippal. Les dérivés peuvent être les sels, esters ou polymères (par exemple l'insuline commerciale est un hexamère), de ces peptides.

35 Le agent tensioactif pharmaceutiquement acceptable est par exemple un sel de l'acide cholique ou de ses

dérivés, comme le cholate de sodium, le déhydrocholate de sodium, le (glyco)déoxycholate de sodium, et tout particulièrement le glycocholate de sodium, étant donné que l'acide glycocholique utilisé comme promoteur est considéré comme
5 étant bien toléré, même pendant des périodes de 4 mois à des doses très importantes (24 mg par jour) qui ne seront jamais atteintes avec les présentes compositions sous forme de gel.

Ce peut être aussi un éther polyoxyéthyléné comme le polyoxyéthylène (9) lauryl éther ou le polyoxyéthylène
10 (10) cétyl éther.

L'agent gélifiant peut être par exemple une gomme végétale, le carboxypolyméthylène ou un dérivé de la cellulose comme l'hydroxypropylméthyl cellulose, l'hydroxypropyl cellulose, et de préférence la méthyl cellulose. Son associa-
15 tion à un solvant aqueux du principe actif et du agent tensioactif produit un gel.

Les proportions relatives de agent tensioactif et de principe actif peuvent aller par exemple de 1,5 : 1 à 12,5 : 1 en poids, de préférence de 4 : 1 à 8 : 1 et particu-
20 lièrement de 5,5 : 1.

La proportion relative de l'agent gélifiant dans le gel peut aller pondéralement de 1:1000 à 1:25, notamment de 1:500 à 1:50 et particulièrement de 1:200 à 1:100.

Pour administrer une quantité très précise du
25 principe actif, il est aussi possible de cryodessécher les gels ci-dessus décrits. Les pellets ainsi obtenus contiennent une quantité bien déterminée de principe actif et, lorsqu'ils sont mis au contact de la muqueuse nasale, ils ont la capacité de se réhydrater pour reformer le gel dont ils sont
30 issus. Ces pellets sont une avancée considérable par rapport aux poudres à inspirer par le nez, pour lesquelles on ne peut pas contrôler la quantité de principe actif effectivement administrée.

De plus, le gel et les pellets procurent un effet
35 prolongé du principe actif dans le temps.

La biodisponibilité du peptide de cette prépara-

tion chez l'animal est considérablement améliorée par rapport à la préparation (solution) n'ayant pas la consistance de gel. Quant à la tolérance locale en administration chronique, on peut escompter qu'elle sera au moins aussi bonne que celle
5 des solutions utilisées jusqu'ici parce que l'amélioration importante de la biodisponibilité du peptide permet la diminution de prises de gel chez l'homme.

Par exemple, l'activité hypoglycémiant bien meilleure du gel d'insuline par rapport à la solution
10 correspondante ainsi que son absorption améliorée, mise en évidence par des concentrations bien supérieures d'insuline plasmatique, sont illustrées dans la partie expérimentale.

La baisse de la glycémie à dose égale d'insuline est plus importante chez les rats traités avec le gel 60 et
15 90 minutes après l'administration que chez les animaux traités avec la solution. Trois heures après l'administration, la baisse de la glycémie avec le gel reste de l'ordre de moins 50% par rapport à la glycémie initiale, alors que celle-ci est déjà entièrement rétablie chez les animaux
20 traités avec la solution.

La concentration d'insuline dans le plasma des animaux traités 10 et 15 minutes après l'administration du gel est deux fois plus importante que celle des animaux traités avec la solution. Elle reste encore plus importante
25 jusqu'à la soixantième minute.

La présente demande a aussi pour objet un procédé de préparation des gels ci-dessus décrits, caractérisé en ce que l'on dissout un principe actif renfermant un peptide pharmacologiquement actif par voie nasale dans un solvant
30 aqueux, l'on neutralise la solution ainsi obtenue, l'on ajoute alors un agent tensioactif pharmaceutiquement acceptable, puis un agent gélifiant, et agite l'ensemble pour obtenir le gel attendu.

La présente demande a encore pour objet un
35 procédé de préparation des pellets ci-dessus décrits; caractérisé en ce que l'on divise le gel obtenu ci-dessus, et

soumet les parts unitaires ainsi obtenues à une cryodessiccation pour obtenir les pellets attendus, réhydratables pour se transformer à nouveau en gel par application sur la muqueuse nasale.

5 Les gels et pellets ci-dessus décrits peuvent en outre contenir un ou plusieurs excipients ou additifs classiques tels que des arômes ou des conservateurs compatibles.

10 La présente demande a enfin pour objet une méthode de traitement des carences ou insuffisances endocriniennes chez l'homme, caractérisée en ce que l'on administre au patient nécessitant un appoint d'hormone active par voie nasale une quantité suffisante d'un gel ou d'un pellet défini ci-dessus pour compenser la carence ou l'insuffisance précitée.
15

Les doses à administrer correspondent environ aux doses bien connues du peptide pharmacologiquement actif, habituellement administrées en solution par voie parentérale ou tout au plus à deux fois ces doses.

20 Par rapport aux doses de peptides administrées jusqu'ici en solution nasale, le gel de la présente invention permet leur réduction au demi ou au quart.

Par exemple pour une dose d'insuline en solution de 10 UI par voie sous-cutanée, on peut administrer 10 ou 20
25 UI de gel ou pellet selon l'invention. Ces mêmes doses correspondent à 40 UI et plus, d'insuline en solution administrée par pulvérisation ou instillations nasales.

Les exemples qui suivent illustrent la présente invention, sans toutefois la limiter.

30 **EXEMPLE 1 - PREPARATION D'UN GEL**

L'insuline humaine est pesée et dissoute sous agitation dans l'acide chlorhydrique dilué, soit 500 UI dans 5 ml d'acide chlorhydrique 0,1 N. Les solutions sont ensuite neutralisées sous agitation à pH neutre (pH 7,1 ± 0,2) par
35 addition d'un volume suffisant de solution d'hydroxyde de

sodium 0,05 N voisin de 10 ml. 75 mg de glycocholate de sodium sont pesés et dissous sous agitation dans la solution préparée précédemment. Le pH est vérifié à nouveau et éventuellement réajusté. A ces solutions on ajoute, sous agitation très modérée et à la température de $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$, 200 mg de méthyl cellulose finement pulvérisée, qui épaissit le milieu uniformément en une heure environ d'agitation constante. Le volume de la solution est complété avec de l'eau distillée à 20 ml toujours sous agitation qu'on arrête environ 15 minutes après.

EXEMPLE 2 - PREPARATION DE PELLETS

Des pellets cryodesséchés sont obtenus en répartissant des volumes allant de 0,1 à 0,3 ml de gel de l'exemple 1 dans des récipients cylindriques en verre ayant un diamètre de 5 mm que l'on refroidit à 80°C pendant 24 heures. Le produit final est obtenu ensuite en soumettant les tubes à un procédé de cryodessiccation dans un appareil CHRIST ALPHA 1-4, en plusieurs étapes sous pression réduite à 0,03 mbar selon un cycle de 22 H à -40°C , 3 H à -10°C , 2 H à 0°C , et 1 H à $+10^{\circ}\text{C}$.

EXEMPLE 3

On opère comme à l'exemple 1, mais avec 2000 UI d'insuline et 300 mg de glycocholate de sodium pour obtenir le gel et les pellets correspondants.

25 EXEMPLE 4 - ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Les essais réalisés pour tester les différents produits ont été effectués sur des lots de rats de sexe mâle d'un poids voisin de 300 g., privés de nourriture depuis 12 heures et sous anesthésie au pentobarbital.

30 Les administrations par voie intranasale ont été faites au moyen d'une seringue de précision connectée à un cathéter souple introduit dans la narine où était déposé le même volume (0,05 ml) de chaque produit.

Avant l'administration des produits et à des intervalles réguliers par la suite, des échantillons de sang veineux ont été prélevés et analysés pour détermination

- du glucose sanguin (glycémie) et de l'insuline plasmatique

5 (insulinémie) dans le premier essai,

- de la glycémie seule dans le second.

Si l'on reporte sur un graphe les courbes donnant le pourcentage de baisse de la glycémie observée par rapport à la glycémie basale en fonction du temps en minutes par
10 administration de la même dose d'insuline et d'acide glycocholique (AGC) à savoir 10 unités d'insuline et 2mg d'AGC/kg, d'une part en solution nasale et d'autre part en gel nasal à 1% de méthylcellulose, on constate que la baisse de la glycémie à dose égale d'insuline est plus importante chez les
15 rats traités avec le gel, 60 et 90 minutes après l'administration, que chez les animaux traités avec la solution.

Trois heures après l'administration, la diminution de la glycémie avec le gel reste de l'ordre de 50% par rapport à la glycémie initiale, alors que celle-ci est
20 rétablie à son niveau initial chez les animaux traités avec la solution.

Si l'on reporte également sur un graphe l'insulinémie exprimée en micro-unités/ml en fonction du temps en minutes, on observe que la concentration d'insuline dans le
25 plasma des animaux traités avec le gel, 10 et 15 minutes après l'administration dans les mêmes conditions que ci-dessus, est deux fois plus importante que celle des animaux traités avec la solution. Elle reste encore plus importante jusqu'à la soixantième minute.

30 Ces résultats montrent d'une part que les mêmes doses d'insuline et d'acide glycocholique en administration intranasale sous forme de solution, sont nettement moins actives pour faire baisser la glycémie en fonction du temps que le gel selon l'invention, et d'autre part, que le gel
35 permet une meilleure absorption de l'insuline par la muqueuse nasale, puisque son administration double approximativement

l'insulinémie à 10 minutes.

Si l'on reporte enfin sur un graphe les résultats exprimés en pourcentage de baisse de la glycémie en fonction du temps en minutes, sous forme de courbes comparant une solution nasale administrée à raison de 10 unités d'insuline et 2 mg/kg de glycocholate, par rapport à la forme gel, à 1% de méthylcellulose administrée respectivement à raison de 5 unités et de 1mg/kg, soit la moitié en doses d'insuline et de glycocholate, on constate que les deux courbes représentant la baisse de la glycémie, due à l'action de l'insuline par rapport à la glycémie avant traitement, ne sont pas significativement différentes; elles sont pratiquement superposables tant au niveau de l'effet maximal entre 30-45 minutes qu'à 90 minutes lors de la remontée de la glycémie.

Ces résultats montrent que la forme gel permet d'obtenir la même efficacité hypoglycémiante qu'une dose double d'insuline et de glycocholate, et plus généralement de peptide et de agent tensioactif, administrée en solution nasale.

Comme il a été exposé précédemment, notamment à propos de la tolérance du glycocholate, la diminution des doses à administrer que permet la forme gel, grâce à l'activité pharmacologique accrue du peptide, procure une meilleure tolérance locale et générale des préparations selon l'invention notamment lors des traitements nécessairement longs tels que ceux à l'insuline.

REVENDEICATIONS

1. Gel aqueux à usage nasal caractérisé en ce qu'il comprend un principe actif renfermant un peptide pharmacologiquement actif par voie nasale ou l'un de ses dérivés, un agent tensioactif pharmaceutiquement acceptable et un agent gélifiant, et en ce que son pH est aux environs de la neutralité.
5
2. Gel selon la revendication 1, caractérisé en ce que le agent tensioactif est un sel de l'acide cholique ou de l'un de ses dérivés.
10
3. Gel selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le agent tensioactif est un sel de l'acide glycocholique.
4. Gel selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'agent gélifiant est un dérivé de la cellulose.
15
5. Gel selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'agent gélifiant est la méthyl cellulose.
- 20 6. Gel selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la proportion pondérale de l'agent gélifiant dans le gel est comprise entre 1:1000 et 1:25.
7. Procédé de préparation d'un gel selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on dissout un principe actif renfermant un peptide pharmacologiquement actif par voie nasale dans un solvant aqueux, l'on neutralise la solution ainsi obtenue, l'on ajoute alors un agent tensioactif pharmaceutiquement acceptable, puis un agent gélifiant, et agite l'ensemble pour obtenir le gel attendu.
25
- 30 8. Pellet caractérisé en ce qu'il est constitué d'un gel selon l'une des revendications 1 à 6, cryodesséché.
9. Procédé de préparation d'un pellet tel que défini à la revendication 8, caractérisé en ce que l'on divise le gel tel que défini à l'une des revendications 1 à 6 et soumet les parts unitaires ainsi obtenues à une cryodesiccation pour obtenir les pellets attendus, réhydratables.
35

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,Y	EP-A-0 360 340 (AKZO N.V.) * revendications * * page 5, ligne 55 - ligne 58 * ---	1-9
Y	WO-A-92 09307 (KABI PHARMACIA AB) * revendications * * page 3, ligne 12 * * page 4, ligne 16 * * page 6, ligne 38 * * page 8, ligne 31 - ligne 32 * ---	1-9
Y	EP-A-0 230 264 (BEHRINGWERKE AG) * revendications * * colonne 2, ligne 11 - ligne 16 * * colonne 2, ligne 55 - ligne 56 * -----	1-9
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
10 Mai 1994		Scarponi, U
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 1503 03.82 (F04C13)