

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 846 558

②① N° d'enregistrement national : **02 13805**

⑤① Int Cl⁷ : A 61 K 31/381, A 61 P 1/04

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 05.11.02.

③① Priorité :

⑦① Demandeur(s) : LES LABORATOIRES SERVIER
Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : TSOUDEROS YANNIS.

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 07.05.04 Bulletin 04/19.

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

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ UTILISATION DU SEL DISTRONTIQUE DE L'ACIDE 2-N,N-DI(CARBOXYMETHYL)AMINO-3-CYANO-4-CARBOXYMETHYL- THIOPHENE-5-CARBOXYLIQUE POUR L'OBTENTION DE MEDICAMENTS DESTINES AU TRAITEMENT DES DOULEURS GASTRO-DUODENALES.

⑤⑦ La présente invention concerne l'utilisation du sel distronitique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique pour l'obtention de médicaments destinés au traitement des douleurs gastro-duodénales.

FR 2 846 558 - A1



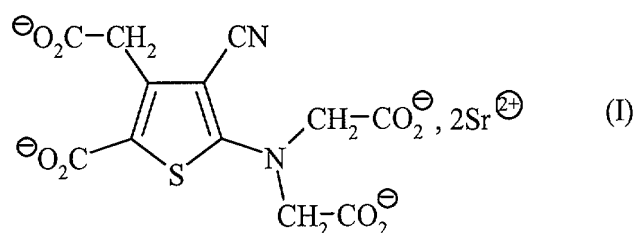
- 1 -

La présente invention concerne l'utilisation du sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique pour l'obtention de médicaments destinés au traitement des douleurs gastro-duodénales.

Le sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique a été décrit dans le brevet EP 0 415 850. Ses propriétés anti-ostéoporotiques permettent son utilisation des maladies osseuses comme l'ostéoporose. Il peut également être utilisé dans le traitement du vieillissement cutané et vasculaire, des affections hépatiques et des affections dentaires.

Le sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique possède d'autre part des propriétés antiarthrosiques qui le rendent utile dans le traitement de l'arthrose comme décrit dans le brevet EP 0 813 869.

La demanderesse a présentement découvert que le sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique de formule (I) ainsi que ses hydrates possède des propriétés gastroprotectrices permettant son utilisation pour l'obtention de médicaments destinés au traitement des douleurs gastro-duodénales :



En effet, il a été montré dans une étude clinique que le composé de formule (I) dénommé également ranélate de strontium permettait d'améliorer significativement les douleurs gastriques.

- 2 -

Ce résultat est d'autant plus surprenant que lors d'une étude in vivo réalisée avec un autre sel de strontium (le chlorure de strontium), il a été observé que le chlorure de strontium provoquait chez des animaux traités des lésions superficielles hémorragiques très rapidement.

- 5 L'homme du métier n'aurait ainsi sans doute pas imaginé qu'un autre sel de strontium, en l'occurrence le ranélate de strontium permettrait d'obtenir l'effet inverse.

Ces résultats tout à fait surprenants permettent donc d'envisager l'utilisation du ranélate de strontium et de ses hydrates pour l'obtention de compositions pharmaceutiques utiles dans le traitement des douleurs gastro-duodénales et notamment des gastrites et des duodénites
10 et de toutes les inflammations de la muqueuse de l'estomac qu'elles soient aiguës ou chroniques.

Les gastrites et duodénites correspondent à des états d'irritation de la muqueuse digestive qui s'accompagnent de douleurs abdominales quotidiennes rythmées par les repas. Elles
15 sont aggravées par différents types d'aliments ou de boissons alcoolisées. Elles peuvent précéder la survenue d'ulcères. Elles justifient l'administration de traitements divers pour protéger la muqueuse, ou diminuer la sécrétion acide.

Les compositions pharmaceutiques seront présentées sous des formes convenant aux administrations par voie orale, parentérale, transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, et
20 notamment sous forme de préparations injectables, comprimés, comprimés sublinguaux, glossettes, gélules, capsules, tablettes, suppositoires, crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

Outre le ranélate de strontium et ses hydrates éventuellement, les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent un ou plusieurs excipients ou véhicules
25 choisis parmi des diluants, des lubrifiants, des liants, des agents de désintégration, des absorbants, des colorants, des édulcorants, etc...

A titre d'exemple et de manière non limitative, on peut citer :

- ♦ *pour les diluants* : le lactose, le dextrose, le sucrose, le mannitol, le sorbitol, la cellulose, la glycérine,
 - ♦ *pour les lubrifiants* : la silice, le talc, l'acide stéarique et ses sels de magnésium et de calcium, le polyéthylène glycol,
 - 5 ♦ *pour les liants* : le silicate d'aluminium et de magnésium, l'amidon, la gélatine, la tragacanthé, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium et la polyvinylpyrrolidone,
 - ♦ *pour les désintégrants* : l'agar, l'acide alginique et son sel de sodium, les mélanges effervescents.
- 10 La posologie utile varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'affection et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 25 mg et 6 g de ranélate de strontium par 24 heures, par exemple entre 100 mg et 4 g de produit par 24 heures.

De manière préférentielle, la dose journalière de ranélate de strontium sera de 2 g par jour.

15 **Etude clinique :**

Cette étude a été réalisée sur 1649 patients. 719 ont été traités par le ranélate de strontium, 723 ont été traités par un placebo. La durée de traitement a été de 1101 ± 321 jours. La dose administrée de ranélate de strontium a été de 2 g/jour.

- 20 Il a été observé après traitement que les douleurs gastriques ont été significativement diminuées sur le groupe de patients traités par le ranélate de strontium comparativement au groupe de patients traités par le placebo.

REVENDICATIONS

- 1**- Utilisation du sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique ou de ses hydrates pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement des douleurs œsophage-gastro-duodénales.
- 5 **2**- Utilisation selon la revendication caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement des gastrites.
- 3**- Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement des duodénites.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 630001
FR 0213805

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	US 5 866 168 A (BRETON LIONEL ET AL) 2 février 1999 (1999-02-02) * colonne 1, ligne 23-50 * * colonne 2, ligne 15-30, 33-41, 65-67 * * colonne 3, ligne 9-13 *	1-3	A61K31/381 A61P1/04
Y	US 6 146 636 A (BRETON LIONEL ET AL) 14 novembre 2000 (2000-11-14) * colonne 1, ligne 35-62 * * colonne 8, ligne 57-67 * * colonne 9, ligne 47 - colonne 10, ligne 26 *	1-3	
A	US 2002/055535 A1 (LEUNG EDWARD) 9 mai 2002 (2002-05-09) * page 1, alinéa 2 * * page 2, alinéa 20 * * page 8, alinéa 83 *	1-3	
A,D	EP 0 415 850 B (ADIR) 6 mars 1991 (1991-03-06) * page 2, ligne 1-16 * * page 3, ligne 5-9 *	1-3	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
A,D	EP 0 813 869 A (ADIR) 29 décembre 1997 (1997-12-29) * page 2, ligne 1, 2, 10-12, 32, 33 *	1-3	A61K A61P

Date d'achèvement de la recherche		Examineur
13 août 2003		Houyvet, C

CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS 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 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
--	--

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0213805 FA 630001

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 13-08-2003.
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5866168	A	02-02-1999	FR 2740341 A1	30-04-1997
			AT 198276 T	15-01-2001
			CA 2188688 A1	27-04-1997
			DE 69611343 D1	01-02-2001
			DE 69611343 T2	26-04-2001
			EP 0775492 A1	28-05-1997
			ES 2155179 T3	01-05-2001
			JP 9169657 A	30-06-1997
			NO 964515 A	28-04-1997
US 6146636	A	14-11-2000	FR 2768621 A1	26-03-1999
			CA 2245125 A1	22-03-1999
			EP 0906752 A1	07-04-1999
			JP 3186709 B2	11-07-2001
			JP 11180879 A	06-07-1999
US 2002055535	A1	09-05-2002	US 6248774 B1	19-06-2001
EP 0415850	B	06-03-1991	FR 2651497 A1	08-03-1991
			AT 100093 T	15-01-1994
			AU 624022 B2	28-05-1992
			AU 6203390 A	07-03-1991
			CA 2024419 A1	02-03-1991
			DE 69005950 D1	24-02-1994
			DE 69005950 T2	21-07-1994
			DK 415850 T3	21-03-1994
			EP 0415850 A1	06-03-1991
			ES 2062450 T3	16-12-1994
			HK 57097 A	09-05-1997
			IE 903162 A1	13-03-1991
			JP 1959183 C	10-08-1995
			JP 3169876 A	23-07-1991
			JP 6092386 B	16-11-1994
			NZ 234770 A	26-11-1991
			OA 9463 A	15-11-1992
			PT 95184 A ,B	22-05-1991
			US 5128367 A	07-07-1992
			ZA 9006716 A	26-06-1991
EP 0813869	A	29-12-1997	FR 2749759 A1	19-12-1997
			AT 233558 T	15-03-2003
			AU 711950 B2	28-10-1999
			AU 2490297 A	08-01-1998
			BR 9703603 A	01-09-1998
			CA 2206837 A1	17-12-1997
			DE 69719408 D1	10-04-2003

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0213805 FA 630001**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **13-08-2003**
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0813869 A	DK	813869 T3	02-06-2003
	EP	0813869 A1	29-12-1997
	HU	9701059 A2	02-03-1998
	JP	10059852 A	03-03-1998
	NO	972764 A	18-12-1997
	NZ	328106 A	27-04-2001
	US	5856356 A	05-01-1999