

ROYAUME DE BELGIQUE



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

NUMERO DE PUBLICATION : 1002310A4

NUMERO DE DEPOT : 8900276

Classif. Internat.: A61K

Date de délivrance : 27 Novembre 1990

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 14 Mars 1989 à 14h40
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : SANDOZ S.A.
Lichtstrasse 35, 4002 BALE(SUISSE)

représenté(e)(s) par : PLUCKER Guy, OFFICE KIRKPATRICK, Square de Meeus, 4
- 1040 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : MEDICAMENT POUR LE TRAITEMENT DE L'OSTEOPOROSE.

Priorité(s) 14.03.88 GB GBA 8806028 10.06.88 GB GBA 8813740

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 27 Novembre 1990
PAR DELEGATION SPECIALE :


WUYTS L.
Directeur.

Médicament pour le traitement de l'ostéoporose.

Cette invention concerne le traitement de l'ostéoporose établie.

5 L'ostéoporose est une affection caractérisée par des quantités réduites de teneur des os en substances minérales (TOM ou masse osseuse) par unité de volume d'os. Elle est due à une perte de teneur des os en substances minérales, principalement de phosphate de calcium ou d'autres sels de
10 calcium, qui sont responsables de la densité et de la dureté de l'os. Cette perte se produit du fait d'interactions pharmacologiques complexes, inexpliquées à ce jour, dont l'une est un déséquilibre entre la vitesse de formation de l'os et la vitesse de résorption de l'os (perte osseuse).

15 La perte osseuse affecte toutes les parties du squelette, notamment l'os cortical qui forme la masse du squelette osseux et prédomine dans les os longs, y compris les doigts, et l'os trabéculaire qui prédomine dans l'os au voisinage des articulations, par exemple dans les vertèbres
20 rachidiennes et dans l'avant-bras distal.

L'ostéoporose conduit à un accroissement de la susceptibilité aux fractures des os, en particulier aux fractures de la hanche, aux fractures de l'os radius distal (fracture de Pouteau) et, en particulier, aux fractures vertébrales.
25 C'est ainsi que les manifestations cliniques de l'ostéoporose englobent les fractures et leurs complications. Le traitement des fractures, en particulier de la fracture de la hanche, nécessite une hospitalisation importante. Ces fractures sont associées à un risque de mortalité élevé. Les
30 fractures vertébrales peuvent toutefois ne pas être immédiatement reconnues. Elles conduisent, avec le temps, à des déformations du rachis, par exemple déformations du plateau vertébral, déformations en coin et déformations de compression, conduisant à des dos gibbeux douloureux et à une perte
35 de taille irréversible.

L'ostéoporose est un problème de santé publique majeur, affectant jusqu'à 1 femme sur 2 chez une population de plus de 70 ans.

5 Notre compréhension du domaine de l'ostéoporose est limitée par le manque d'essais cliniques fiables. On peut suivre la vitesse de formation osseuse par des essais biochimiques, par exemple la protéine Gla osseuse plasmatique (pBGP également connue sous le nom d'ostéocalcine) et l'alcaline-phosphatase sérique; la vitesse de reconstitution de
10 l'os peut être suivie par la rétention du diphosphonate de technétium 99m; la résorption osseuse peut être suivie par les taux urinaires de calcium/créatinine à jeûn, l'hydroxyproline urinaire à jeûn et le phosphate sérique.

15 Les variations de la teneur des os en substances minérales proprement dite sont assez faibles et ne peuvent être suivies de façon fiable que sur de longues périodes, par exemple un an, et dans des essais où les groupes de sujets traités et non traités (placébo) se correspondent bien. Il faut utiliser des techniques de mesure des os sophistiquées,
20 par exemple comme celles décrites par L. Nilas, J. Nucl. Med., 1987, 28, 960, avec des témoins adéquats tout au long de la période d'essai. Les chiffres doivent être analysés avec soin, en tenant compte de la précision de la méthode employée, afin de donner des résultats quantitatifs signifi-
25 catifs.

Les techniques de mesure utilisées englobent l'absorptiométrie d'un seul photon (au moyen d'une source de ^{125}I avec photopic à 27 keV pour l'os proche de l'articulation des os cubitus et radius de l'avant-bras distal (TOM_{prox} et
30 TOM_{dist}) et l'absorptiométrie de deux photons (au moyen d'une source de galodinium-153 avec des photopics à 44 et 100 keV pour les vertèbres ($\text{TOM}_{\text{rachis}}$) et pour la teneur totale en minéraux des os (TOM)).

35 La TOM commence soudainement à diminuer dans l'année qui suit la ménopause, une ovariectomie (ablation des

ovaires) ou tout autre dysfonctionnement des ovaires. La perte est initialement rapide. La perte dans l'avant-bras est de l'ordre de 3 à 4% par an et la perte rachidienne est encore supérieure. Sur une période de dix ans, il y aura une
5 perte de 20 à 30% de la TOM.

Plus de dix ans après l'âge de la ménopause, la diminution de la TOM, au moins dans les avant-bras, ralentit. A ce moment, cependant, la TOM est passée par ce que l'on appelle un seuil de fracture (correspondant à environ 20% de
10 perte de TOM). Les os se sont suffisamment atrophiés pour devenir sujets à des fractures, par exemple des vertèbres.

Une proportion considérable de la recherche en ostéoporose s'est concentrée sur la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique, c'est-à-dire avant ou pendant la période
15 où la TOM diminue rapidement. Un tel traitement a pour but d'empêcher ou de ralentir encore davantage toute perte supplémentaire de masse osseuse, plutôt que de remplacer les os déjà perdus.

On peut employer un traitement aux oestrogènes. Celui-ci peut être donné non seulement pour empêcher l'ostéoporose, mais également pour traiter les symptômes climatiques associés à la ménopause.
20

Jusqu'à maintenant, malgré le grand besoin, il n'existe pas de traitement efficace, sans danger, bien toléré, administrable oralement, contre l'ostéoporose établie, par exemple l'ostéoporose sénile ou post-ménopausique manifeste.
25 L'idéal est qu'un tel traitement augmente de façon significative la masse osseuse jusqu'au dessus du seuil de fracture chez une classe de patients entièrement différente, à savoir des sujets post-ménopausiques beaucoup plus âgés ayant déjà
30 subi une perte conséquente de TOM et ayant donc une masse osseuse trop faible. Cela peut être aussi mis en évidence par au moins une fracture.

On a maintenant découvert que l'administration d'un
35 progestatif non substitué en position 19, et en particulier

du NETA (acétate de noréthistérone), sur une base continue, c'est-à-dire pendant plus de 10 jours par mois, et éventuellement en présence d'un oestrogène, conduit à une augmentation nette et inattendue de la TOM trabéculaire et corticale. En outre, on a découvert qu'un tel traitement est particulièrement et étonnamment bien toléré, ce que l'on constate par exemple par absence de saignements et par des examens gynécologiques satisfaisants.

On comprend qu'il y ait eu des réticences à administrer des progestatifs et des oestrogènes à des femmes séniles sur une base continue à long terme. Ainsi, le traitement par progestatif/oestrogène des symptômes climatiques est-il habituellement stoppé après quelques années. La raison en est principalement que le large spectre d'actions pharmacologiques des progestatifs et des oestrogènes peut causer des saignements vaginaux indésirables ou d'autres effets secondaires.

Contrairement à certains essais antérieurs employant des femmes âgées post-ménopausiques ayant des fractures tassements du rachis et donc une ostéoporose grave, dans l'essai formant la base de la présente invention, les participantes choisies avaient une ostéoporose modérée avec une teneur des os en substances minérales de 25% en moyenne au dessous de celle des femmes ménopausiques. Cela a permis de définir deux groupes bien assortis.

L'utilisation d'un progestatif non substitué en position 19, comme le NETA, dans le procédé de l'invention, est indiquée par une augmentation significative de la teneur des os en substances minérales et la diminution de la résorption et de la formation osseuse, que l'on mesure dans l'essai clinique suivant.

Dans cet essai, on examine le métabolisme du calcium et des os chez un groupe de femmes ayant une ostéoporose modérée et qui ont reçu, sur une base continue, ou bien une combinaison de 2 mg de 17- β -oestradiol et de 1 mg d'acétate de

noréthistérone (dans la suite, on désigne ces patientes par groupe traité aux hormones) ou bien un placebo (groupe désigné dans la suite par groupe placebo).

Patientes et méthodes

5 Sujets

Cette étude est un essai clinique contrôlé en double insu. Toutes les participantes ont été informées oralement et par écrit de l'étude et toutes ont donné leur consentement, selon la Déclaration II d'Helsinki. Les participantes ont été choisies en vertu des procédures suivantes :

1. On a étudié 4900 radiographies du rachis de femmes âgées de 55 à 75 ans, prises au cours d'une période de 5 ans en hôpital. On a trouvé que 219 femmes avaient au moins une fracture vertébrale (coin ou compression). Parmi celles-ci, 81 ont été exclues à cause d'une maladie maligne, gastro-intestinale, métabolique ou rhumatismale, ou de l'absorption de médicaments connus pour affecter le métabolisme du calcium. Une utilisation transitoire antérieure d'hormones de substitution n'a pas constitué un critère d'exclusion des 138 patientes restantes. 44 ont accepté de participer à l'étude et de recevoir un traitement expérimental contre l'ostéoporose. Après l'enquête préliminaire, 5 patientes ont abandonné.
2. 316 patientes dirigées vers l'hôpital à cause d'une fracture de l'avant-bras distal au cours des 5 années précédentes ont été approchées et les mêmes critères ont été appliqués. Parmi les 316 femmes, 133 ont été exclues. 80 des 183 restantes ont été d'accord pour participer. Dans ces deux populations, 20 femmes avec des fractures vertébrales et 20 femmes avec des fractures de l'avant-bras distal ont été choisies au hasard pour la présente étude.

Les femmes ont été réparties, par numéros au hasard, dans deux groupes de traitement, recevant en aveugle ou bien un traitement continu aux hormones de 2 mg de 17- β -oestradiol + 1 mg d'acétate de noréthistérone dans un comprimé,

plus un supplément de calcium de 500 mg de calcium (Calcium Sandoz^R) sous forme d'un comprimé effervescent contenant 0,3 g de carbonate de calcium et 2,94 g de lactate-gluconate de calcium (n=20; 10 avec fractures du rachis, 10 avec fractures de Pouteau), ou bien un comprimé placebo combiné avec le même supplément de calcium (n=20; 10 avec fractures du rachis, 10 avec fractures de Pouteau). Le traitement a duré un an, au cours duquel toutes les patientes ont été examinées tous les trois mois (cinq examens en tout). Sept patientes dans le groupe traité aux hormones ont poursuivi le traitement pendant une année supplémentaire et ont été étudiées à la fin de la deuxième année.

Adhésion à l'essai

Parmi les 40 femmes participant à l'essai, 31 (78%) ont terminé leur année de traitement. Dans le groupe aux hormones, 4 femmes ont abandonné (2 avec fracture de Pouteau, 2 avec fracture du rachis). Une femme a été tuée dans un accident de la circulation, une femme a abandonné car elle a commencé un traitement à la digitaline dû à une maladie cardiaque incompensée, une femme a abandonné à cause d'une sensibilité mammaire inacceptable et une à cause d'une tumeur découverte dans le sein (bénigne). Dans le groupe placebo, 5 femmes ont abandonné (2 avec des fractures de Pouteau, 3 avec des fractures du rachis). Une femme est décédée pour des raisons non enregistrées, une femme a abandonné à cause d'une aggravation d'une maladie cardiaque, une à cause d'une indisposition générale de raison non enregistrée, une à cause d'une aggravation de son eczéma et une pour des raisons personnelles. Cela a laissé 16 femmes dans le groupe traité aux hormones et 15 femmes dans le groupe placebo.

METHODE

Mesure de la masse osseuse

Les principes de mesure ont été consignés dans J. Nucl. Med., 1987, 28, 960.

La teneur des os en substances minérales (TOM) des

- avants-bras a été mesurée par absorptiométrie d'un seul photon, au moyen de ^{125}I . La méthode estime la TOM dans une région proximale (TOM_{prox}) et distale (TOM_{dist}) de l'avant-bras avec une teneur osseuse trabéculaire respective de 13% et de 55% (Eggstein M, Kreutz FH, Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe; Klin. Wochenschrift 1966; 44; 262-273). Les valeurs sont exprimées en unités correspondant à des grammes de substance minérale par cm de longueur d'os. La précision in vivo à long terme de la TOM proximale et distale est de 1% et 1,5% (Nilas L., Borg J., Gotfredsen A., Christiansen C. - Comparison of single- and dual-photon absorptiometry in postmenopausal bone mineral loss; J. Nucl. Med. 1985, 26, 1257-1262). Dans le cas d'une fracture de l'avant-bras, on a mesuré l'avant-bras non fracturé. Dans le cas de fractures bilatérales s'étant produites à différents moments, on a mesuré le bras ayant la fracture la plus "ancienne". Dans le cas de fractures bilatérales s'étant produites en même temps, on a mesuré les deux avants-bras.
- On a mesuré la teneur des os en substances minérales du rachis lombaire ($\text{TOM}_{\text{rachis}}$) par absorptiométrie de deux photons sur un scanner Lunar Radiation Corporation DP3. On a calculé la $\text{TOM}_{\text{rachis}}$ comme étant les valeurs obtenues pour les vertèbres L2, L3 et L4. La précision in vivo à long terme est de 4%, après correction des valeurs en fonction des erreurs dues aux aléats de la source (Nilas L., Borg J., Gotfredsen A., Christiansen C. - Comparison of single- and dual-photon absorptiometry in postmenopausal bone mineral loss; J. Nucl. Med. 1985, 26, 1257-1262).
- On a de même mesuré la teneur des os en substances minérales du squelette total (TTOM) par absorptiométrie de deux photons sur un scanner du corps entier mis au point dans notre laboratoire. La précision in vivo à long terme de la TTOM est d'environ 2,5% (Gotfredsen A., Borg J., Christiansen C., Mazess RB., Total body bone mineral in vivo by

dual photon absorptiometry, I. Measurement procedures, Clin. Physiol. 1984, 4, 343-355), après correction en fonction des aléats de la source.

5 Les prélèvements de sang et d'urine ont été faits le matin après une nuit de jeûne et d'abstinence de tabac.

Estimations biochimiques du métabolisme du calcium

10 L'alcaline-phosphatase sérique (SAP) a été mesurée par voie enzymatique selon la recommandation scandinave (Comité sur les Enzymes de la Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. Méthodes recommandées de dosage de quatre enzymes dans le sang. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1974, 33, 291-306). Le calcium sérique a été dosé par absorptiométrie atomique et corrigé jusqu'à une concentration de protéine plasmatique de 70 g/l. Le phosphate sérique (s-phosphate) a été mesuré par spectrophotométrie. La protéine Gla osseuse plasmatique (pBGP) a été mesurée par des dosages radioimmunologiques (Johansen JS, Hansen JEM, Christiansen C, A radioimmunoassay for bone Gla protein (pBGP) in human plasma, Acta Endocrinol. 1987, 114, 410-416). Le calcium et la créatinine urinaires à jeûn ont été mesurés sur un autoanalyseur SMA 6/6 et l'excrétion calcique a été corrigée en fonction de l'excrétion de créatinine (FU Ca/Cr). L'hydroxyproline urinaire à jeûn a été mesurée par une méthode spectrophotométrique (Podenphant J., Larsen N-E, Christiansen C., An easy and reliable method for determination of urinary hydroxyproline, Clin. Chim. Acta 1984, 142, 145-148) et corrigée en fonction de l'excrétion de créatinine (FU Hpr/Cr).

Mesure radiopharmaceutique de la reconstitution osseuse

30 On a mesuré la rétention totale du corps (RTC) du diphosphonate de ^{99m}Tc -technétium (^{99m}Tc -DP) en utilisant une caméra gamma à champ large avec un colimateur parallèle divergeant (éventail). On a injecté 2 mCi de ^{99m}Tc -DP par voie intraveineuse et on a commencé la mesure sur l'ensemble du corps au bout de 5 minutes. On a répété l'analyse au scanner

35

au bout de 24 heures et on a calculé la RTC après avoir soustrait le rayonnement de fond et corrigé en fonction de la décroissance radioactive en utilisant le comptage moyen au bout de 24 heures. La RTC est exprimée en pourcentage de la radioactivité conservée.

La méthode a une précision de 4,8% (Thomsen K., Nilas L., Mogensen T., Christiansen C., Determination of bone turnover by urinary excretion of ^{99m}Tc -MDP, Eur. J. Nucl. Med., 1986, 12, 342-345).

10 Lipides et lipoprotéines sériques

On a séparé la fraction de lipoprotéine HDL d'avec les chylomicrons, les LDL et les lipoprotéines très basse densité (VLDL), par la technique de précipitation au sulfate de Mg^{2+} /dextrane (Finley RP, Schiffman RB, Williams RJ, Licht DA, Cholesterol in high-density lipoprotein : Use of Mg^{2+} /dextran sulfate in its enzymatic measurement, Clin. Chem. 1978, 24, 931-933). On a dosé le cholestérol sérique total et le cholestérol HDL par une technique enzymatique en utilisant un système LKB Ultrolab. Les variations intra-dosage et inter-dosage étaient respectivement de 1% et 2% (cholestérol total) et de 2% et 5% (cholestérol HDL) (Allain CC, Poon LS, Chan SCG, Richmond W, Fu PC, Enzymatic determination of total serum cholesterol, Clin. Chem. 1974, 20, 470-475). On a dosé les triglycérides sériques par une technique enzymatique en utilisant un analyseur de vitesse de réaction LKB 8600. Les variations intra-dosage et inter-dosage de cette méthode sont de 5% et 8%. On a estimé le cholestérol LDL sérique selon la méthode de Friedewald et al. (Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS, Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge, Clin. Chem. 1972, 18, 499-502). Les variations intra-dosage et inter-dosage de cette estimation sont de 5% et 10%.

Saignements utérins

35 On a enregistré les saignements utérins par un ques-

tionnaire au jour le jour délivré à chaque examen.

Paramètres de sécurité

On a mesuré l'aspartate-aminotransférase sérique (s-ASAT), la créatinine sérique (s-Crea), l'hémoglobine (hgb) et la pression sanguine (PS) par des techniques de routine.

Analyse statistique

On a comparé les résultats cliniques et les valeurs initiales des variables mesurées par le test de t de Student pour des résultats non appariés (tableau I). Toutes les valeurs initiales ont été ramenées à 100% et les valeurs suivantes exprimées en pourcentage des valeurs initiales. Les différences au sein des groupes ont été évaluées par le test de t de Student pour les résultats appariés et les différences entre les groupes par le test de t de Student pour les résultats non appariés. * correspond à $p < 0,05$, xx à $p < 0,01$ et xxx à $p \leq 0,005$, sauf définition contraire.

RESULTATS

Puisque la réponse au traitement n'était pas significativement différente entre le groupe avec les fractures de Pouteau et le groupe avec les fractures des vertèbres, on a regroupé les groupes.

Le tableau I indique les résultats cliniques et les valeurs initiales des mesures de la teneur des os en substances minérales. Par hasard, les groupes traités aux hormones avaient environ 5 kg de moins que le groupe placebo, toutefois la différence n'était pas statistiquement significative. A part cela, les deux groupes correspondent bien.

30

35

08900276

Tableau I RESULTATS CLINIQUES (moyenne $\pm$ écart-type)

	GROUPE	SIGNIFICATION DE GROUPE	
		HORMONES	PLACEBO
		LA DIFFERENCE	
Age (ans)	63,6 $\pm$ 5,0	NS	64,8 $\pm$ 5,7
5 Age ménopausique (ans)	16 $\pm$ 6	NS	18 $\pm$ 7
Taille (cm)	159,7 $\pm$ 9,4	NS	159,3 $\pm$ 6,1
Poids (kg)	59,9 $\pm$ 8,3	NS	65,2 $\pm$ 9,9
	27,4 $\pm$ 5,1	NS	27,4 $\pm$ 6,2
TOM _{prox} (unités)	24,7 $\pm$ 4,3	NS	26,6 $\pm$ 5,6
10 TOM _{dist} (unités)	35,4 $\pm$ 8,4	NS	33,4 $\pm$ 6,4
TOM _{rachis} (unités)	2534 $\pm$ 558	NS	2586 $\pm$ 493
TTOM (g)			

La figure 1 annexée montre les variations individuelles (en pourcentage de variation) positives ou négatives de la teneur des os en matières minérales au cours de l'année de traitement. Les chiffres du groupes hormones sont représentés par des cercles non remplis, ceux du groupe placebo par des cercles remplis. TOM_{dist} et TOM_{rachis} concernent principalement l'os trabéculaire, TOM_{prox} et TTOM concernent principalement l'os cortical.

Sur les quatre sites de mesure, la teneur des os en matières minérales était plus élevée dans le groupe aux hormones que dans le groupe placebo ($p < 0,05$). Dans TOM_{dist} et dans TOM_{rachis}, il y avait une différence d'environ 8% entre le groupe aux hormones et le groupe placebo, tandis que dans TOM_{prox} et dans TTOM, les différences étaient respectivement d'environ 3% et 5%.

En comparaison avec les valeurs de la ligne de base, le groupe placebo n'a pas présenté de variation significative de TOM_{dist}, de TOM_{prox} ou de TTOM. De plus, la diminution de 3,2% de TOM_{rachis} n'était pas statistiquement significativement différente des valeurs de la ligne de base.

La figure 2 annexée montre les variations individuelles (cercles remplis) des mesures de la masse osseuse au cours de la deuxième année de traitement (c'est-à-dire à partir

d'une année de traitement) pour les femmes traitées aux hormones. On y voit la TOM_{prox} , la TOM_{dist} , la TOM_{rachis} et la $TTOM$. Les femmes présentaient en moyenne une augmentation de la masse osseuse de 1,5 à 5,5% et, sur 28 variations, seules 5 étaient inférieures à zéro. Ces résultats indiquent que l'on n'a pas atteint d'état stationnaire, même en 2 ans.

La figure 3 annexée montre les variations des estimations biochimiques après 3, 6, 9 et 12 mois de traitement, indiquant que des diminutions de la formation osseuse et de la résorption osseuse se sont produites dans le groupe traité aux hormones (cercles non remplis), en comparaison avec le groupe placebo (cercles remplis). Les valeurs sont indiquées en pourcentage des valeurs initiales. Dans le groupe traité aux hormones, on a constaté des diminutions significatives de pBGP, de sAP, de FU Hpr/Cr, de FU Ca/Cr et de s-phosphate, en comparaison du groupe placebo. La RTC (prise seulement à la fin de la première année) a également diminué dans le groupe traité aux hormones, en comparaison du groupe placebo, mais la diminution était à la limite de la signification ($t = 1,9$).

Au cours de la deuxième année, les valeurs moyennes sont restées pratiquement inchangées. A partir d'une comparaison de résultats biochimiques sur le groupe aux hormones dans cet essai avec ceux d'un groupe de femmes en début de période postménopausique recevant un traitement aux oestrogènes dans un autre essai, il semble que les femmes âgées aient des paramètres de résorption osseuse qui diminuent davantage et que les femmes en début de période postménopausique aient des paramètres de formation osseuse qui diminuent davantage.

Le tableau II ci-dessous présente les valeurs initiales au début de la première année et les valeurs finales à la fin des essais, exprimées en pourcentage des valeurs initiales, des lipides et des lipoprotéines sériques. Les valeurs initiales sont analogues dans les deux groupes. On n'a

observé aucune variation significative dans le groupe placebo. Les variations du groupe aux hormones ont présenté une diminution significative des triglycérides sériques ($p < 0,01$), du cholestérol total sérique ($p < 0,001$), du cholestérol LDL sérique ($p < 0,001$) et du cholestérol HDL sérique ($p < 0,05$). L'effet global a été bénéfique. Les taux de cholestérol HDL n'ont que peu diminué. De plus, les taux de cholestérol LDL ont diminué. Toutes les valeurs sont restées pratiquement stables au cours de la deuxième année du traitement.

TABLEAU II LIPIDES ET LIPOPROTEINES SERIQUES AVANT ET AU BOUT D'UN AN DE TRAITEMENT AVEC
LES HORMONES OU LE PLACEBO (MOYENNE $\pm$ 1 ECART-TYPE)

	n = 16 HORMONES		n = 15 PLACEBO	
	Initial	% VARIATION	Initial	% VARIATION
S-Triglycerides mmole/l	1,16 $\pm$ 0,38	88,0 $\pm$ 14,7 **	1,36 $\pm$ 0,75	103,7 $\pm$ 27,1
S-cholestérol Total mmole/l	6,82 $\pm$ 1,30	88,0 $\pm$ 9,0 ***	7,86 $\pm$ 2,16	99,3 $\pm$ 9,6
S-LDL	4,87 $\pm$ 1,25	88,9 $\pm$ 11,3 *	5,70 $\pm$ 2,12	96,7 $\pm$ 11,3
S-HDL	1,45 $\pm$ 0,27	92,2 $\pm$ 14,3	1,55 $\pm$ 0,47	110,7 $\pm$ 13,0

* = p<0,005; ** = p<0,01; *** = p<0,001 (test de t apparié)

08500276

Le tableau III suivant présente les valeurs initiales au début de la première année et les valeurs finales à la fin de la première année (exprimées en pourcentage des valeurs initiales) des paramètres de sécurité mesurés. Le

5 groupe aux hormones avait une pression sanguine systolique moyenne significativement plus faible que celle du groupe placebo ($p < 0,05$). On n'a constaté de variation significative dans les deux groupes pour aucune des variables, sauf

10 pour le calcium sérique ($p < 0,001$) et la pression sanguine diastolique ($p < 0,05$) qui ont diminué de façon significative dans le groupe aux hormones. Six femmes du groupe aux hormones ont été sujettes à des saignements utérins au cours du traitement. Dans tous les cas, les saignements étaient

15 peu importants et pourraient être définis plus précisément par le terme de vaginite granuleuse. Chez 4 femmes, cet événement ne s'est produit qu'au cours des trois premiers mois de traitement, une femme a eu un saignement au cours du quatrième et une femme a eu de petits saignements au cours du troisième, du quatrième et du sixième mois de

20 traitement. Tous les examens gynécologiques et tous les frottis étaient normaux.

Dans le groupe placebo, une femme a eu 3 petits saignements au cours des six derniers mois du traitement à cause d'une vaginite sénile.

25

30

35

Tableau III PARAMETRES DE SECURITE AVANT ET AU BOUT D'UN AN DE TRAITEMENT (MOYENNE $\pm$ 1 ECART-TYPE)

	HORMONES			PLACEBO	
	VALEUR INITIALE	% VARIATION	VALEUR INITIALE	% VARIATION	
S-ASAT	22 $\pm$ 5	90,1 $\pm$ 18,7	24 $\pm$ 5	96,7 $\pm$ 15,1	
Hgb mmole/l	9,1 $\pm$ 1,0	99,4 $\pm$ 4,6	8,6 $\pm$ 0,5	98,0 $\pm$ 3,5	
BP syst mm Hg	138 $\pm$ 14	97,9 $\pm$ 10,7	150 $\pm$ 14	98,1 $\pm$ 8,2	
BP dia mm Hg	83 $\pm$ 8	93,3 $\pm$ 8,9	88 $\pm$ 7	99,5 $\pm$ 8,1	
POIDS CORPOREL (kg)	59,9 $\pm$ 8,3	100,9 $\pm$ 3,5	65,2 $\pm$ 9,9	100,8 $\pm$ 2,9	
TAILLE (cm)	159,7 $\pm$ 9,4	99,9 $\pm$ 0,4	159,3 $\pm$ 6,1	99,9 $\pm$ 0,4	
S-Crea mmole/l	0,08 $\pm$ 0,01	101,7 $\pm$ 11,3 ***	0,08 $\pm$ 0,01	98,9 $\pm$ 5,9	
S-Ca mmole/70 g	2,41 $\pm$ 0,06	96,1 $\pm$ 3,7	2,43 $\pm$ 0,09	98,9 $\pm$ 3,9	

* = p<0,05; *** = p<0,001 (test de t apparié)

09900276

EVALUATION

L'augmentation de la masse osseuse induite par le procédé de l'invention a été plus prononcée dans les parties mesurées du squelette ayant une teneur plutôt élevée en os trabéculaire (avant-bras, rachis) que dans les parties du
5 squelette ayant une teneur élevée en os cortical (avant-bras proximal, squelette total) (8% contre 3-5%), c'est-à-dire que le procédé de l'invention semble plus actif sur l'os trabéculaire.

10 Ainsi, si des femmes avaient une mesure de masse osseuse à un moment où la perte d'os n'était pas trop importante, par exemple au moment d'une fracture de l'avant-bras, 2, 3 ans ou plus, l'utilisation du procédé de l'invention est indiquée pour induire une augmentation importante de la
15 TOM, même si l'augmentation se stabilise après deux ou trois ans. L'os neuf résultant a une structure normale et une histologie indiquant une diminution importante du risque de fracture.

Le traitement aux hormones a réduit de façon significative les estimations biochimiques de la reconstitution osseuse à un niveau préménopausique, tandis que ces variables ont été pratiquement inchangées dans le groupe placebo. La réponse quelque peu fluctuante de FU Ca/Cr est probablement une combinaison du supplément de calcium et de quelques difficultés pour quelques femmes séniles de subir un jeûne
25 strict.

Le schéma de traitement du procédé de l'invention n'a pas produit d'effets secondaires significatifs et a été généralement bien accepté.

30 L'invention a donc d'abord pour objet :

- a) l'utilisation d'un progestatif non substitué en position 19 dans le traitement de l'ostéoporose établie, sur une base non cyclique,
- b) l'utilisation d'un progestatif non substitué en position 19 dans la fabrication d'un médicament pour le traite-
35

ment de l'ostéoporose établie, sur une base non cyclique, ou
c) un procédé de traitement de l'ostéoporose établie chez
un sujet, qui comprend l'administration d'un progestatif non
substitué en position 19 à un sujet nécessitant un tel
5 traitement, sur une base non cyclique.

L'invention a, en outre, pour objet :

- a) l'utilisation d'un progestatif non substitué en position 19 pour augmenter la masse osseuse chez un sujet souffrant d'ostéoporose établie, sur une base non cyclique,
- 10 b) l'utilisation d'un progestatif non substitué en position 19 dans la fabrication d'un médicament pour augmenter la masse osseuse dans le traitement de l'ostéoporose établie, sur une base non cyclique, ou
- c) un procédé pour augmenter la masse osseuse chez un sujet souffrant d'ostéoporose établie, qui comprend l'administration d'un progestatif non substitué en position 19 à
15 un sujet nécessitant un tel traitement, sur une base non cyclique.

La présente invention a ainsi pour objet un schéma posologique qui comprend l'administration d'un progestatif non substitué en position 19 (appelé dans la suite progestatif de l'invention) sur une période supérieure à 10 jours, par opposition à un schéma posologique cyclique dans lequel le progestatif n'est donné qu'une partie du mois et l'oestrogène seul est donné pendant une autre partie du mois.
20

Le progestatif est administré de préférence pendant plus de 15, 20, en particulier plus de 25 jours par mois. Il est particulièrement commode d'administrer le progestatif sur une base continue, c'est-à-dire pratiquement chaque jour
ou, s'il se présente sous forme retard, une fois tous les
30 quelques jours.

Les progestatifs de l'invention ne comportent pas de substituant (par exemple pas de groupe méthyle) en position 19 autre qu'un atome d'hydrogène. Ils peuvent n'avoir aucun substituant du tout si une double liaison est présente sur
35

le noyau A ou B et est liée à la position 19.

Les progestatifs représentatifs de l'invention englobent l'allylestrénol, la démégestone, le diacétate d'éthynodiol, le caproate de gestonorone, le dl- et le norrestérel lévogyre, le lynestrénol, la méthylestrénolone (norméthandrone), le noréthynodrel, la norgestriénone et le quinestradiol ou son acétate, et de préférence le norgestrel.

Les exemples particulièrement préférés du progestatif de l'invention sont la noréthistérone et ses dérivés comme les esters d'acides carboxyliques de noréthistérone, par exemple l'énanthate de noréthistérone, et en particulier l'acétate de noréthistérone (NETA).

L'invention est de préférence applicable aux femmes de plus de 50 ans, en particulier aux femmes de plus de 60 ans, plus particulièrement aux femmes de plus de 70 ans. Avantageusement, les femmes ont moins de 85 ans, par exemple moins de 80 ans.

Il est avantageux que les sujets aient subi une perte de masse osseuse (ou TOM ou densité osseuse) de plus de 15%, en particulier une perte de masse osseuse (ou TOM ou densité osseuse) de plus de 20 ou 25%, par exemple une perte de masse osseuse (ou TOM ou densité osseuse) inférieure ou égale à 40%.

On préfère co-administrer un oestrogène.

Celui-ci est avantageusement administré en même temps que le progestatif et, si on le souhaite, également sur une base non cyclique.

Les oestrogènes représentatifs de l'invention englobent les oestrogènes conjugués, par exemple les oestrogènes équins conjugués, l'oestriol et ses esters, par exemple le 16,17-bis-hémi-succinate d'oestriol, l'éthinylœstradiol et ses dérivés, par exemple le quinestrol, le mestranol et le moxestrol. On préfère l'oestriol.

Les oestrogènes particulièrement préférés englobent

l'oestradiol, de préférence le 17- β -oestradiol et ses dérivés comme ses éthers, par exemple le promestriène, et ses esters, par exemple l'hémi-succinate d'oestradiol, et plus
5 d'oestradiol, le 17- β -cypionate d'oestradiol, le 3,17- β -cypionate d'oestradiol et le 17- β -undécylate d'oestradiol, le 17- β -valérate d'oestradiol, le 17- β -propionate d'oestradiol, le 3,17- β -dipropionate d'oestradiol et le 17-heptonate d'oestradiol.

10 L'oestrogène particulièrement préféré est le 17- β -oestradiol.

Les progestatifs et les oestrogènes peuvent être administrés par toute voie classique, par exemple nasale, parentérale, en particulier sous forme d'implants, ou en particulier
15 entier entérale, de préférence orale, en particulier sous forme de comprimés ou de capsules, ou transdermique ou percutanée, par exemple sous forme de pansement épidermique ou de gels.

Ces compositions peuvent être formulées d'une manière
20 classique pour se trouver sous des formes classiques, par exemple de capsules, de comprimés, d'implants, de suppositoires, de poudres dispersables, de sirops, d'élixirs, de suspensions ou de solutions, appropriées pour le mode d'administration choisi. Par exemple, on peut fabriquer des
25 pansements transdermiques contenant les stéroïdes d'une manière analogue à celle décrite dans les brevets US 4 291 014, 4 397 459, 4 321 252 ou 4 438 139.

Ces compositions contiennent avantageusement plus de 1% en poids du progestatif et/ou de l'oestrogène. Les diluants
30 ou véhicules pharmaceutiques convenables englobent, par exemple, l'eau, les alcools, les huiles et les cires naturelles ou durcies, les carbonates de calcium et de sodium, le phosphate de calcium, le kaolin, le talc et le lactose, ainsi que les agents conservateurs convenables, comme le p-
35 hydroxybenzoate d'éthyle, les agents de mise en suspension

comme la méthylcellulose, l'adragante et l'alginate de sodium, les agents mouillants comme la lécithine, le stéarate de polyoxyéthylène et le mono-oléate de sorbitanne polyéthoxylé, les agents de granulation et de désintégration, 5 comme l'amidon et l'acide alginique, les agents liants comme l'amidon, la gélatine et la gomme arabique, et les agents lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique et le talc, afin de donner une préparation pharmaceutique élégante et ayant un goût agréable.

10 Les compositions sous forme de comprimés peuvent être enrobés par des techniques classiques pour retarder la désintégration du comprimé et l'absorption de la substance active dans le tractus gastro-intestinal et fournir ainsi une action entretenue sur une longue période.

15 Les doses quotidiennes convenables de progestatifs et d'oestrogène (éventuel) à donner dans le traitement continu du procédé de l'invention seront évidents car les doses utilisées peuvent être les doses quotidiennes envisagées en combinaisons fixées sur une base continue ou cyclique pour 20 la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausiques.

La dose exacte variera, bien entendu, suivant, par exemple, le progestatif et/ou l'oestrogène choisi, le mode d'administration et la nature et la gravité de l'affection à 25 traiter.

Cependant, en général, pour l'administration orale, des doses quotidiennes d'environ 10 µg à environ 10 mg du progestatif ou de l'oestrogène conviennent.

En variante, des pansements transdermiques peuvent 30 contenir des doses de progestatif et/ou d'oestrogène convenant pour un à sept jours d'administration. Les implants peuvent contenir des doses de progestatif et/ou d'oestrogène convenant pour plusieurs mois d'administration.

Une composition orale particulièrement préférée 35 contient a) du NETA et b) du 17-β-oestradiol et, éventuelle-

ment c) de l'oestriol, en particulier 1 mg de NETA et 2 mg de 17- β -oestradiol, et éventuellement 1 mg d'oestriol.

Les agents actifs sont de préférence tous micronisés.

5 Une telle composition est disponible dans le commerce sous la marque KLIOGEST (marque déposée de Novo, Danemark).

L'invention fournit en outre un paquet contenant un progestatif tel que défini ci-dessus, avec un mode d'emploi selon le procédé de l'invention. Ces paquets peuvent se présenter sous forme d'un paquet-calendrier comprenant, par
10 exemple, un certain nombre de compositions de l'invention placées dans un ordre particulier.

On préfère également co-administrer une préparation de calcium, par exemple du gluconolactate de calcium.

15 Les préparations de calcium convenables sont en général connues, par exemple comme le décrit GB-A-2 191 131.

On administre quotidiennement typiquement d'environ 300 mg à 1000 mg, par exemple 300 à 800 mg, d'ions calcium.

20

25

30

35

RE V E N D I C A T I O N S

- 1.- Utilisation d'un progestatif non substitué en position 19 dans la fabrication d'un médicament pour le traitement, sur une base non cyclique, de l'ostéoporose établie.
- 5 2.- Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le médicament est destiné à augmenter la masse osseuse.
- 3.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le progestatif
10 est destiné à être administré pendant plus de 25 jours par mois.
- 4.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le progestatif est choisi parmi les suivants: l'allylestrénol, la
15 démégestone, le diacétate d'éthynodiol, le caproate de gestonorone, le dl- et le norestérel lévogyre, le lynestrénol, la méthylestrénolone, le noréthynodrel, la norgestriénone et le quinestradiol ou son acétate.
- 5.- Utilisation selon l'une quelconque des
20 revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le progestatif est choisi parmi la noréthistérone et ses dérivés.
- 6.- Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que le progestatif est l'acétate de noréthistérone.
- 25 7.- Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que le progestatif est destiné à être administré à raison de 1 mg par jour.
- 8.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le
30 progestatif est destiné à être administré à des femmes de plus de 60 ans.
- 9.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le progestatif est destiné à être administré oralement.
- 35 10.- Utilisation selon l'une quelconque des

revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le progestatif est destiné à être administré par voie transdermique.

11.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le
5 progestatif est destiné à être administré en même temps qu'un oestrogène.

12.- Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que le progestatif est destiné à être administré en même temps qu'un oestrogène administré sur
10 une base non-cyclique.

13.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 11 et 12, caractérisée en ce que le médicament comprend l'oestrogène.

14.- Utilisation selon l'une quelconque des
15 revendications 11 à 13, caractérisée en ce que l'oestrogène est un oestrogène conjugué.

15.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 11 à 13, caractérisée en ce que l'oestrogène est choisi parmi l'oestriol et ses esters.

20 16.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 11 à 13, caractérisée en ce que l'oestrogène est le 17- β -oestradiol.

17.- Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que le médicament contient 1 mg
25 d'acétate de noréthistérone et 2 mg de 17- β -oestradiol.

18.- Utilisation selon la revendication 17, caractérisée en ce que le médicament contient, au moins pendant quelques jours du mois, 1 mg supplémentaire d'oestriol.

30 19.- Paquet contenant un progestatif tel que défini dans l'une quelconque des revendications précédentes, avec un mode d'emploi pour son administration à un sujet nécessitant un traitement, sur une base non-cyclique, de l'ostéoporose établie.

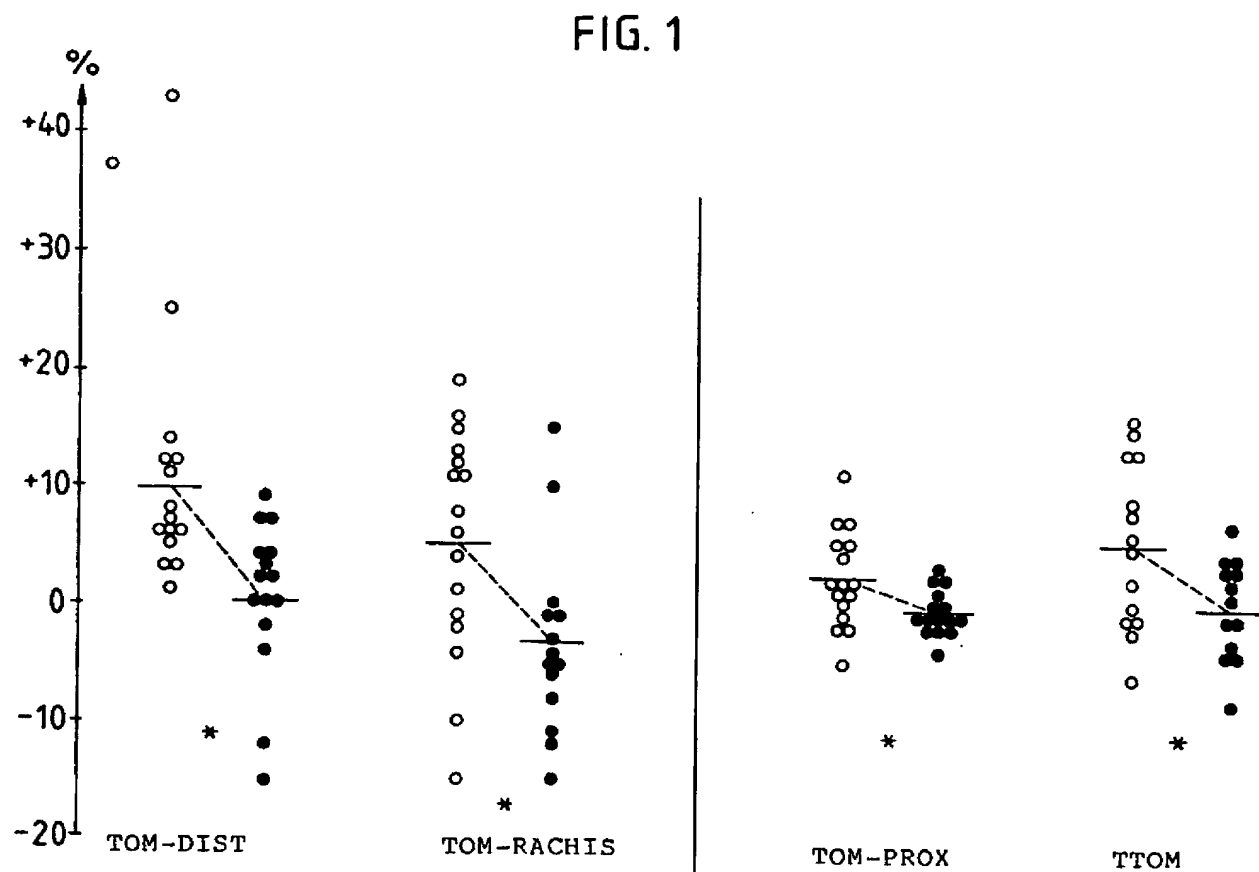


FIG. 2

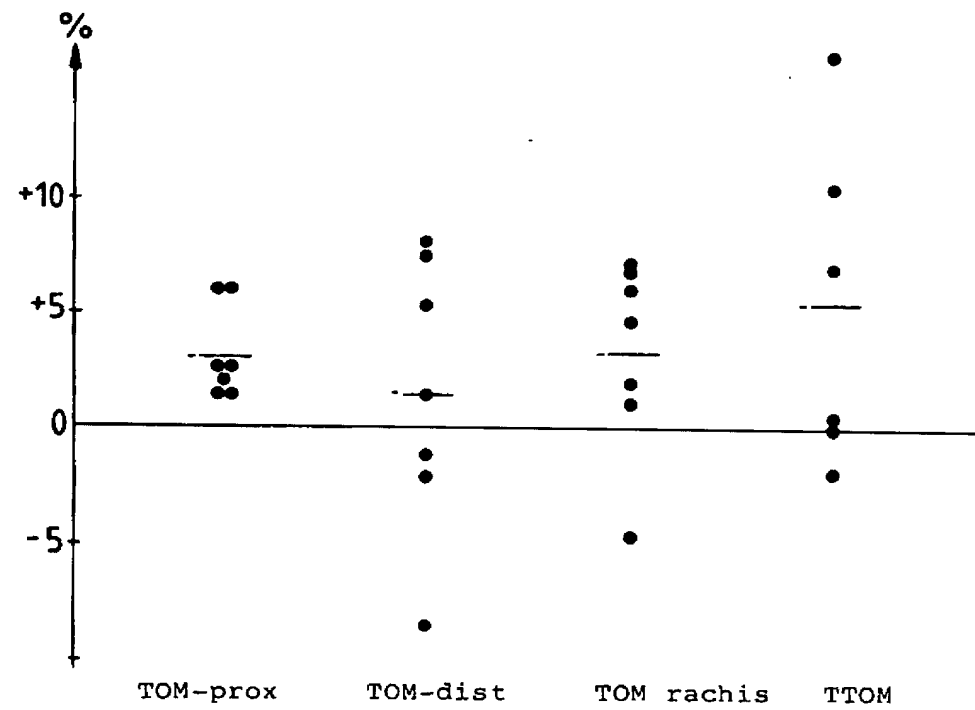
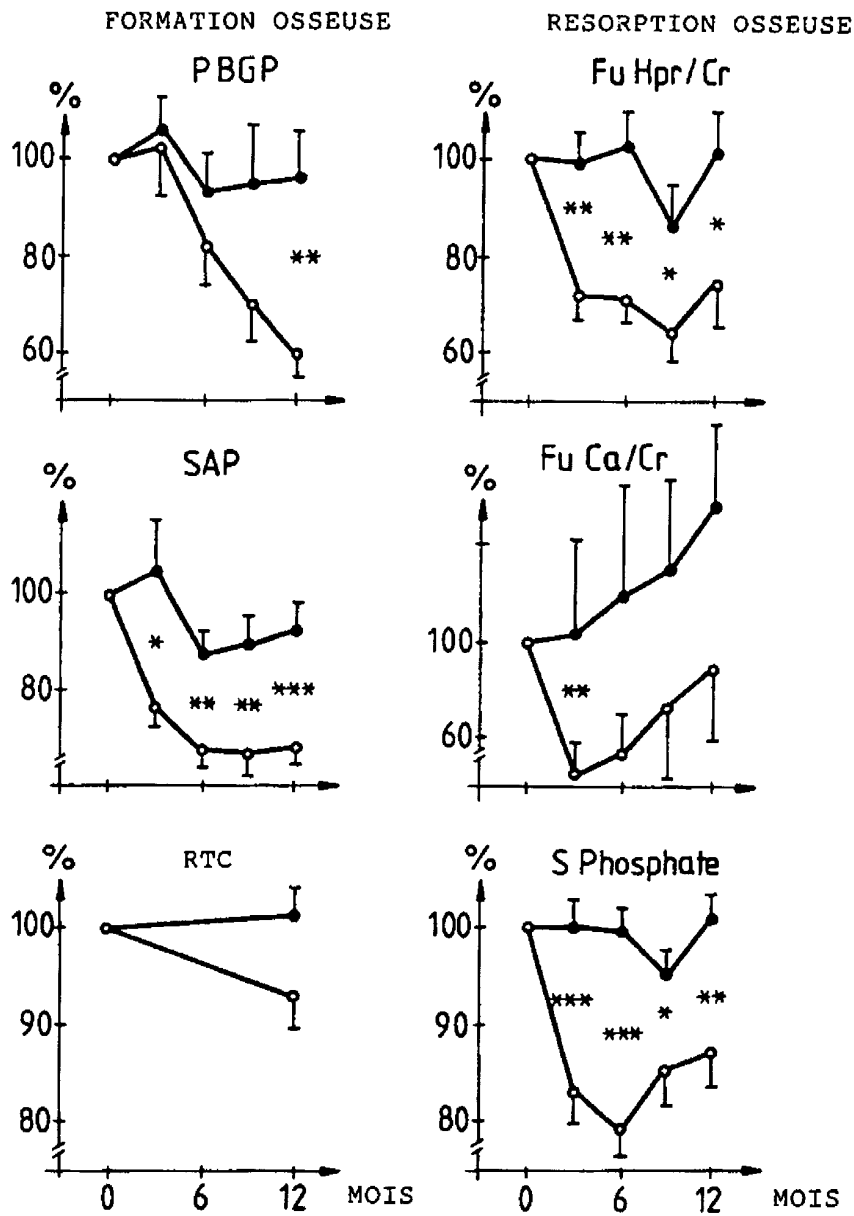


FIG. 3





Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BE 8900276
BO 1534

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
X	EP-A-0 235 090 (WARNER LAMBERT CO.) * En entier *	1,2,5,6 11,13, 14,16	A 61 K 31/57 A 61 K 31/565
Y	---	4,15,17 18, /	
X	CLIN. SCI. MOL. MED., vol. 54, no. 2, 1978, pages 193-195; R. LINDSAY et al.: "Comparative effects of oestrogen and a progestogen on bone loss in postmenopausal women" * En entier *	1,2,4, 11	
Y	IDEM ---	5,6,13- 18	
X	BR. J. HOSP. MED., vol. 38, no. 5, 1987, pages 484-485; P.L. SELBY et al.: "Norethisterone in postmenopausal osteoporosis" * En entier *	1,2,5	
Y	IDEM ---		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
Y	IDEM ---	4,6,11, 13-18	A 61 K
X	OBSTET. GYNECOL., vol. 66, no. 6, décembre 1985, pages 789-792; H.I. ABDALLA et al.: "Prevention of bone mineral loss in postmenopausal women by norethisterone" * En entier *	1,2,4,5	
Y	IDEM ---	6,11,13 -18	
	---	-/-	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
20-06-1990		ORVIZ DIAZ P.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

ABSENCE D'UNITE D'INVENTION

La présente demande ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir

1. Revendications :

2. Revendications :

3. Revendications :

4. Revendications :

Le présent rapport de recherche a été établi de façon complète pour les parties de la demande qui se rapportent à l'invention ou pluralité d'inventions mentionnée dans les revendications:

ETENDUE DE LA RECHERCHE

Compte tenu des documents considérés comme pertinents, le présent rapport de recherche a été établi de façon complète pour les parties de la demande qui se rapportent à l'invention ou pluralité d'inventions mentionnée en premier lieu dans les revendications, à savoir les revendications :

Les éléments figurant dans les

1. Revendications :

2. Revendications :

3. Revendications :

4. Revendications :

n'ont pas été pris en considération que dans le cadre de la recherche relative aux caractéristiques de l'invention ou de la pluralité d'inventions mentionnée en premier lieu dans les revendications



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale
Page 2

BE 8900276
BO 1534

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
X	MATURITAS, vol. 8, no. 4, 1986, pages 267-274, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, NL; B.J. RIIS et al.: "Post-menopausal bone loss: effects of oestrogens and progestogens. A review" * Alinéa: "Introduction"; page 270, deuxième alinéa - page 274 *	1,2,4-6 ,11,13, 14,16	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
Y	IDEM ---	15,17, 18	
X	ACTA OBSTET. GYNECOL. SCAND. SUPPL., vol. 130, 1985, pages 53-58; L.-A. MATTSON et al.: "Estrogen-progesterone replacement in climacteric women, particularly as regards a new type of continuous regimen" * Résumé; dernier paragraphe: "Discussion" *	1,2,5,6 ,11,13- 18	
Y	IDEM ---	4	
X	CLINICAL ENDOCRINOLOGY, vol. 16, no. 5, 1982, pages 515-524, Blackwell Scientific Publications; G.F. JENSEN et al.: "Treatment of post menopausal osteoporosis. A controlled therapeutic trial comparing oestrogen/gestagen, 1,25-dihydroxy-vitamin D, and calcium" * Pages 515-516; figure 2 *	1,2,5,6 ,11,13- 18	
Y	IDEM ---	4	
RECHERCHE INCOMPLETE			
La division de la recherche estime que l'article 6(4) de l'Accord de travail entre l'OEB et l'Etat belge est applicable à la présente demande de brevet belge, de sorte qu'une recherche significative sur l'état de la technique ne peut être effectuée au regard d'une partie des revendications.			
Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes: 1,2,4-6,11,13-18			
Revendications n'ayant pas fait l'objet de recherches: 3,7-10,12,19			
Raison pour la limitation de la recherche: traitement du corps humaine			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
20-06-1990		ORVIZ DIAZ P.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

BE 8900276
BO 1534

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0235090	02-09-87	AU-A- 6913087 JP-A- 62205024	03-09-87 09-09-87
