



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 890.453

Classif. Internat.: A 61 K

Mis en lecture le:

22 -03- 1982

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 22 septembre 19 81 à 15 h. 30

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : THE PROCTER & GAMBLE

COMPANY,

301, East Sixth Street, Cincinnati, Ohio (Etats-Unis d'Amérique)

repr. par les Bureaux Vander Haeghen à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Procédé d'inhibition des métastases de cellules tumorales,

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet déposées aux Etats-Unis d'Amérique le 7 octobre 1980, n° 194.750 et le 28 août 1981, n° 297.462 au nom de W.L. Hedglin et R.R. Martodam dont elle est l'ayant cause.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeure joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 22 mars 19 82

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur

L. SALPETEUR

000453

Case 2819R
B. 74 748 DS

DESCRIPTION

jointe à une demande de

BREVET BELGE

déposée par la société dite:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

ayant pour objet: Procédé d'inhibition des métastases de
cellules tumorales

Qualification proposée: BREVET D'INVENTION

Priorité d'une demande de brevet déposée aux Etats-Unis
d'Amérique le 7 octobre 1980 sous le n° 194.750 et le U.S. Pat.
No 297.462 au nom de W.L. Hedglin et R.R. Martodam.

La présente invention concerne un procédé et des compositions pharmaceutiques pour inhiber les métastases de cellules tumorales chez des êtres humains et des animaux affligés d'un cancer métastatique impliquant le squelette.

La propagation de cellules cancéreuses à partir de l'endroit où est localisée une tumeur primaire vers des organes distants est connue sous le nom de métastase. On a considéré que la métastase constituait l'un des aspects les plus intrigants de la pathogénèse du cancer. Ceci est certainement vrai dans la mesure où cette métastase tumorale du cancer est responsable de la plupart des échecs thérapeutiques lors du traitement de cette maladie, étant donné que les patients succombent à de multiples proliférations tumorales. Voir, par exemple: "Cancer, A Comprehensive Treatise", F.F. Becker (éditeur), Volume 4, Chapitre 3, Plenum Press, New York, 1975.

Les os constituent l'un des endroits courants du corps pour la métastase de cellules tumorales, c'est-à-dire que les os constituent un endroit privilégié de formation de tumeurs secondaires. En effet, certains types de cancer, comme le cancer mammaire, le cancer pulmonaire et le cancer de la prostate, se caractérisent par une fréquence élevée de métastases osseuses. Par conséquent, la découverte d'un agent sûr et efficace, utilisé à titre d'un des compo-

sants du traitement thérapeutique des cancers à métastases, en vue d'inhiber les métastases des cellules cancéreuses aux os constituerait un progrès médical important.

On sait que diverses substances du type diphosphonate, y compris l'acide dichlorométhane diphosphonique et l'acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique, tout comme leurs sels et leurs esters, sont efficaces pour inhiber le dépôt et la mobilisation du phosphate de calcium dans le corps. Il s'ensuit que ces composés présentent un intérêt particulier pour le traitement et la prévention d'une calcification pathologique et d'états provenant d'une déminéralisation des tissus durs. Il suffit de lire à ce propos le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.683.080 accordé le 8 août 1972. On a enseigné que des diphosphonates radio-marqués, plus particulièrement l'acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique et l'acide dichlorométhane diphosphonique, étaient efficaces pour le traitement de tumeurs calcifiantes. Il suffit de lire à ce propos le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.965.254 accordé le 22 juin 1976. Lorsque l'on utilise ces produits de cette manière, le groupe diphosphonate loge la molécule à l'endroit de la tumeur calcifiante, cependant que le traitement est réalisé par la partie radio-isotope. On a également suggéré que le (3-amino-1-hydroxypropylidène)-1,1-bisphosphonate, une substance qui peut entraîner des effets secondaires indésirables notables, pouvait servir à inhiber une ostéolyse onco-induite, lorsqu'on l'administrerait à des personnes atteintes d'un cancer mammaire avec hypercalcémie. S.J.M. Von Bruekelen, et coll., "Inhibition of

f

Osteolytic Bone Lesions par APDⁿ, Lancet, Volume 1, pages 803-805 (14 avril 1979). Cependant, on n'a jamais suggéré que l'un quelconque de ces organophosphonates fût intéressant pour minimiser la métastase de cellules tumorales aux os, c'est-à-dire que ces composés représentent une thérapeutique de rechange à utiliser précocément au cours du développement du cancer pour minimiser la propagation de cellules cancéreuses à partir de l'endroit où se trouve une tumeur primaire vers le squelette.

Orr et coll. ont conclu, au cours d'une étude utilisant des cellules tumorales de cancer mammaire du rat, qu'un ou plusieurs facteurs chimiotaxiques pour les cellules tumorales étaient produits par les os et libérés lorsque les os étaient résorbés. Ces données conduisent à l'hypothèse que la libération de ce ou de ces facteurs chimiotaxiques amène des cellules tumorales qui ont migré à partir de l'endroit où se situe la tumeur principale, à être attirées et à se fixer sur les os, commençant ainsi la formation d'une nouvelle tumeur métastatique. Voir à ce propos William Orr et coll., "Chemotactic Responses of Tumor Cells to Products of Absorbing Bone", Science, 203, 176-179 (1979).

On a découvert à présent que l'emploi de l'acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique, de l'acide dichlorométhane diphosphonique ou de leurs sels et esters pharmaceutiquement acceptables, composés que l'on sait pouvoir être administrés avec sécurité aux êtres humains et aux animaux, à titre de part d'un traitement de cancers

métastatiques, réduisait notablement l'incidence d'une métastase de cellules tumorales aux os.

La présente invention a par conséquent pour objet une composition et un procédé sûrs et efficaces pour inhiber des métastases de cellules tumorales chez des êtres humains et des animaux affectés d'un cancer métastatique impliquant le squelette.

La présente invention a donc plus particulièrement pour objet un procédé pour inhiber les métastases tumorales chez les êtres humains ou les animaux, caractérisé en ce que l'on administre une quantité sûre et efficace d'un composé choisi dans le groupe formé par l'acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique, l'acide dichlorométhane diphosphonique et leurs sels et esters pharmaceutiquement acceptables, à un patient souffrant d'un cancer métastatique impliquant le squelette.

L'invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques lorsqu'elles sont destinées à l'inhibition de métastases tumorales du squelette humain ou animal, caractérisées en ce qu'elles contiennent une quantité sûre et efficace d'un composé choisi dans le groupe formé par l'acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique, l'acide dichlorométhane diphosphonique et leurs sels et esters pharmaceutiquement acceptables.

Les traitements et les compositions que la présente invention concerne font appel à une quantité sûre et efficace d'un éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate ou d'un dichlorométhane diphosphonate pharmaceutiquement acceptable.

On administre ces compositions et ces composés pour inhiber les métastases osseuses de cellules tumorales cancéreuses chez les êtres humains et les animaux. Les dichlorométhane diphosphonates utilisés aux fins de la présente invention seront commodément abrégés en "Cl₂MDP"; les éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonates utilisés aux fins de la présente invention seront abrégés en "EHDP".

L'expression "quantité sûre et efficace de EHDP ou de Cl₂MDP" signifie, conformément à la présente invention, que l'on se sert d'une quantité suffisante d'EHDP ou de Cl₂MDP pour exercer un effet souhaitable sur et inhiber la métastase de cellules tumorales avec un rapport avantage/risque raisonnable concomitant à tout traitement médical. Dans le cadre d'un jugement médical sain, la dose nécessaire d'EHDP ou de Cl₂MDP variera avec la gravité de la maladie soumise au traitement, la durée du traitement, la nature du traitement ajoint, l'âge et l'état physique du malade, le diphosphonate spécifique mis en oeuvre et de considérations analogues décrites plus complètement dans la suite du présent mémoire.

L'expression "pharmaceutiquement acceptable", telle qu'on l'utilise dans le présent mémoire, signifie que l'EHDP ou le Cl₂MDP et les autres ingrédients utilisés dans les compositions utilisées aux fins de la présente invention conviennent à l'usage au contact des tissus des êtres humains et des animaux sans provoquer de réponse allergique, d'irritation, de toxicité induite et analogues, compatibles avec un rapport avantage/risque raisonnable.

Le terme "administration" de l'EHD_P ou du Cl₂MDP et des compositions qui contiennent ces substances, tel qu'on l'utilise dans le présent mémoire, s'étend à l'emploi systémique de ces composés et compositions comme par injection (en particulier par la voie parentérale), l'injection intraveineuse lente ou perfusion, le recours à des suppositoires et l'administration par la voie orale, comme aussi à l'application topique de ces composés et de ces compositions.

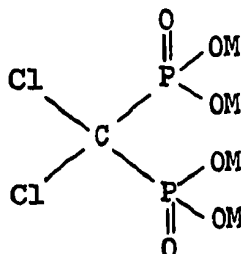
Le terme "comprennent" ou "contiennent" tel qu'on l'utilise dans le présent mémoire, signifie que divers autres substances médicamenteuses et produits pharmaceutiques compatibles, comme aussi des ingrédients inertes, peuvent être conjointement utilisés dans les procédés et les compositions thérapeutiques conformes à la présente invention, pour autant que l'on utilise l'EHD_P et le Cl₂MDP critiques de la manière décrite. Le terme "comprenant" ou "contenant" englobe donc et inclut les expressions plus restrictives "constitué de" et "essentiellement constitué de".

Par le terme "compatible", on entend signifier dans le présent mémoire que les constituants des compositions utilisées aux fins de la présente invention sont susceptibles d'être comélangés sans interréagir d'une manière qui entraînerait une diminution substantielle de l'efficacité des compositions comprenant l'EHD_P ou le Cl₂MDP dans les conditions d'emploi normales.

Tous les pourcentages et les rapports utilisés dans le présent mémoire sont en poids, sauf spécification

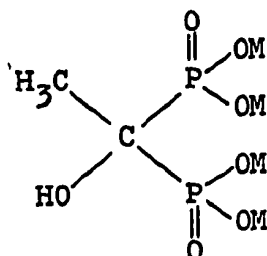
contraire.

Les Cl_2MDP utilisés aux fins de la présente invention répondent à la formule qui suit :



dans laquelle M représente un atome d'hydrogène, un cation pharmaceutiquement acceptable (tel qu'un métal alcalin, en particulier le sodium ou le potassium), ou un groupement alkyle ou aryle (tel que méthyle, éthyle, propyle, butyle, phényle et analogues).

Les EHDP qui conviennent aux fins de la présente invention répondent à la formule qui suit :



dans laquelle M possède les significations susmentionnées. Les EHDP sels préférés comprennent le sel hydrogéné triso-dique et le sel dihydrogéné disodique. Aux fins de la présente invention, on peut également se servir de mélanges d'EHDP et de Cl_2MDP .

On peut préparer les dichlorométhane diphosphonates utilisés aux fins de la présente invention de la manière décrite dans "Organic Phosphorous Compounds",

Volume 7, Kosolapoff et Maier (1976), page 258 (citant d'autres références). En général, la suite réactionnelle de préparation des Cl_2MDP implique une transposition du type Arbuzov du dibromométhane et du phosphite de triisopropyle, suivie de la chloration et de l'acidulation pour préparer le Cl_2MDP sous forme d'acide libre. La forme acide libre peut être neutralisée par n'importe quelle base voulue (pharmaceutiquement acceptable) ou bien on peut l'estérifier de manière à obtenir des Cl_2MDP supplémentaires que l'on peut utiliser aux fins de la présente invention. Les EHDP peuvent se préparer en mettant en oeuvre le procédé décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.400.149 accordé le 3 septembre 1968 dont la description est incorporée au présent mémoire à titre de référence.

Les expériences qui suivent démontrent l'aptitude jusqu'à présent insoupçonnée des compositions conformes à la présente invention à inhiber avantageusement les métastases osseuses de cellules tumorales.

On a obtenu des milieux osseux conditionnés à partir de cultures de longs os foetaux comme décrit par Raisz, L.G., J. Clin. Invest. 44, 103-116 (1965). Le 18ème jour de la gestation, on a injecté 200 μ Ci de ^{45}Ca à des rates Sprague Dawley (Charles River) gravides. Le jour suivant, on a sacrifié les rates et on a prélevé les radius et les cubitus en vue de la culture d'organes. Après 24 heures, on a remplacé les milieux de culture par des milieux de culture frais, les milieux de culture

contenant de l'hormone parathyroïdienne (PTH) (un stimulateur de la résorption osseuse) ou de la PTH et du Cl_2MDP . Après cinq jours, on a prélevé des parties aliquotes des milieux pour déterminer la teneur en ^{45}Ca de la culture et, par comparaison au calcium contenu dans les os, on s'en est servi pour calculer le pourcentage de résorption osseuse. On a ensuite testé ces milieux quant à leur aptitude à supporter une chimiotaxie des cellules tumorales Walker 256 dans des chambres de Boyden, de la manière décrite par Orr. et coll., Science 203, 176-179 (1979). On a séparé les milieux de culture d'os dans la chambre inférieure des cellules tumorales dans la chambre supérieure par un filtre en nitrocellulose de 12 microns. Après une incubation de 4 heures dans du CO_2 à 5 % à 37°C , on a sorti les filtres des chambres et on les a colorés à l'hématoxyline. On a mesuré la chimiotaxie en comptant le nombre de cellules qui avaient migré de 10 microns ou plus dans le filtre. Comme on peut le voir, au cours de deux expériences différentes, la PTH stimula la résorption osseuse et ce milieu supporta notablement plus de chimiotaxie que ne le fit le milieu témoin. A raison de 10 $\mu\text{g/ml}$, le Cl_2MDP inhiba complètement la résorption osseuse stimulée à la PTH et ce milieu n'était pas plus chimiotaxique que les milieux témoins. Ces expériences indiquent que le Cl_2MDP est susceptible d'inhiber la chimiotaxie de cellules tumorales aux produits d'os en résorption.

8

Expérience I

<u>Traitement</u>	<u>% de résorption osseuse</u>	<u>Nombre de cellules qui ont chimiotaxi</u>
1) milieux témoins	--	16 $\pm$ 3
2) os témoins	20	12 $\pm$ 3
3) os + 0,5 u/ml PTH	76	25 $\pm$ 4
4) os + 0,5 u/ml PTH et 10 μ g/ml de Cl_2 MDP	19	14 $\pm$ 5
5) C_5A^* trypsinisé	--	30 $\pm$ 2

Expérience II

<u>Traitement</u>	<u>% de résorption osseuse</u>	<u>Nombre de cellules qui ont chimiotaxi</u>
1) milieux témoins	--	7 $\pm$ 3
2) os témoins	21,7	5 $\pm$ 1
3) os + 0,5 u/ml PTH	67,7	16 $\pm$ 3
4) os + 0,5 u/ml PTH et 10 μ g/ml de Cl_2 MDP	15,4	8 $\pm$ 3
5) C_5A^* trypsinisé	--	--

* C_5A est un composant du système complémentaire qui devient un attractif chimiotaxique pour des cellules tumorales Walker 256 lorsqu'il est trypsinisé.

Le procédé et les compositions de traitement décrits et revendiqués dans le présent mémoire peuvent s'utiliser pour la mise en oeuvre d'une part du traitement d'un patient souffrant d'un cancer métastatique, caractérisé par des implications squelettiques. Le cancer mammaire, le cancer de la prostate et le cancer pulmonaire présentent, comme on le sait parfaitement bien, une fréquence élevée de métastases de cellules tumorales aux os. Le traitement pour inhiber les métastases aux os se réalise de la meilleure façon aussi précocément que possible après la détection du cancer. Une hypercalcémie se manifeste chez des patients possédant un degré relativement élevé de métastase squelettique. En mettant en oeuvre le traitement chez des patients ne manifestant pas d'hypercalcémie, le médecin traitant maximalise les chances d'absence de manifestations métastatiques squelettiques importantes; ceci maximalise les chances d'un traitement réussi. Conformément à un tel traitement, l'EHDP ou le Cl_2MDP peut être, et en général sera, administré en même temps que l'on met en oeuvre une forme de thérapie utilisée pour combattre la tumeur primaire elle-même. A titre d'exemples de tels traitements, on peut citer, sans pour autant s'y limiter, la radiothérapie et l'emploi d'agents antitumoraux et antinéoplasiques compatibles. Comme exemples de tels agents antinéoplasiques, on peut citer les produits qui suivent : melphalan (vendu sous la marque de fabrique Alkeran par la société Borroughs-Wellcome, Ltd.), gélules de lomustine (vendues sous la marque Cee Nu par la société Bristol-Myers Pharma-

ceutical Group), cyclophosphamide (vendu sous la marque de fabrique Cytosan par la société Bristol-Myers Pharmaceutical Group ou sous la marque de fabrique Procytox par la société Frank W. Horner, Inc.), gélules d'estrามustine phosphate disodique (vendues sous la marque de fabrique Emcyt par la société Hoffmann-La Roche), comprimés d'éthinyl-oestradiol (Ph. E.U.A.) (vendus sous la marque de fabrique Estinyl par la société Schering), comprimés de fluoxymestérone (vendus sous la marque de fabrique Halotestin par la société Upjohn), diéthylstilboestrol diphosphate (vendu sous la marque de fabrique Honvol par la société Frank W. Horner, Inc.), comprimés de métotane (vendus sous la marque de fabrique Lysodren par la société Bristol-Myers Pharmaceutical Group), doxorubicin HCl pour injection (vendu sous la marque de fabrique Adriamycin par la société Adria Laboratories), fluorouracile (vendu par la société Adria Laboratories ou par la société Hoffmann-La Roche), amethopterin (vendu sous la marque de fabrique Methotrexate par la société Lederle) et comprimés de tamoxifen citrate (vendus sous la marque de fabrique Nolvadex par la société ICI Pharmaceuticals). Le traitement décrit dans le présent mémoire et conforme à l'invention peut également s'utiliser conjointement à (c'est-à-dire précéder ou suivre) une intervention chirurgicale destinée à extirper la matière tumorale primaire du corps. Fréquemment, les interventions chirurgicales pour extirper la matière tumorale du corps sont évitées en raison de la crainte de voir la manipulation physique réalisée provoquer la métastase de cellules

tumorales. Par l'administration d'EHPD ou de Cl_2MDP au patient avant l'intervention chirurgicale, on peut très fortement réduire le risque de métastase osseuse provoquée par l'intervention chirurgicale, faisant ainsi de cette intervention une option de traitement plus attirante.

Dans le cadre d'un jugement médical sain, la dose d'EHPD ou de Cl_2MDP utilisée aux fins de la présente invention peut varier avec la gravité et la nature de l'état particulier soumis au traitement, la durée du traitement, la thérapie adjointe mise en oeuvre, l'âge et l'état physique du patient et des facteurs analogues qui font partie de l'expérience et des connaissances spécifiques du médecin traitant. Cependant, des doses uniques peuvent typiquement varier de 0,01 à 500 milligrammes par kilogramme de poids du corps, de préférence de 0,5 à 50 milligrammes par kilogramme (sauf spécification contraire, l'unité appelée "mg/kg", telle qu'on l'utilise dans le présent mémoire, se rapporte à des milligrammes par kilogramme de poids du corps). Les doses supérieures de la gamme précitée sont habituellement nécessaires dans le cas de l'administration par la voie orale, en raison d'une absorption quelque peu limitée d'EHPD et de Cl_2MDP par l'intestin. On peut habituellement utiliser jusqu'à quatre doses par jour, mais cette dose peut varier en fonction des besoins du patient, compatibles avec un rapport avantage/risque sain. Des doses supérieures à environ 500 mg/kg peuvent engendrer des symptômes fâcheux et sont habituellement évitées; au surplus, des doses quotidiennes supérieures à environ 2000 mg/kg

ne sont ordinairement pas nécessaires pour obtenir l'avantage souhaité et peuvent produire des effets secondaires toxiques. Cependant, à nouveau, on peut prévoir une réponse qui varie de patient à patient. Des doses aussi faibles qu'environ 0,01 mg/kg/jour sont intéressantes, en particulier si on les administre par la voie intraveineuse. Les doses quotidiennes préférées varient d'environ 1 mg/kg à environ 200 mg/kg.

De préférence, on utilise des doses qui fluctuent d'environ 10 à environ 100 mg/kg lorsque l'on administre le diphosphonate par la voie orale.

Lorsque l'on procède à une administration par la voie parentérale (S.C., I.P., I.M.), les doses de diphosphonate varient, de préférence, d'environ 0,5 mg/kg/jour à environ 20 mg/kg/jour. Pour une perfusion parentérale à long terme (I.V.), la plage de dosage la plus avantageuse varie d'environ 1 mg/kg/jour à environ 5 mg/kg/jour.

En vue de l'administration par la voie orale, on peut présenter l'EHDP ou le Cl_2MDP sous la forme de gélules, de comprimés ou de granules. Pour le traitement d'animaux non humains, on incorpore habituellement le diphosphonate à la nourriture de l'animal, aux suppléments nutritifs ou aux concentrés alimentaires. On peut également présenter l'EHDP ou le Cl_2MDP sous la forme de doses unitaires, en même temps qu'un excipient ou véhicule pharmaceutique, chaque dose unitaire contenant d'environ 15 mg à 10 g de substance active. La concentration préférée de diphosphonate dans les doses unitaires destinées à servir

pour des êtres humains et pour de petits animaux domestiques, varie de 15 mg à 1000 mg, plus avantageusement de 100 mg à 500 mg. On préfère une gamme de concentrations supérieure, c'est-à-dire de 1 g à 5 g, dans des doses unitaires destinées au traitement d'animaux de plus grandes dimensions, comme le bétail ou les chevaux.

Telle qu'on l'utilise dans le présent mémoire, l'expression "véhicule ou excipient pharmaceutique" désigne une substance encapsulatrice, un diluant ou une charge solide ou liquide. Comme exemples de substances qui peuvent servir de véhicules ou excipients pharmaceutiques, on peut citer les sucres, tels que le lactose, le glucose et le saccharose, des amidons, tels que l'amidon de maïs et la féculé de pomme de terre, la cellulose et ses dérivés, comme la carboxyméthylcellulose sodique, l'éthylcellulose, l'acétate de cellulose, la gomme adragante pulvérulente, le malt, la gélatine, le talc, l'acide stéarique, le stéarate de magnésium, le sulfate de calcium, des huiles végétales, comme l'huile d'arachide, l'huile de coton, l'huile de sésame, l'huile d'olive, l'huile de maïs et l'huile de théobroma, des polyols, comme le propylène-glycol, la glycérine, le sorbitol, le mannitol et le polyéthylène-glycol, la gélose, l'acide alginique, l'eau apyrogène, une solution saline isotonique et des solutions à tampon de phosphate, comme aussi des substances atoxiques compatibles utilisées pour la préparation de compositions pharmaceutiques. Des agents mouillants et des lubrifiants, tels que le laurylsulfate de sodium, comme aussi des

agents colorants, des agents aromatisants, des agents facilitant la mise sous forme de comprimés et des conservateurs, peuvent également être présents. La mise sous forme de comprimés s'effectue par le recours à des techniques classiques.

Le véhicule ou excipient pharmaceutique utilisé en combinaison avec l'EHDP ou le Cl_2MDP s'utilise en une concentration qui suffit à conférer le calibre pratique en fonction de la dose de substance active. De préférence, le véhicule ou excipient pharmaceutique constitue d'environ 0,1 % à 99 % en poids de la composition totale.

Les exemples qui suivent illustrent des compositions et des procédés que l'on utilise pour la mise en oeuvre de l'invention, étant bien entendu que l'invention ne s'y limite nullement.

EXEMPLE I

On prépare des gélules en gélatine par mise en oeuvre de procédés classiques, comme suit :

<u>Ingrédients</u>	<u>Milligrammes par gélule</u>
Cl_2MDP (mélange des sels di- et tri-sodiques)	350,0
Amidon	50,0

Une gélule telle que celle décrite ci-dessus, lorsqu'on l'administre deux fois par jour à un patient souffrant d'un cancer métastatique impliquant le squelette (comme un cancer mammaire, un cancer pulmonaire ou un cancer de la prostate) agit de manière à inhiber la métastase des cellules tumorales aux os. Ces gélules

peuvent avantageusement s'utiliser conjointement avec d'autres médicaments anti-tumoraux connus, tels que l'Adriamycin.

On préfère la forme sel de sodium du Cl_2MDP pour l'usage aux fins de la présente invention mais il est cependant bien évident que l'on peut substituer la forme sel de potassium du Cl_2MDP et les esters alkyliques en $\text{C}_1\text{-C}_4$ du Cl_2MDP aux sels de sodium du Cl_2MDP dans la composition de cet exemple en obtenant des résultats similaires. On peut également remplacer le composant du type Cl_2MDP dans l'exemple I, en tout ou en partie, par de l'EHDp (de préférence un mélange des sels di- et trisodiques) tout en obtenant encore des résultats semblables.

EXEMPLE II

On prépare des comprimés par mise en oeuvre de procédés classiques, comme suit :

<u>Ingrédients</u>	<u>Milligrammes par comprimé</u>
EHDp (sel hydrogéné trisodique)	250,0
Lactose	40,0
Amidon	2,5
Stéarate de magnésium	1,0

On administre la composition précitée quatre fois par jour à un sujet souffrant de cancer mammaire et pesant approximativement 70 kg, en vue d'inhiber la métastase osseuse des cellules tumorales du cancer mammaire. On obtient des résultats semblables lorsque le Cl_2MDP (sel disodique) remplace l'EHDp dans la composition ci-dessus, en tout ou en partie.

EXEMPLE III

On prépare des solutions convenant à l'administration par la voie parentérale ou à l'administration par la voie topique en dissolvant du Cl_2MDP (forme acide) dans de l'eau, en concentrations d'environ 1 % à 10 %, en ajustant le pH à environ 7,4 avec une base pharmaceutiquement acceptable correspondant à la forme sel souhaitée et en stérilisant la solution ainsi obtenue par mise en oeuvre de techniques de stérilisation classiques.

Les solutions de Cl_2MDP préparées de la manière décrite ci-dessus peuvent s'administrer par la voie parentérale par injection sous-cutanée, intradermique, intramusculaire ou intraveineuse ou par perfusion intraveineuse. Les gammes de dosage habituelles et préférées pour ces modes d'administration sont les suivantes :

sous-cutanée	0,05 à 10 mg/kg
intradermique	0,05 à 10 mg/kg
intramusculaire	0,05 à 5 mg/kg
intraveineuse	0,05 à 5 mg/kg

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

1. Procédé pour inhiber une métastase tumorale chez des êtres humains ou des animaux, caractérisé en ce que l'on administre une quantité sûre et efficace d'un composé choisi dans le groupe formé par l'acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique, l'acide dichlorométhane diphosphonique et leurs sels et esters pharmaceutiquement

acceptables, à un patient souffrant d'un cancer métastatique impliquant le squelette.

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que la dose quotidienne du composé que l'on administre fluctue d'environ 0,01 à environ 2.000 mg/kg de poids du corps.

3. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que la dose quotidienne que l'on administre fluctue d'environ 1 à environ 200 mg/kg de poids du corps.

4. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 et 3, caractérisé en ce que l'on administre le composé sous forme du sel de sodium de l'acide dichlorométhane diphosphonique.

5. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 et 3, caractérisé en ce que l'on administre le composé sous forme du sel de sodium de l'acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique.

6. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce qu'on le met en oeuvre comme préparation à une intervention chirurgicale destinée à extirper une matière tumorale.

7. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que l'on administre promptement le composé après la détection du cancer.

8. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que le sujet humain ou animal traité ne manifeste pas d'hypercalcémie.

9. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que l'on administre le composé conjointement avec une quantité sûre et efficace d'un médicament anti-tumoral compatible.

10. Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles comprennent un composé choisi dans le groupe formé par l'acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique, l'acide dichlorométhane diphosphonique et leurs sels et esters pharmaceutiquement acceptables, lorsqu'elles sont destinées à inhiber une métastase tumorale chez un sujet souffrant d'un cancer métastatique impliquant le squelette.

11. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 10, caractérisées en ce qu'elles contiennent une quantité sûre et efficace du principe actif.

12. Compositions suivant l'une quelconque des revendications 10 et 11, caractérisées en ce qu'elles contiennent un excipient ou véhicule pharmaceutique.

13. Compositions suivant la revendication 12, caractérisées en ce que l'excipient ou véhicule pharmaceutique constitue d'environ 0,1 à 99 % en poids de la composition totale.

14. Compositions suivant l'une quelconque des revendications 10 et 11, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous une forme convenant à l'administration par la voie orale, parentérale ou topique.

15. Compositions suivant l'une quelconque des revendications 10 à 14, caractérisées en ce qu'elles conviennent à l'incorporation aux aliments, aux suppléments



pour aliments ou aux concentrés alimentaires pour animaux.

16. Compositions suivant l'une quelconque des revendications 10 à 15, caractérisées en ce que le composé actif se présente sous la forme d'un sel de sodium de l'acide dichlorométhane diphosphonique.

17. Compositions suivant l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisées en ce que le composé actif se présente sous la forme d'un sel de sodium de l'acide éthane-1-hydroxy-1,1-diphosphonique.

18. Emploi d'une composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 10 à 17 pour l'inhibition de métastases tumorales chez des êtres humains ou des animaux souffrant d'un cancer métastatique impliquant le squelette.

19. Emploi d'une composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 10 à 17 avec une quantité sûre et efficace d'un autre médicament anti-tumoral compatible.

20. Compositions, en substance, telles que décrites dans l'un quelconque des exemples I à III.

BRUXELLES, le 22 SEP 1981

P. Pon

John Procter & Gamble Company

P. Pon BUREAU VANDER HAEGHEN

D. J. Plet