

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

②

**N° 82 06143**

⑤

Conditionnement pharmaceutique pour le traitement des symptômes de ménopause.

⑤

Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). A 61 K 9/00; A 61 J 7/00; A 61 K 31/565, 31/57.

②

Date de dépôt..... 8 avril 1982.

③③ ③② ③①

Priorité revendiquée : *EUA*, 9 avril 1981, n° 06/252 518.

④

Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 41 du 15-10-1982.

⑦

Déposant : Société dite : SYNTEX (USA) INC., résidant aux *EUA*.

⑦

Invention de : Alan Gordon Pitchford.

⑦

Titulaire : *Idem* ⑦

⑦

Mandataire : Rinuy, Santarelli,  
14, av. de la Grande-Armée, 75017 Paris.

La présente invention concerne de nouveaux procédés et articles de fabrication qui sont des conditionnements contenant des compositions utiles pour le traitement des symptômes associés à la ménopause. Plus particulièrement, la présente invention a pour objet de soulager ou de prévenir les symptômes de la ménopause ou de la périménopause chez l'être humain de sexe féminin en recourant à un régime échelonné, progressif, séquentiel aux oestrogènes/progestogènes naturels.

Le traitement de la ménopause a été largement concentré sur les symptômes douloureux qui y sont associés, par exemple, les bouffées de chaleur, les maux de tête, l'insomnie, la fatigue, la nervosité, la dépression, les douleurs aux articulations, etc.

Des symptômes plus graves sont la cysto-urétrite récurrente, la dyspareunie et l'atrophie vaginale, de même que la ménorragie. Le changement biologique le plus grave associé à la ménopause est probablement l'ostéoporose, c'est-à-dire un processus qui commence au cours de la ménopause et qui se prolonge au cours des années qui la suivent. Cette dégénérescence des os est progressive, mais irréversible ; les fractures des hanches qui sont associées à un important risque de mortalité, sont courantes chez les femmes après la ménopause.

L'administration d'hormones femelles a été recommandée, car la ménopause peut être considérée comme un état de déficience en ce qui concerne la production de ces hormones. On a utilisé des oestrogènes à la fois synthétiques et naturels. Certaines tentatives en vue de remplacer les deux types d'hormones déficientes, notamment, les oestrogènes et les progestogènes, ont été basées sur les régimes contraceptifs par voie orale qui existent couramment. Dans ces régimes, on ne s'attache pas aux niveaux physiologiques

en oestrogènes et progestogènes du cycle ovarien naturel puisqu'aussi bien on cherche à interrompre ce dernier et qu'il peut en résulter une certaine intolérance de traitement en raison des quantités excessives relatives des composants.

On connaît des essais qui ont été entrepris en vue d'imiter le niveau naturel d'hormones au cours du cycle par l'administration d'oestrogènes et/ou de progestogènes en quantités que l'on présume nécessaires pour ramener les concentrations hormonales aux niveaux existant avant la ménopause (voir, par exemple, le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.733.407). En effet, plusieurs régimes sont vendus dans le commerce, par exemple, "Cyclo-Progynova" (Schering) ; "Premarin" (Ayerst) et "Prempak" (Ayerst).

La présente invention prévoit une période de "repos" au cours de laquelle aucune hormone n'est administrée, qui nécessite l'utilisation d'un oestrogène naturel plutôt que d'un oestrogène synthétique et qui implique l'utilisation d'un progestogène styptique, par exemple, la noréthistérone, évitant ainsi les problèmes associés à un dosage constant et aux matières synthétiques.

La présente invention concerne un procédé en vue de traiter les symptômes de la ménopause chez un être humain de sexe féminin, ce procédé consistant à administrer, à un sujet nécessitant ce traitement, une séquence quotidienne de dosages unitaires au cours d'un cycle périodique, cette séquence de dosage comprenant les étapes consistant à :

(a) administrer, en phase 1, environ 0,2 mg à 1,5 mg d'oestrone (ou d'un autre oestrogène naturel en une quantité suffisante pour produire un effet équivalent à la quantité choisie d'oestrone dans l'intervalle précité) pendant 4-9 jours, puis

(b) administrer, en phase 2, environ 0,2 mg à 1,5 mg d'oestrone (ou d'un autre oestrogène naturel

en une quantité suffisante pour produire un effet équivalant à la quantité choisie d'oestrone dans l'intervalle précité) plus environ 0,2 à environ 1,5 mg de noréthistérone (ou d'un autre progestogène styptique en une quantité suffisante pour produire un effet équivalant à la quantité choisie de noréthistérone dans l'intervalle précité), à condition que les dosages de l'oestrogène et du progestogène soient à peu près égaux (définis en termes de l'oestrone et de la noréthistérone ci-dessus), pendant 6-11 jours, puis

(c) administrer, en phase 3, deux fois le dosage d'oestrogène et deux fois le dosage de progestérone que l'on a utilisés en phase 2, pendant 6 jours, ou pendant un plus grand nombre de jours, choisi arbitrairement et selon les desiderata individuels, jusqu'à un maximum de 90 jours ; et ensuite

(d) en phase 4, n'administrer aucun dosage thérapeutiquement actif, c'est-à-dire n'effectuer aucun traitement ou administrer un placebo, pendant 6-8 jours.

Un autre aspect de l'invention concerne des conditionnements pharmaceutiques conçus pour effectuer le procédé ci-dessus.

#### Définitions :

Dans la présente spécification :

l'expression "traitement" désigne une opération consistant à soumettre un sujet à un régime spécifié dans le but de soulager un symptôme ou encore de prévenir ou de pallier l'un ou l'autre état spécifié. Dès lors l'expression "traitement des symptômes de la ménopause" signifie à la fois que l'on soulage les symptômes déjà existants, que l'on empêche l'apparition de ces symptômes et que l'on pallie la réponse du sujet à ces symptômes.

L'expression "ménopause" est synonyme de péri-ménopause et elle désigne les phénomènes aboutissant

et associés à la cessation des menstruations chez un être humain de sexe féminin, que ce soit naturellement ou artificiellement, c'est-à-dire le climatère. Habituellement, chez la femme, cet état commence entre 40 et 50 ans et il peut se prolonger pendant plusieurs semaines, plusieurs mois, voire même plusieurs années.

L'expression "symptômes associés à la ménopause et à l'intervalle de la péri-ménopause" englobe les bouffées de chaleur, la nervosité, la dépression, etc., ainsi que d'autres états probables tels que l'artériosclérose et l'ostéoporose.

L'expression "cycle menstruel" ou "cycle" désigne la séquence menstruelle bien connue et répétitive d'une durée spécifique de 28 jours chez la femme avant la ménopause.

L'expression "jour 1" de ce cycle est le premier jour des menstruations et les jours sont ensuite numérotés de manière séquentielle jusqu'à ce que les menstruations recommencent, soit normalement 28 jours mais, dans certains cas, légèrement plus ou moins.

L'"oestrogène naturel" décrit dans la présente spécification peut être choisi parmi l'une ou l'autre matière habituellement connue et désignée par l'expression "agents oestrogènes" qui sont produits au cours du cycle menstruel chez les femmes avant la ménopause ou qui apparaissent chez les animaux ou les plantes. Parmi les oestrogènes naturels, il y a, par exemple, l'oestrone, l'oestradiol et l'oestriol.

Les "progestogènes styptiques" sont les progestogènes donnant lieu à une réduction du flux menstruel. Parmi les progestogènes styptiques utiles suivant la présente invention, il y a, par exemple, la noréthistérone, le lynestranol et l'acétate de noréthistérone.

L'expression "à peu près égal" signifie que le pourcentage de différence entre deux quantités est

de 10% ou moins. L'expression "deux fois" désigne la même différence de pourcentage.

Formulation, séquence et formes de réalisation préférées

5 Les figures 1 et 2 ci-dessous sont des dia-  
grammes illustrant le contraste entre le cycle "naturel"  
et le traitement suivant l'invention. La figure 1 mon-  
tre les teneurs hormonales en oestrogène et en proges-  
trogène du plasma chez la femme avant la ménopause. On  
constate que les teneurs en oestrogène sont maintenues  
10 à au moins environ 100 pg/ml de plasma tout au long du  
cycle pour atteindre un maximum à peu près au jour 14.  
Toutefois, les teneurs en progestogène atteignent un  
maximum à peu près au jour 21. La figure 2 montre un  
dosage élevé et un dosage faible suivant l'invention.  
15 Dans chaque cas, l'oestrogène et le progestogène sont  
administrés de manière échelonnée et l'oestrogène est  
maintenu à des teneurs élevées, tandis que l'on aug-  
mente la teneur en progestogène.

La répartition dans le temps de la séquence d'administration de la phase 1 à la phase 4 est réglée en prenant en considération un certain nombre de facteurs. Bien entendu, le cycle menstruel lui-même est réglé par les teneurs hormonales attribuables à la fois à la sécrétion naturelle par le sujet et aux dosages administrés. En conséquence, on doit essayer de synchroniser la séquence d'administration avec la séquence de sécrétion chez les sujets dont au moins certaines périodes menstruelles se maintiennent. A cet effet, il est préférable que la phase 1 commence au jour 5 de la période menstruelle du sujet. Bien entendu, si le sujet n'a aucune menstrue, la phase 1 commencera à n'importe quel moment arbitraire mais, lorsque le cycle provoqué par le dosage est établi, la phase 1 du traitement suivant commencera, de préférence, le jour 5 du cycle imposé par voie externe.

Etant donné que le cycle normal est de 28 jours, une répartition préférée de la séquence dans le temps visera habituellement à atteindre un cycle périodique de cette durée. A cet effet, une durée préférée pour la phase 1 sera de 5 jours, de 7 jours pour la phase 2, de 9 jours pour la phase 3 et de 7 jours pour la phase 4. Les menstruations commenceront alors entre le deuxième et le quatrième jour de la phase 4. Toutefois, comme on l'a indiqué ci-dessus, des intervalles acceptables pour les phases 1 et 2 sont de 4-9 jours et 6-11 jours respectivement, ces contraintes étant nécessaires pour assurer l'efficacité du traitement. Toutefois, la phase 3 peut être prolongée plus ou moins indéfiniment, c'est-à-dire jusqu'à environ 3 mois, étant donné que les menstruations ne réapparaîtront pas avant que les teneurs en progestogène diminuent. Environ 3 à 4 jours après la fin de la phase 3 et le début de la phase 4, les menstruations apparaissent. Si le sujet doit poursuivre le traitement, on reprendra

la phase 1 le jour 5 du cycle (c'est-à-dire environ 8 jours après le début de la phase 4). Si on cesse le traitement pour le reprendre par la suite, les remarques qui précèdent, seront d'application.

5           Tant pour des raisons psychologiques que physiologiques, il est préférable de ne pas prolonger la phase 3. C'est ainsi que, dans la forme de réalisation de loin préférée de l'invention, la phase 1 a une durée de 5 jours, la phase 2, une durée de 7 jours, la phase 10 3, une durée de 9 jours et la phase 4, une durée de 7 jours.

          Le procédé de la présente invention est avantageusement mis en oeuvre par l'administration orale des composants séquentiels répartis dans un mélange 15 approprié avec un support non toxique et pharmaceutiquement acceptable. C'est ainsi que les composants peuvent être judicieusement combinés sous n'importe quelle forme non toxique et pharmaceutiquement acceptable, tandis qu'ils peuvent être conditionnés dans n'importe quel 20 système approprié pour une distribution adéquate. Pour l'administration par voie orale, on forme une composition non toxique et pharmaceutiquement acceptable en incorporant l'un ou l'autre excipient normalement utilisé, par exemple, des qualités pharmaceutiques de 25 mannitol, de lactose, d'amidon, de stéarate de magnésium, de saccharine de sodium, de talc, de cellulose, de glucose, de sucrose, de carbonate de magnésium et analogues. Ces compositions peuvent être sous forme de solutions, de suspensions, de comprimés, de pilules, de capsules, de poudres, de formulations retards et analogues. Ces compositions peuvent contenir 0,1-95%, de 30 préférence, 1-70% d'ingrédient actif (voir "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, Pa., E.U.A., 15ième édition, 1975, en particulier, 35 chapitre S7). Parmi les systèmes de distribution utiles suivant la présente invention, il y a ceux pouvant

renfermer un équipement de conditionnement classique, par exemple, les conditionnements constitués de bandes de feuilles transparentes répartis côte à côte en doses quotidiennes ou d'autres moyens classiques connus dans la technique.

Un oestrogène préféré est l'oestrone et un progestogène préféré est la noréthistérone.

Les sujets qui ont toujours leurs menstruations et/ou qui sécrètent eux-mêmes des hormones, nécessitent des dosages plus faibles que ceux dont les teneurs hormonales sont fortement réduites. De même, on constate fréquemment qu'après l'administration initiale, il faut de plus faibles doses pour maintenir un résultat satisfaisant, si bien qu'un programme réduit d'"entretien" est indiqué.

En conséquence, afin de faciliter la formulation et la prescription, un régime à faible dose et un régime à dose élevée contenant des quantités spécifiques d'hormone sont préférés, comme indiqué ci-dessous :

	<u>Régime à faible dose</u>	<u>Régime à dose élevée</u>
20		
Stade 1 (4-9 jours)	0,4-0,6 mg d'oestrone	0,9-1,1 mg d'oestrone
25		
Stade 2 (6-11 jours)	0,4-0,6 mg d'oestrone	0,9-1,1 mg d'oestrone
	0,4-0,6 mg de noréthistérone	0,9-1,1 mg de noréthistérone
30		
Stade 3 (6-90 jours)	0,8-1,2 mg d'oestrone	1,8-2,2 mg d'oestrone
	0,8-1,2 mg de noréthistérone	1,8-2,2 mg de noréthistérone
Stade 4 (6-8 jours)	Pas d'hormones	Pas d'hormones

Dans la forme de réalisation de loin préférée, le stade 1 comprend 5 jours (jour 4 - jour 8) ; le stade 2 comprend 7 jours (jour 9 - jour 15) ; le stade 3 comprend 9 jours (jour 16-jour 24) ; le stade 4 comprend 7 jours (jour 25-jour 3 du cycle suivant).

Les exemples suivants sont donnés afin d'illustrer l'invention sans aucunement la limiter.

EXEMPLE 1

Compositions de dosage unitaire pour un cycle de 28 jours :

5

On donnera ci-après des exemples relatifs au nombre de comprimés devant être contenus dans un seul conditionnement pour une administration au cours d'un cycle de 28 jours :

10

Jours n° 4-8 : stade 1 - 5 comprimés

0,50 mg d'oestrone, ultramicronisée en particules  
d'une granularité moyenne de 3  $\mu$

33,50 mg de lactose

17,20 mg d'amidon de maïs

15

2,10 mg de polyvinylpyrrolidone

1,70 mg de talc

---

55,00 mg : poids total complété à environ 90 mg avec  
un mélange habituel de sucre.

20

Jours n° 9-15 : stade 2 - 7 comprimés

0,50 mg d'oestrone, ultramicronisée en particules  
d'une granularité moyenne de 3  $\mu$

0,50 mg de noréthistérone

33,00 mg de lactose

25

17,20 mg d'amidon de maïs

2,10 mg de polyvinylpyrrolidone

1,70 mg de talc

---

55,00 mg : poids total complété à environ 90 mg avec  
un mélange habituel de sucre.

30

Jours n° 16-24 : stade 3 - 9 comprimés

- 1,0 mg d'oestrone, ultramicronisée en particules  
d'une granularité de 3  $\mu$
- 1,0 mg de noréthistérone
- 5 32,50 mg de lactose
- 17,20 mg d'amidon de maïs
- 2,10 mg de polyvinylpyrrolidone
- 1,70 mg de talc

- 
- 10 55,00 mg : poids total complété à environ 90 mg avec  
un mélange habituel de sucre.

Jours n° 25-28 [jours 1-3 (du cycle suivant)] :  
stade 4 - 7 comprimés

- 34,0 mg de lactose
- 15 17,20 mg d'amidon de maïs
- 2,10 mg de polyvinylpyrrolidone
- 1,70 mg de talc

- 
- 20 55,00 mg : poids total complété à environ 90 mg avec  
un mélange habituel de sucre.

EXEMPLE 2Echantillon et mode d'emploi pour le régime de compositions de l'exemple 1.

- 25 Le conditionnement et les instructions ci-  
après sont appropriés pour les compositions indiquées  
à l'exemple 1 :



INFORMATIONS RELATIVES AUX COMPRIMES

- 5 ° Ce comprimé est utilisé pour contrôler les symptômes de la ménopause. Il ne s'agit pas d'une pilule de régulation des naissances et il n'empêche pas la grossesse.
- ° Des contraceptifs par voie orale ne doivent pas être pris en même temps que ces comprimés et, au besoin, il convient, par conséquent, de demander, au médecin, d'autres moyens de protection mécanique .
- 10 ° Lorsque le traitement est entamé pour la première fois, un picotement des seins, une légère nausée ou un saignement vaginal occasionnel peuvent se manifester, mais ces désagréments disparaissent après peu de temps.
- 15 ° En cas d'apparition de symptômes inhabituels, consulter le médecin.
- ° A prendre sous contrôle médical.

MODE D'EMPLOI DU CONDITIONNEMENT

- 20 ° EN CAS DE MENSTRUES REGULIERES, prendre le comprimé n° 1 le 5ième jour de la période menstruelle. EN CAS DE MENSTRUES IRREGULIERES OU EN CAS D'ABSENCE TOTALE DE MENSTRUES, prendre le premier comprimé le jour qui convient.
- 25 ° Continuer à prendre un comprimé chaque jour en suivant l'ordre numérique. Acquérir l'habitude de prendre le comprimé au même moment de la journée (par exemple, avant de se mettre au lit).
- 30 ° Essayer de ne pas oublier un comprimé. En cas d'oubli pendant un ou plusieurs jours, mettre de côté les comprimés oubliés et reprendre la thérapie au jour approprié.
- 35 ° En prenant le comprimé, un écoulement de sang régulier se produira chaque mois le lendemain de la prise du comprimé n° 24. Toutefois, même en cas d'absence d'écoulement de sang, il convient de reprendre le traitement le lendemain de la prise du comprimé n° 28.

REVENDEICATIONS

1. Conditionnement pharmaceutique pour le traitement des symptômes de la ménopause chez un être humain de sexe féminin, caractérisé en ce qu'il comprend:

(a) 4-6 unités de dosage contenant chacune,  
5 en mélange avec un excipient pharmaceutiquement acceptable, environ 0,2 mg à 1,5 mg d'oestrone (ou d'un autre oestrogène naturel en une quantité suffisante pour produire un effet équivalent) ;

(b) 6-11 unités de dosage contenant chacune,  
10 en mélange avec un excipient pharmaceutiquement acceptable, environ 0,2 mg à 1,5 mg d'oestrone (ou d'un autre oestrogène naturel en une quantité suffisante pour produire un effet équivalent) plus environ 0,2 mg à 1,5 mg de noréthistérone (ou d'un autre progestogène  
15 styptique en une quantité suffisante pour produire un effet équivalent) à condition que les dosages de l'oestrogène et du progestogène naturels soient à peu près égaux, définis en termes de l'oestrone et de la noréthistérone ci-dessus, et

(c) 6-90 unités de dosage contenant chacune,  
20 en mélange avec un excipient pharmaceutiquement acceptable, deux fois la quantité d'oestrone et deux fois la quantité de progestogène utilisés lors de l'étape (b) ; ainsi qu'éventuellement

(d) 6-8 unités de dosage ne contenant pas  
25 d'oestrogène ni de progestogène, mais uniquement un placebo pharmaceutiquement acceptable ;  
ce conditionnement comprenant également des instructions relatives à l'ordre particulier et au rythme  
30 auxquels ces unités de dosage doivent être ingérées par l'être humain de sexe féminin.

2. Conditionnement pharmaceutique suivant la revendication 1, caractérisé en ce que

le nombre d'unités de dosage sous (a) est de 5 ;  
35 le nombre d'unités de dosage sous (b) est de 7 ;

le nombre d'unités de dosage sous (c) est de 9;  
le nombre d'unités de dosage sous (d) est de 7;  
ou les instructions n'indiquent aucun dosage sous (d)  
pendant 7 jours.

5           3. Conditionnement pharmaceutique suivant  
la revendication 2, caractérisé en ce que :

le dosage sous (a) est d'environ 0,4-0,6 mg  
d'oestrone (ou d'un autre oestrogène naturel en une  
quantité suffisante pour produire un effet équivalent) ;

10           le dosage sous (b) est d'environ 0,4-0,6 mg  
d'oestrone (ou d'un autre oestrogène naturel en une  
quantité suffisante pour produire un effet équivalent)  
plus environ 0,4-0,6 mg de noréthistérone (ou d'un  
autre progestogène styptique en une quantité suffisante  
15 pour produire un effet équivalent) ;

le dosage sous (c) est d'environ 0,8-1,2 mg  
d'oestrone (ou d'un autre oestrogène naturel en une  
quantité suffisante pour produire un effet équivalent)  
plus environ 0,8-1,2 mg de noréthistérone (ou d'un  
20 autre progestogène naturel en une quantité suffisante  
pour produire un effet équivalent), à condition que les  
quantités spécifiées sous (c) soient chaque fois égales  
à deux fois la quantité de l'hormone correspondante  
spécifiée sous (b).

25           4. Conditionnement pharmaceutique suivant  
la revendication 2, caractérisé en ce que :

le dosage spécifié sous (a) est d'environ 0,9-  
1,1 mg d'oestrone (ou d'un autre oestrogène naturel en  
une quantité suffisante pour produire un effet équiva-  
30 lent) ;

le dosage spécifié sous (b) est d'environ 0,9-  
1,1 mg d'oestrone (ou d'un autre oestrogène naturel en  
une quantité suffisante pour produire un effet équiva-  
lent) plus environ 0,9-1,1 mg de noréthistérone (ou  
35 d'un autre progestogène styptique en une quantité suf-  
fisante pour produire un effet équivalent) ;

le dosage spécifié sous (c) est d'environ 1,8-2,2 mg d'oestrone (ou d'un autre oestrogène naturel en une quantité suffisante pour produire un effet équivalent) plus 1,8-2,2 mg de noréthistérone (ou d'un

5 autre progestogène styptique naturel en une quantité suffisante pour produire un effet équivalent), à condition que les quantités spécifiées sous (c) soient chaque fois égales à deux fois la quantité de l'hormone correspondante spécifiée sous (b).

10 5. Conditionnement pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 3 et 4, caractérisé en ce que l'oestrogène naturel est l'oestrone.

15 6. Conditionnement pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 3 et 4, caractérisé en ce que le progestogène styptique est la noréthistérone.

20 7. Conditionnement pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 3 et 4, caractérisé en ce que l'oestrogène naturel est l'oestrone, tandis que le progestogène styptique est la noréthistérone.

1/1

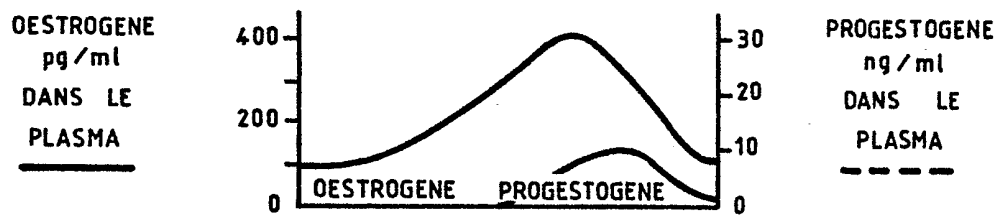


FIG.1

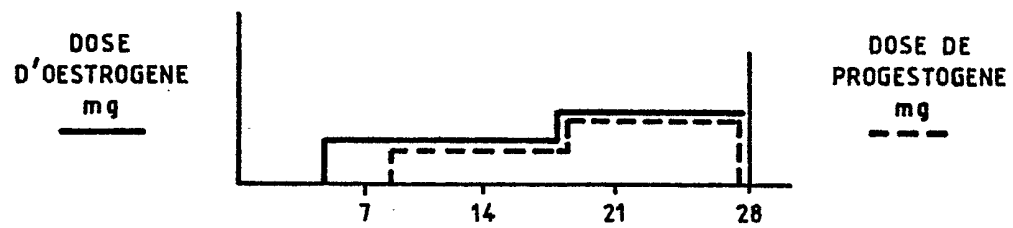


FIG.2