

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 27157 A1** (51) Cl. internationale : **A61P 19/10; A61K 31/663**

(43) Date de publication :
03.01.2005

(21) N° Dépôt :
27736

(22) Date de Dépôt :
15.06.2004

(30) Données de Priorité :
21.12.2001 US 60/344,875

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US02/40234 16.12.2002

(71) Demandeur(s) :
**THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, One Procter & Gamble Plaza, CINCINNATI
Ohio 45202 (US)**

(72) Inventeur(s) :
**VAN DEN BERG, HENRY ; BURGIO, DAVID, ERNEST ; SCHOFIELD, PAMELA,
JEAN ; CHINES, ARKADI, AARON**

(74) Mandataire :
CABINET PATENTMARK

(54) Titre : **METHODE DE TRAITEMENT D'AFFECTIONS OSSEUSES.**

(57) Abrégé : CETTE INVENTION CONCERNE DES MÉTHODES DE TRAITEMENT D'AFFECTIONS OSSEUSES CHEZ DES MAMMIFÈRES. CES MÉTHODES PASSENT PAR UNE PÉRIODE D'ATTAQUE AVEC UN BISPHOSPHONATE SUIVIE D'UNE PÉRIODE D'ENTRETIEN. LA DOSE D'ATTAQUE EST DE DEUX À VINGT FOIS SUPÉRIEURE À LA DOSE D'ENTRETIEN CORRESPONDANTE. SONT ÉGALEMENT DÉCRITS DES COMPOSITIONS ET DES TROUSSES POUR LES MÉTHODES SUSMENTIONNÉES.

BREVET D'INVENTION

DEPOSANT

Société dite : **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY**

TITRE :

Méthode de traitement d'affections osseuses

REVENDICATION DE PRIORITES

US

21/12/2001

60/344,875

03 JAN 2004

PATENT MARK
Conseil en Propriété Industrielle
3, Bd. Abdelrah Ben Yacine
CASABLANCA

27 2 2004

Domaine de l'invention

La présente invention concerne des procédés pour augmenter la masse osseuse et réduire les fractures pour le traitement de l'ostéoporose et d'autres troubles métaboliques osseux. En particulier, la présente invention concerne de tels procédés de traitement par l'administration d'une dose d'attaque d'un phosphonate agissant sur les os suivie d'un régime de doses d'entretien.

Arrière-plan de l'invention

Le trouble métabolique osseux le plus courant est l'ostéoporose. L'ostéoporose peut être généralement définie comme la réduction de la quantité d'os ou l'atrophie du tissu squelettique en raison d'un déséquilibre du cycle normal de résorption/formation de l'os dans l'unité de remodelage des os. En général, il y a deux types d'ostéoporose : le primaire et le secondaire. L'ostéoporose secondaire est le résultat d'un processus ou d'un agent pathologique identifiable. Par exemple, les stéroïdes glucocorticoïdes sont connus pour induire l'ostéoporose. Se référer, par exemple, à l'American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis, dans "Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis", *Arthritis & Rheumatism*, vol. 44, n° 7, juillet 2001, pages 1496 à 1503 © 2001 ; B.P. Lukert, M.D., F.A.C.P. "Glucocorticoid-Induced Osteoporosis" dans *Primer in the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Quatrième Edition, Chapitre 55, pages 292 à 296, Publication of the American Society for Bone and Mineral Research, Murray J. Favus, M.D. Editor, Dept of Medicine, The University of Chicago Medical Center, Chicago, Illinois. Approximativement 85 % de toutes les formes d'ostéoporose appartiennent à l'ostéoporose primaire. Se référer par exemple à Marjorie M. Luckey, M.D., "Evaluation of Postmenopausal Osteoporosis", *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 4ème Edition, pages 273 à 277, Murray J. Favus, M.D. Editor, Dept of Medicine, The University of Chicago Medical Center, Chicago, Illinois, et "Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy" *JAMA*, 14 février 2001 – vol. 285, n° 6 ; pages 785 à 795. Cette ostéoporose primaire comprend l'ostéoporose postménopausique, l'ostéoporose associée



à l'âge (affectant une majorité d'individus de plus de 70 à 80 ans) et l'ostéoporose idiopathique.

Pour certains individus atteints d'ostéoporose, la perte du tissu osseux est suffisamment importante pour provoquer une défaillance
5 mécanique de la structure osseuse. Des fractures osseuses se produisent souvent, par exemple, dans la hanche et l'épine de femmes souffrant d'ostéoporose postménopausique. Il peut s'ensuivre une cyphose (courbure anormalement élevée de la colonne dorsale). Bien que son étiologie ne soit pas totalement comprise, il y a de nombreux facteurs de risque que l'on
10 croit associés à l'ostéoporose. Ceux-ci comprennent un faible poids corporel, une faible absorption de calcium, une inactivité physique et une déficience en oestrogène.

De nombreuses compositions et de nombreux procédés sont décrits pour le "traitement" de l'ostéoporose. Nombre d'entre eux comprennent
15 l'utilisation de bisphosphonates ou d'autres phosphonates agissant sur les os. Se référer, par exemple, à J.Y. Reginster, et coll., "Randomized Trial of the Effects of Risedronate on Vertebral Fractures in Women with Established Postmenopausal Osteoporosis", *Osteoporosis International*, (2000) 11 ; pages 83 à 91 ; à Steven T. Harris, MD et coll. "Effects of
20 Risedronate Treatment of Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal Osteoporosis, A Randomized controlled Trial" *Journal of the American Medical Association*, 13 octobre 1999, vol. 282, n° 14, pages 1344 à 1352.

L'administration continue et cyclique de bisphosphonates seuls ou
25 en combinaison avec d'autres médicaments, tels qu'une hormone parathyroïdienne, du calcium et de la vitamine D, a été également suggérée comme thérapie contre l'ostéoporose. Se référer, par exemple, à l'American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis, "Recommendations for the Prevention and Treatment of
30 Glucocorticoid-Induced Osteoporosis", *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 44, n° 7, juillet 2001, pages 1496 à 1503 © 2001 ; à J.Y. Reginster et coll., "Randomized Trial of the Effects of Risedronate on Vertebral Fractures in Women with Established Postmenopausal Osteoporosis", *Osteoporosis International*, (2000) 11 : pages 83 à 91 ; à Steven T. Harris, MD et coll.
35 "Effects of Risedronate Treatment of Vertebral and Nonvertebral Fractures



in Women With Postmenopausal Osteoporosis, A Randomized controlled Trial" *Journal of the American Medical Association*, 13 octobre 1999, vol. 282, n° 14, pages 1344 à 1352.

La Demanderesse a découvert, de manière surprenante, que
5 l'administration d'une dose élevée d'un phosphonate agissant sur les os
suivie d'une dose d'entretien plus faible réduisait le taux de reconstitution
osseuse et augmentait la masse osseuse à une vitesse plus élevée, menant à
une réduction plus rapide des fractures. Cela peut être particulièrement utile
chez les patients qui témoignent d'un taux de reconstitution osseuse élevé,
10 tels que les patients cancéreux et transplantés.

Résumé de l'invention

La présente invention vise des procédés permettant d'augmenter la
masse osseuse et/ou de réduire les fractures chez un sujet affligé d'une perte
osseuse. Le procédé comprend les étapes suivantes : (a) administration
15 d'une dose d'attaque d'un bisphosphonate pendant une période de temps
d'environ 7 à environ 180 jours, mieux encore d'environ 14 à environ
60 jours, suivie de (b) l'administration d'une dose d'entretien continue d'un
bisphosphonate. La dose d'attaque comprend un niveau de bisphosphonate
environ 2 à environ 20 fois, de préférence environ 3 à environ 10 fois,
20 mieux encore environ 3 à environ 6 fois, supérieur à la dose d'entretien
correspondante. La dose d'attaque est administrée sur une période de temps
d'environ 7 à environ 180 jours. Pour l'administration orale, la dose
d'attaque est administrée tous les jours ou un jour sur deux, tandis que la
dose d'entretien peut être administrée tous les jours, deux fois par semaine,
25 une fois par semaine, une fois tous les quinze jours, ou mensuellement.

Description de l'invention

Les procédés de la présente invention comprennent l'administration
d'une dose d'attaque d'un phosphonate agissant sur les os et d'une dose
d'entretien d'un phosphonate agissant sur les os. Les composés et les
30 compositions spécifiques à utiliser dans ces procédés doivent, par suite, être
acceptables au plan pharmaceutique.

Le terme "administration", tel qu'il est utilisé dans la présente
demande, désigne un procédé quelconque qui, selon une saine pratique
médicale, délivre les ingrédients actifs utilisés dans la présente invention au
35 sujet traité de manière à être efficace dans la construction de l'os. Les

ingrédients actifs peuvent être administrés par l'un quelconque d'une variété de procédés d'administration connus, par exemple, par voie orale, dermatomuqueuse (par exemple, par voie dermique, sublinguale, intranasale et rectale), par voie parentérale (par exemple, par injection sous-cutanée, injection intramusculaire, injection intra-articulaire, injection intraveineuse), par voie topique (transdermique) et par inhalation. Par suite, les modes spécifiques d'administration comprennent, mais sans limitation, l'administration orale, transdermique, mucosale, sublinguale, intramusculaire, intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée et d'autres voies d'application topiques.

L'expression "dose d'attaque", telle qu'elle est utilisée dans la présente demande, désigne la dose administrée initialement à un patient. La dose est une quantité efficace pour obtenir les résultats souhaités.

L'expression "période d'attaque", telle qu'elle est utilisée dans la présente demande, désigne la période de temps pendant laquelle la dose initiale est administrée à un sujet.


L'expression "dose d'entretien", telle qu'elle est utilisée dans la présente demande, désigne la dose administrée à un sujet après la période d'attaque. La dose est une quantité efficace pour obtenir les résultats souhaités.

L'expression "période d'entretien", telle qu'elle est utilisée dans la présente demande, désigne la période de temps suivant la période d'attaque, pendant laquelle le sujet reçoit l'administration continue d'une dose de bisphosphonate à un niveau de dosage inférieur à la dose d'attaque.

L'expression "quantité sûre et efficace", telle qu'elle est utilisée dans la présente demande, désigne une quantité suffisamment importante pour induire significativement une modification positive des symptômes et/ou de l'état à traiter chez un sujet, mais suffisamment faible pour éviter de graves effets secondaires nuisibles, compatible avec un rapport bénéfice/risque raisonnable. La quantité sûre et efficace variera en fonction de facteurs tels que l'état particulier à traiter, l'âge et la condition physique du patient, la durée du traitement, la nature de la thérapie concurrente, la forme posologique spécifique à utiliser et le régime de dosage utilisé.

Procédé

Le procédé de la présente invention comprend les étapes suivantes :



(a) l'administration d'une dose d'attaque d'un bisphosphonate pendant environ 7 à environ 180 jours ; et

(b) l'administration, après l'étape (a), d'une dose d'entretien continue d'un bisphosphonate ;

5 ladite dose d'attaque étant environ deux (2) à environ vingt (20) fois supérieure à ladite dose d'entretien.

Par suite, la période de la dose d'attaque comprend un régime d'administration séparé pour le bisphosphonate. Le bisphosphonate doit être administré à une fréquence suffisante pendant la période de la dose
10 d'attaque pour obtenir l'effet physiologique chez le sujet à traiter. Par exemple, une unité de dosage orale de bisphosphonate est administrée de préférence tous les jours de la période d'attaque. Il peut être souhaitable d'administrer un type de bisphosphonate certains jours du traitement et un autre type les autres jours du traitement.

15 En outre, un bisphosphonate doit être administré au moins une fois tous les trois mois après la période d'attaque. Cependant, un bisphosphonate peut être administré tous les jours, un jour sur deux, deux fois par semaine, une fois par semaine, une fois par quinzaine, mensuellement ou un mois sur deux. Il peut être souhaitable d'administrer un type de bis-
20 phosphonate certains jours du traitement et un autre type les autres jours du traitement.

La période de temps spécifique et la fréquence de dosage qui sont suffisantes pour obtenir une augmentation nette de la masse squelettique du sujet peuvent dépendre d'une variété de facteurs. Ces facteurs comprennent,
25 par exemple, les ingrédients actifs spécifiques utilisés, la quantité d'ingrédients actifs administrés, le mode d'administration (à savoir orale ou parentérale), l'âge et le sexe du sujet, l'affection spécifique à traiter, les thérapies concomitantes à utiliser, l'état physique général du sujet, l'étendue de la raréfaction osseuse chez l'individu et les habitudes nutritionnelles de
30 l'individu.

Le régime thérapeutique utilisant les procédés de la présente invention est poursuivi de préférence pendant au moins vingt-quatre mois. Bien entendu, un régime thérapeutique peut être poursuivi indéfiniment selon une saine pratique médicale.



Un procédé préféré pour le traitement d'un trouble osseux comprend une étape diagnostique initiale pour déterminer la présence du trouble. Par suite, un procédé préféré de la présente invention comprend les étapes d'exécution d'un diagnostic sur un sujet pour la détection d'un taux
5 de reconstitution osseuse élevé. Un taux de reconstitution osseuse élevé peut être défini lorsque le taux net de reconstitution osseuse est élevé et que la résorption osseuse est supérieure à la formation osseuse. Lorsque l'on obtient un résultat positif dudit diagnostic, l'administration des ingrédients actifs selon les procédés de la présente invention est mise en œuvre. Une
10 mesure de marqueurs biochimiques peut être utilisée pour déterminer le taux de reconstitution osseuse. Le remodelage osseux peut être confirmé par histomorphologie.

Des diagnostics convenant à la détection d'une ostéoporose établie sont également bien connus dans la technique. Ces procédés comprennent la
15 mesure par densigraphie de radiographies du squelette, tomographie informatisée quantitative, absorptiométrie monophotonique et absorptiométrie biphotonique. Des techniques diagnostiques parmi celles utiles dans la présente demande sont décrites par W.A. Peck et coll. dans l'ouvrage Physician's Resource Manual on osteoporosis (1987) publié par
20 la National Osteoporosis Foundation (incorporé par référence à la présente demande).

Le phosphonate agissant sur les os (bisphosphonate, diphosphonate), tel qu'il est utilisé dans la présente demande, englobe l'acide, les sels et leurs dérivés. Comme exemples non limitatifs de
25 bisphosphonates utiles dans la présente demande, on peut citer l'acide 1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)-éthylidène-1,1-bisphosphonique (risédronate) décrit dans le brevet U.S. n° 5 583 122 délivré à Benedict et coll. le 10 décembre 1996, qui est incorporé par référence à la présente demande dans sa totalité ; l'acide 4-amino-1-hydroxybutylidène-1,1-bisphosphonique
30 (acide alendronique) tel que décrit dans le brevet U.S. n° 4 621 077 délivré à Rosini et coll. le 4 novembre 1986 ; le brevet U.S. n° 4 922 007 délivré à Kieczkowski et coll. le 1^{er} mai 1990 ; et le brevet U.S. n° 5 019 651 délivré à Kieczkowski le 28 mai 1991, qui sont tous incorporés par référence à la présente demande dans leur totalité ; l'acide 3-amino-1-
35 hydroxypropylidène-1,1-bisphosphonique (pamidronate) et l'acide (4-



chlorophényl)thiométhane-1,1-diphosphonique (tiludronate) tels que décrits dans le brevet U.S. n° 4 876 248 délivré à Brelriere et coll. le 24 octobre 1989, qui est incorporé par référence à la présente demande dans sa totalité ; l'acide 1,1-dichlorométhylène-1,1-diphosphonique (clodronate),
5 tel que décrit dans le brevet belge n° 672 205 (1966) qui est incorporé par référence à la présente demande dans sa totalité ; l'acide cycloheptylamino-méthylène-1,1-bisphosphonique (cimadronate) tel que décrit dans le brevet U.S. n° 4 970 335 délivré à Isomura et coll. le 13 novembre 1990, qui est incorporé à la présente demande par référence dans sa totalité ; l'acide 1-
10 hydroxy-3-(N-méthyl-N-pentylamino)propylidène-1,1-bisphosphonique (ibandronate), qui est décrit dans le brevet U.S n° 4 927 814 délivré le 22 mai 1990 qui est incorporé par référence à la présente demande dans sa totalité ; et l'acide 1-hydroxy-2-(1H-imidazol-1-yl)éthylidène-1,1-bisphosphonique (zolendronate).

15 Les bisphosphonates préférés sont choisis dans le groupe constitué du risédronate, de l'ibandronate, du pamidronate, de l'alendronate, du cimadronate, du tiludronate, du zolendronate, du clodronate, du piridronate, leurs sels acceptables au plan pharmaceutique et de leurs mélanges.

La quantité de bisphosphonate à administrer dépend de sa force. La
20 force d'un bisphosphonate particulier peut être exprimée par sa "LED" ou "dose la moins efficace", qui est une dose minimale de bisphosphonate exprimée en mg P/kg (milligramme de phosphore dans le composé par kilogramme de poids du sujet) qui est efficace, en soi, pour assurer une inhibition significative de la résorption osseuse. Les LED spécifiques des
25 bisphosphonates varieront en fonction de leur composition chimique et de leur procédé d'administration (à savoir orale ou parentérale). Plus la LED est faible, plus le bisphosphonate est fort et, généralement, il est souhaitable d'administrer le bisphosphonate de force élevée en doses plus faibles et pendant un nombre moins élevé de jours. De manière similaire, le bisphosphonate est d'autant moins fort que la LED est élevée et, généralement,
30 il est souhaitable d'administrer le bisphosphonate de faible force en doses plus élevées et pendant un nombre plus élevé de jours. Les LED pour dosage oral seront plus élevées en fonction de l'absorption systémique du phosphonate. Typiquement, l'absorption par administration orale se situe
35 dans une plage d'environ 1 à environ 10 %. Par suite, les LED orales sont

typiquement environ dix à environ cent fois supérieures aux LED parentérales.

Il existe un certain nombre de modèles qui peuvent être utilisés pour déterminer les LED pour les phosphonates agissant sur les os. Ils sont
5 décrits en détail dans le brevet U.S. n° 4 761 404 délivré à Flora et coll. le 2 août 1988 qui est incorporé par référence à la présente demande dans sa totalité.

Formes posologiques

Le phosphonate agissant sur les os peut être administré dans l'une
10 quelconque d'une variété de compositions acceptables au plan pharmaceutique. Ces compositions peuvent comprendre un ingrédient actif et un véhicule pharmaceutiquement acceptable. Les véhicules pharmaceutiquement acceptables comprennent des diluants de charge solides ou liquides ou des substances d'encapsulation et leurs mélanges, qui
15 conviennent à l'administration à un humain ou à un animal inférieur. Le terme "compatible", tel qu'il est utilisé dans la présente demande, signifie que les composants de la composition pharmaceutique sont à même d'être mêlés aux ingrédients actifs et les uns avec les autres de manière qu'il n'y ait pas d'interaction susceptible de réduire sensiblement l'efficacité
20 pharmaceutique de la composition pharmaceutique dans des situations d'utilisation ordinaires. Les véhicules pharmaceutiquement acceptables doivent, évidemment, être d'une pureté suffisante et d'une toxicité suffisamment faible pour les rendre appropriés pour l'administration au sujet à traiter.

25 Comme exemples des substances qui peuvent servir de véhicules pharmaceutiques, on peut citer les sucres, tels que le lactose, le glucose et le saccharose ; les amidons, tels que l'amidon de maïs et l'amidon de pomme de terre ; la cellulose et ses dérivés, tels que la carboxyméthylcellulose de sodium, l'éthylcellulose, l'acétate de cellulose, le tragacathe en poudre ; le
30 malt ; la gélatine ; le talc ; l'acide stéarique ; le stéarate de magnésium ; les huiles végétales, telles que l'huile d'arachide, l'huile de graines de coton, l'huile de sésame, l'huile d'olive, l'huile de maïs et l'huile de Theobroma ; les polyols, tels que le propylèneglycol, la glycérine, le sorbitol, le mannitol et le polyéthylèneglycol ; l'agar ; l'acide alginique ; l'eau apyrogène ; une
35 solution physiologique isotonique ; des solutions tampons de phosphate ;

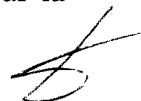


les agents mouillants et les lubrifiants, tels que le laurylsulfate de sodium ; des agents colorants ; des arômes ; et des conservateurs. D'autres additifs et ingrédients actifs pharmaceutiques compatibles peuvent être inclus dans le véhicule pharmaceutiquement acceptable pour utilisation dans les compositions de la présente invention.

Le choix d'un véhicule pharmaceutiquement acceptable à utiliser conjointement avec l'ingrédient actif est déterminé par la manière dont est administré l'ingrédient actif. Si l'ingrédient actif doit être injecté, le véhicule pharmaceutique préféré est l'eau stérile, une solution physiologique ou leurs mélanges. Le pH d'une telle composition parentérale est ajusté de préférence à environ 7,4. Les véhicules pharmaceutiquement acceptables appropriés pour application topique comprennent ceux connus dans la technique pour utilisation dans des crèmes, des gels, des rubans, des patches et des moyens de délivrance topique similaires.

Le véhicule pharmaceutiquement acceptable utilisé conjointement avec les ingrédients actifs est utilisé en concentration suffisante pour offrir une relation pratique entre la taille et le dosage. Les véhicules pharmaceutiquement acceptables peuvent constituer au total environ 0,1 à environ 99,9 % en poids des compositions pharmaceutiques de la présente invention, de préférence environ 5 à environ 80 %, mieux encore environ 10 à environ 50 %.

Un procédé préféré d'administration de bisphosphonates est la voie orale dans une forme posologique unitaire (c'est-à-dire une forme posologique contenant une quantité d'ingrédient actif appropriée pour administration en une dose unique, selon une saine pratique médicale). Les formes posologiques unitaires préférées pour le bisphosphonate comprennent des comprimés, des gélules, des suspensions et des solutions, comprenant une quantité sûre et efficace d'ingrédient actif. Les véhicules pharmaceutiquement acceptables appropriés pour la préparation de formes posologiques unitaires pour administration orale sont bien connus dans la technique. Leur sélection dépendra de considérations secondaires, telles que le goût, le coût, la stabilité de conservation, qui ne sont pas critiques aux fins de la présente invention et peut être assurée par un homme de l'art. De préférence, les formes posologiques unitaires orales de risédronate pour la



dose d'attaque comprennent environ 15 mg à environ 50 mg par jour, mieux encore environ 20 mg à environ 40 mg par jour, bien mieux encore environ 25 mg à environ 35 mg par jour. Les formes posologiques unitaires orales du phosphonate agissant sur les os pour la dose d'entretien contiennent de préférence environ 2,5 à environ 15 mg par jour, mieux encore environ 5 à environ 10 mg. Pour l'alendronate, la dose d'attaque comprend environ 15 à environ 70 mg par jour, mieux encore environ 20 à environ 50 mg par jour, bien mieux encore 25 à environ 40 mg par jour. Des doses équivalentes peuvent être administrées un jour sur deux, deux fois par semaine, une fois par semaine, une fois tous les quinze jours ou mensuellement.

Un autre procédé préféré d'administration de bisphosphonates est l'injection sous-cutanée dans une forme posologique unitaire. Les formes posologiques unitaires préférées pour le bisphosphonate agissant sur les os injectable comprennent des solutions stériles d'eau, de solution physiologique ou de leurs mélanges. Le pH desdites solutions sera ajusté à environ 7,4. De préférence, les formes posologiques unitaires de risédronate pour la dose d'attaque comprennent environ 0,75 à environ 15,0 mg par mois, mieux encore environ 1,5 à environ 10 mg par mois. Les formes posologiques unitaires du phosphonate agissant sur les os pour la dose d'entretien contiennent de préférence environ 0,75 à environ 6 mg par mois, mieux encore, environ 1,5 à environ 3 mg par mois. Des quantités de dosage équivalentes peuvent être administrées une fois tous les quinze jours, une fois par mois, un fois tous les deux mois ou une fois tous les trois mois.

25 Nécessaires

La présente invention offre également des nécessaires pour mettre en œuvre commodément et efficacement les procédés de la présente invention. Ces nécessaires comprennent une ou plusieurs doses unitaires de phosphonate agissant sur les os pour la période d'attaque, une ou plusieurs doses unitaires de phosphonate agissant sur les os pour la période d'entretien et un moyen pour faciliter l'observance des procédés de la présente invention. Ces nécessaires offrent un moyen commode et efficace pour s'assurer que le sujet à traiter prend l'ingrédient actif approprié selon le dosage correct et de la manière correcte. Le moyen d'observance de ces nécessaires comprend un moyen quelconque qui facilite l'administration



des ingrédients actifs selon un procédé de la présente invention. Un tel moyen d'observance comprend des instructions, un conditionnement et un moyen de distribution et leurs combinaisons. Des exemples de moyens de conditionnement et de distribution sont bien connus dans la technique, notamment ceux décrits dans le brevet U.S. n° 4 761 406 délivré à Flora et coll. le 2 août 1988 et le brevet U.S. n° 4 812 311 délivré à Uchtman le 14 mars 1989, tous deux incorporés par référence à la présente demande.

Les exemples non limitatifs suivants illustrent les compositions, le procédé et les utilisations de la présente invention.

10 Exemple 1

Une patiente pesant approximativement 60 kg et chez qui on a diagnostiqué une ostéoporose postménopausique est traitée par un procédé de la présente invention. Spécifiquement, pendant trente jours, la patiente reçoit 30 mg par jour de risédronate par voie orale. Immédiatement après, la patiente reçoit 35 mg par semaine de risédronate par voie orale pendant deux ans. Une biopsie de l'os de la crête iliaque est effectuée après deux ans et révèle une augmentation de l'épaisseur moyenne de la paroi des unités de remodelage en comparaison de sa biopsie de base.

Exemple 2

20 Un patient pesant approximativement 70 kg et chez qui on a diagnostiqué un cancer de la prostate et un taux de reconstitution osseuse élevé est traité par un procédé de la présente invention. Spécifiquement, tous les jours pendant quatorze jours, le patient prend 35 mg d'alendronate par jour. A la fin de la période, le patient prend ensuite une dose d'entretien de 70 mg par semaine d'alendronate par voie orale pendant un an.

Exemple 3

30 On diagnostique chez une patiente pesant environ 58 kg de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes. Le sujet est alors traité par un procédé de la présente invention. Spécifiquement, le sujet reçoit 30 mg de risédronate par voie orale par jour pendant une période de 30 jours. A ce stade, la dose passe à la dose d'entretien de 35 mg par voie orale une semaine sur deux pendant trois ans.

Exemple 4

35 Un patient pesant approximativement 67 kg reçoit par voie intraveineuse un total de 9 mg divisé en parties égales en doses bi-

hebdomadaires (4,5 mg par semaine les jours 1 et 8) de risédronate. La dose d'entretien de 3 mg est administrée le jour 29 (après la première dose d'attaque) suivie de 3 mg un mois sur deux à partir du jour 29.

- 5 Si des formes de réalisation particulières de l'invention en question ont été décrites, il sera évident pour l'homme de l'art que divers changements et diverses modifications de l'invention en question peuvent être réalisés sans trahir l'esprit et la portée de l'invention. Celle-ci est censée couvrir, dans les revendications ci-annexées, toutes ces modifications qui entrent dans le cadre de l'invention.



REVENDICATIONS

1. Nécessaire pour utilisation dans le traitement d'augmentation de la masse osseuse selon un régime comprenant des doses unitaires de
5 bisphosphonate pendant une période d'attaque et des doses unitaires d'un bisphosphonate pendant une période d'entretien qui suit la période d'attaque.

2. Nécessaire selon la revendication 1, dans lequel le nécessaire
10 comprend également un moyen pour faciliter l'observance.

3. Nécessaire selon la revendication 1 ou 2, dans lequel la période de la dose d'attaque est environ 7 à 180 jours.

15 4. Nécessaire selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le bisphosphonate est choisi dans le groupe constitué du risédronate, de l'acide alendronique, du pamidronate, du tiludronate, du clodronate, du cimadronate, de l'ibandronate, du zolendronate et de leurs sels et esters.

20

5. Nécessaire selon la revendication 1, dans lequel le bisphosphonate est le risédronate ou l'acide alendronique.

25 6. Nécessaire selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel les doses unitaires de bisphosphonate de la période d'attaque sont 2 à 20 fois supérieures aux doses unitaires de bisphosphonate de la période d'entretien.

30 7. Utilisation d'un bisphosphonate pour la fabrication d'un nécessaire pharmaceutique qui est utilisé pour faciliter le traitement d'augmentation de la masse osseuse selon les étapes comprenant :

(a) l'administration d'une dose d'attaque d'un bisphosphonate pendant environ 7 à environ 180 jours ; et



(b) l'administration, après l'étape (a) d'une dose d'entretien continue d'un bisphosphonate, la dose d'attaque étant environ 2 à environ 20 fois supérieure à la dose d'entretien.

5 8. Utilisation selon la revendication 7, dans laquelle le bisphosphonate est choisi dans le groupe comprenant le risédronate, l'acide alendronique, le pamidronate, le tiludronate, le clodronate, le cimadronate, l'ibandronate, le zolendronate et leurs sels et esters.

10 9. Utilisation d'un bisphosphonate pour la fabrication d'un médicament pour le traitement d'augmentation de la masse osseuse comprenant les étapes suivantes :

(a) l'administration d'une dose d'attaque d'un bisphosphonate pendant environ 7 à environ 180 jours ; et

15 (b) l'administration, après l'étape (a), d'une dose d'entretien continue d'un bisphosphonate, la dose d'attaque étant environ 2 à environ 20 fois supérieure à la dose d'entretien.

20 10. Utilisation selon la revendication 9, dans laquelle le niveau de la dose d'attaque est 2 à 20 fois supérieur à celui de la dose d'entretien.

