

Médicament à base de fluoxymestérone et d'éthinyl-œstradiol.

Société dite : THE UPJOHN COMPANY résidant aux États-Unis d'Amérique.

Demandé le 22 août 1960, à 16<sup>h</sup> 48<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré par arrêté du 27 février 1961.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 6 de 1961.)

(Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le 24 février 1959, sous le n° 794.831,

au nom de M. Marvin Henry KUIZENGA.)

(Brevet résultant de la division de la demande de brevet d'invention,

P.V. n° 819.350, déposée le 23 février 1960.)

La présente invention concerne une nouvelle combinaison de stéroïdes contenant une substance androgène et une substance œstrogène. La nouvelle composition pharmaceutique a reçu le nom de « Halodrin ». C'est une combinaison de fluoxymestérone, répondant à la formule suivante :

9 alpha - fluoro - 11 bêta - hydroxy - 17 - méthyl - testostérone, et d'éthinyl-œstradiol, dont la formule est : 17-éthinyl-œstradiol.

On peut commodément préparer la nouvelle composition pharmaceutique en mélangeant les deux ingrédients à activité thérapeutique, et en faisant entrer dans la formule de leurs doses orales appropriées des excipients ou supports pharmaceutiques appropriés.

*Exemple 1. — Tablettes comprimées.* — On prépare 100 000 tablettes comprimées à partir des ingrédients des types suivants, pris en quantités indiquées ci-dessous :

Dans chaque tablette		Total
mg		g
1	Fluoxymestérone.....	100
0,02	Éthinyl-œstradiol Codex.....	2
60	Poudre de sucre et de canne Codex.	6 000
2,6	Poudre d'adragante Codex.....	260
60	Lactose Codex.....	6 000

On mélange intimement la fluoxymestérone, l'éthinyl-œstradiol, le sucre, l'adragante et le lactose sous forme de poudres, et on granule avec une solution à 50 % de saccharose. On tamise la masse humide, on la sèche et on la retamise, puis on ajoute un mélange de 300 g de talc et de 100 g de stéarate de calcium pour lubrifier. On comprime ensuite des tablettes du poids approprié sur une

machine rotative de fabrication de tablettes. L'utilisation clinique des tablettes s'effectue en doses de 2 à 4 tablettes par jour dans le traitement de l'ostéoporose et des déficiences androgènes et œstrogènes.

*Exemple 2. — Tablettes comprimées.* — En suivant le mode opératoire de l'exemple 1, on prépare des tablettes comprimées en utilisant 1 g d'éthinyl-œstradiol au lieu de la quantité mise en œuvre dans l'exemple 1. Chaque tablette contient 1,0 mg de fluoxymestérone et 0,01 mg d'éthinyl-œstradiol. L'utilisation clinique des tablettes s'effectue par dose de 2 à 4 tablettes par jour pour soulager les symptômes inflammatoires associés à l'ostéoporose et aux déficiences androgènes et œstrogènes.

*Exemple 3. — Capsules élastiques molles.* — On prépare 100 000 capsules élastiques molles à partir des quantités et types suivants d'ingrédients :

Dans chaque capsule		Total
mg		g
1,5	Fluoxymestérone.....	150
0,01	Éthinyl-œstradiol Codex.....	1,0
	Huile de maïs.....	q. s.

On disperse uniformément la fluoxymestérone et l'éthinyl-œstradiol dans l'huile de maïs et on encapsule la dispersion dans des capsules élastiques molles par la technique classique. On utilise les capsules par dose de 2 à 4 capsules par jour pour le traitement de l'ostéoporose et des déficiences androgènes et œstrogènes, et on enregistre des résultats satisfaisants.

*Propriétés pharmacologiques.* — La combinaison androgène-œstrogène exerce un effet stimulant sur

la synthèse de protéines, influence favorablement la formation des os et exerce une influence inhibitrice sur celle des gonadotrophines de la glande pituitaire antérieure. La combinaison maintient l'endomètre utérin dans un état atrophique.

*Applications thérapeutiques.* — *La ménopause* : on utilise depuis de nombreuses années les substances œstrogènes, et aussi les substances androgènes, pour combattre les symptômes de la ménopause. L'utilisation des substances œstrogènes seules, cependant, a l'inconvénient de provoquer une activité de l'endomètre avec, comme résultat, un écoulement vaginal forcé alors que l'utilisation des substances androgènes seules conduit, dans certains cas, à des effets virilisants. Des preuves se sont accumulées pour indiquer que la combinaison thérapeutique androgène-œstrogène pour la ménopause permet de s'affranchir presque totalement de ces effets indésirables, même au bout de nombreuses semaines de traitement, et qu'elle procure cependant, en même temps, un soulagement adéquat des symptômes, qu'elle exerce un effet trophique bénéfique sur l'épithélium vaginal et maintient l'endomètre dans un état atrophique ou de post-ménopause. En outre, puisque les femmes secrètent normalement des hormones androgènes ainsi que des hormones œstrogènes, l'utilisation d'une substance œstrogène en combinaison avec une substance androgène fournit une thérapeutique de remplacement physiologique plus équilibrée. Les bienfaits métaboliques additifs de la combinaison de substances androgène et œstrogène donnent une sensation de bien-être à la patiente en cours de ménopause et lui permettent une transition plus douce vers la physiologie non reproductive avec le minimum d'interférence avec les changements normaux résultant de la ménopause. Les mêmes effets métaboliques combattent l'atrophie sénile et donnent une force musculaire accrue.

La dose efficace de la combinaison androgène-œstrogène est nettement moins grande que celle de l'une ou de l'autre hormone donnée séparément. En général, pour combattre les symptômes de la ménopause, « Halodrin » s'est avérée être une combinaison de choix sur une période de plusieurs années. Avec cette combinaison, l'écoulement forcé est réduit au minimum. Dans une série de 150 patientes en cours de ménopause, 80,6 % ont obtenu un soulagement total grâce à un traitement combinant une substance androgène et une substance œstrogène avec 0,66 % de cas d'écoulement utérin, alors que dans une série comparable de 102 patientes auxquelles on n'administrerait qu'une substance œstrogène, 25,5 % seulement ont obtenu un soulagement total des symptômes avec apparition d'écoulement utérin pour 33 % des patientes.

*L'âge critique des hommes.* — La combinaison de substances androgène et œstrogène s'utilise

pour soulager des symptômes provenant de la réduction de fonctionnement des glandes sexuelles chez les hommes dont l'âge est de 60 ans, au moins. Bien que ce syndrome soit encore l'objet de controverses, on a indiqué que les symptômes présentés comportaient de l'asthénie, une diminution de la libido, de l'irritabilité, de l'arthralgie, de l'insomnie, de la perte de mémoire, et du vertige. En général, les résultats du traitement effectué avec cette combinaison chez des patients présentant ces symptômes ont été encourageants, et ont comporté des modifications favorables de la personnalité, une amélioration de l'état mental, et une baisse incidente de tension sanguine. Dans une série de 9 patients traités avec cette combinaison en raison de leur âge critique, 8 ont présenté une réaction favorable.

*Ostéoporose.* — La thérapeutique de combinaison se recommande dans le traitement de divers types d'ostéoporoses, en particulier pour l'ostéoporose sénile et de post-ménopause, et pour l'ostéoporose qui se développe chez certains patients à la suite d'un traitement prolongé par des hormones cortico-surrénales.

L'ostéoporose est une maladie générale des os, dans lesquels une perturbation du métabolisme des tissus aboutit à un manque de formation de la substance fondamentale protéinique sur laquelle se dépose le calcium. Les sels minéraux déposés sur la charpente organique se dissipent progressivement, et la structure de l'os devient fragile. L'excrétion urinaire du calcium et du phosphore peut être augmentée. Dans l'ostéoporose qui suit la ménopause et dans l'ostéoporose sénile, les facteurs étiologiques responsables comprennent :

1° Le grand âge, avec la perte correspondante d'hormones sexuelles;

2° Une atrophie due au manque d'exercice, et

3° Un manque de protéines, puisque des matières azotées sont nécessaires pour la formation de la substance fondamentale protéinique de l'os.

Dans l'ostéoporose se développant en association avec un traitement prolongé avec des hormones cortico-surrénales, l'un des facteurs étiologiques importants est la persistance d'un bilan négatif pour l'azote, qui conduit à une déficience de la formation de la substance fondamentale protéinique des os et aux modifications pathologiques subséquentes de ces os.

La combinaison de l'invention s'est avérée avoir une action anabolique et provoquer la rétention du calcium et du phosphore. L'action anabolique est plus marquée dans le cas de substances androgènes que dans celui des substances œstrogènes, alors que l'effet de rétention du calcium est en général plus intense dans le cas des substances œstrogènes. On a montré dans des études de métabolisme que la combinaison de l'invention provoque :

1° Une plus forte rétention du calcium que celle obtenue grâce à chacun des agents pris isolément, et

2° Une rétention maximale de l'azote et du phosphore. Le rapport moyen de rétention correspond à celui auquel on s'attend pour l'anabolisme de l'os et du tissu mou.

La réponse clinique à la thérapeutique par la combinaison de l'invention dans le cas de l'ostéoporose est souvent marquée. On peut s'attendre à un soulagement considérable ou total de la douleur en l'espace d'une courte période de temps, de quelques semaines en général; il y a fréquemment un gain de poids accompagné d'une sensation générale de bien-être et d'une augmentation de la force et de l'activité. Bien qu'une amélioration clinique soit souvent évidente en quelques semaines après le début du traitement, la preuve radiologique d'une recalcification a été difficile à constater, mais on a indiqué son existence au bout d'une période aussi brève que dix-huit mois. Des signes suggérant une augmentation de la calcification peuvent s'obtenir plus tôt au moyen de biopsies des os, ainsi que par l'étude du calcium dans les urines, ce qui indique un renversement du bilan du calcium jusque là négatif. Dans une série de 34 patientes présentant de l'ostéoporose consécutive à la ménopause, 29 ont eu une réaction satisfaisante au traitement par la

combinaison de l'invention, à en juger par le soulagement de leur douleur.

#### RÉSUMÉ

A titre de médicament utile dans le traitement hormonal, la combinaison de la 9 alpha-fluoro-11 bêta-hydroxy-17-méthyl-testostérone et du 17-éthinyl-œstradiol :

1° On a constaté que ses propriétés pharmacologiques sont :

- a. Stimulation de la synthèse des protéines;
- b. Influence favorable sur la formation des os;
- c. Influence inhibitrice de celle des gonadotrophines de la glande pituitaire antérieure, et,
- d. Maintien de l'endomètre utérin dans un état atrophique.

2° On a constaté que ce médicament est utile dans le traitement des troubles suivants :

- a. Symptômes de la ménopause,
- b. Les symptômes de l'âge critique chez l'homme, et
- c. L'ostéoporose.

Société dite : THE UPJOHN COMPANY

Par procuration :

SIMONNOT, RINUY & BLUNDEL