



## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 31162 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/57; A61K 31/573; A61P 15/00**
- (43) Date de publication : **01.02.2010**
- 
- (21) N° Dépôt : **32138**
- (22) Date de Dépôt : **04.08.2009**
- (30) Données de Priorité : **01.03.2007 EP 07004202.3**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2008/001451 23.02.2008**
- (71) Demandeur(s) : **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, MULLERSTRASSE 170-178 13353 BERLIN (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **SEITZ, Christian ; WASSERFALL, Annemarie ; ZIMMERMANN, Holger**
- (74) Mandataire : **CABINET PATENTMARK**

---

(54) Titre : **PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE POUR SOULAGER L'ENDOMÉTRIOSE**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE CONÇUE POUR TRAITER UNE ENDOMÉTRIOSE SANS RÉDUIRE LA DENSITÉ OSSEUSE. CETTE COMPOSITION CONTIENT UN GESTAGÈNE ANTI-ANDROGÈNE, DE PRÉFÉRENCE 17A-CYANOMÉTHYL-17- $\beta$ -HYDROXYESTRA-4,9-DIÈN-3ONE (DIENOGEST), ACÉTATE DE CYPROTÉRONNE OU ACÉTATE DE CHLORMADINONE, DANS UNE DOSE JOURNALIÈRE QUI EST AU MAXIMUM DEUX FOIS SUPÉRIEURE À LA DOSE D'INHIBITION D'OVULATION, AVEC UN OU PLUSIEURS ADJUVANTS/SUPPORTS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES. LA COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SELON CETTE INVENTION PERMET DE TRAITER UNE ENDOMÉTRIOSE SANS INFLUENCER NÉGATIVEMENT LE MÉTABOLISME OSSEUX, NI LA DENSITÉ OSSEUSE, ET PERMET EN MÊME TEMPS DE MAINTENIR À UN NIVEAU ACCEPTABLE LES EFFETS SECONDAIRES CONNUS (PAR EX. BOUFFÉES DE CHALEUR, ACNÉ, INFLUENCE NÉGATIVE SUR LE PROFIL LIPIDIQUE) ENGENDRÉS PAR LES MÉDICAMENTS CLASSIQUES. LADITE

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE EST PAR CONSÉQUENT ADAPTÉE À UNE APPLICATION À LONG TERME.

## PREPARATION PHARMACEUTIQUE POUR SOULAGER L'ENDOMETRIOSE

La présente invention concerne une composition pharmaceutique conçue pour traiter une endométriose sans réduire la densité osseuse. Cette composition contient un gestagène anti-androgène, de préférence  $17\alpha$ -cyanométhyl- $17\beta$ -hydroxyestra-4,9-diène-3-one (dienogest), acétate de cyprotérone ou acétate de chlormadinone, dans une dose journalière qui est au maximum deux fois supérieure à la dose d'inhibition d'ovulation, avec un ou plusieurs adjuvants/supports pharmaceutiquement acceptables. La composition pharmaceutique selon cette invention permet de traiter une endométriose sans influencer négativement le métabolisme osseux, ni la densité osseuse, et permet en même temps de maintenir à un niveau acceptable les effets secondaires connus (par ex. bouffées de chaleur, acné, influence négative sur le profil lipidique) engendrés par les médicaments classiques. Ladite composition pharmaceutique est par conséquent adaptée à une application à long terme.

01 FEV 2010

PREPARATION PHARMACEUTIQUE POUR SOULAGER L'ENDOMETRIOSE**Domaine technique**

La présente invention concerne une composition pharmaceutique pour affaiblir  
5 l'endométriose sans réduire la densité osseuse, qui comprend un progestogène  
présentant une activité anti-androgénique dans une dose quotidienne qui ne dépasse  
pas deux fois la dose inhibitrice de l'ovulation, conjointement avec un ou plusieurs  
excipients et/ou supports pharmaceutiquement acceptables. L'invention englobe  
10 également un produit monophasique qui n'a aucun effet négatif sur le métabolisme  
osseux. Ce produit est donc approprié pour une utilisation à long terme. Néanmoins,  
l'utilisation de progestogènes présentant une activité anti-androgénique à la dose  
précédente pour fabriquer un produit pharmaceutique destiné à la prophylaxie et/ou  
au traitement de l'endométriose sans effet négatif sur le métabolisme osseux et ainsi  
15 de réduction de densité osseuse permet de maintenir les effets secondaires connus  
des compositions pharmaceutiques classiques, tels que, par exemple, des bouffées de  
chaleur, l'acné, la modification du profil lipidique, dans des limites tolérables.

**Art antérieur**

L'endométriose est un trouble gynécologique chronique apparaissant principalement  
chez 5 à 20 % des femmes en âge d'avoir des enfants. L'endométriose est définie  
20 dans la littérature spécialisée comme l'apparition d'endomètre ou d'un tissu de type  
endomètre à l'extérieur de la cavité de l'utérus. Les symptômes typiques du trouble  
endométriotique sont dysménorrhée, dyspareunie et douleur lors de la défécation.  
Les patientes atteintes d'endométriose se plaignent fréquemment d'une douleur dans  
la région pelvienne. Une douleur abdominale inférieure apparaissant lors de la 2<sup>e</sup>  
25 moitié du cycle, suivie par une période douloureuse et une disparition ultérieure des  
symptômes jusqu'à la moitié du cycle suivant, suggèrent fréquemment un trouble  
endométriotique, mais une douleur permanente n'est pas rare non plus. Toutefois,  
environ 30 à 40 % des patientes atteintes d'endométriose ne présentent aucun  
symptôme. Le trouble n'est ensuite révélé que par hasard grâce à d'autres mesures de  
30 diagnostic. Dans environ 50 à 60 % des cas, le diagnostic « souffrant  
d'endométriose » est révélé par un diagnostic fortuit à l'occasion de la recherche  
d'une cause de stérilité.

On sait d'après la littérature spécialisée et des brevets traiter médicalement une  
endométriose avec du danazole, un dérivé de 17 $\alpha$ -éthynyltestostérone, des agonistes  
35 de GnRH, des combinaisons progestogène/œstrogène ou des produits uniquement à  
base de progestogène.

Le document US 6 569 845 divulgue le traitement de troubles angiogéniques avec du  
dienogest à une dose quotidienne de 0,5 à 10 mg. Des compositions pharmaceutiques

correspondantes fournies à titre d'exemple, qui pourraient également être grandement utilisées pour le traitement de l'endométriose, ont une teneur en dienogest de 400 mg à 2 g.

- 5 Moore, C. *et al.*, The treatment of endometriosis, *Drugs of Today* 1999, 35 (Suppl C): 41-52 ont étudié l'efficacité du dienogest dans le traitement de l'endométriose dans des études cliniques en comparaison au régime de traitement à base de danazole ou d'agonistes de GnRH. 2 mg de dienogest ont été administrés chaque jour pendant 24 semaines à des personnes affectées par une endométriose. Le résultat du traitement est comparable au résultat d'un traitement avec du danazole ou des
- 10 agonistes de GnRH. Jusqu'à 90 % des personnes affectées ont rapporté un saignement irrégulier, mais aucune n'a rapporté de saignement intolérable. L'efficacité du traitement type avec du danazole est limitée par des effets androgéniques significatifs, tandis que les agonistes de GnRH sont mis en relation avec des « symptômes ménopausaux ».
- 15 Schweppe, K.-W, Stellenwert der Gestagene, *Zentralbl Gynakol* 2003, 125 : 276 à 280 déclare que de faibles taux d'œstrogène doivent se trouver lors d'un traitement oral continu aux progestogènes (par exemple avec de l'acétate de
- 20 médroxyprogestérone, dienogest, dydrogestérone, lynestrérol à une dose quotidienne de 5 mg à 20 mg, désignée par une dose faible et classée comme un principe efficace pour traiter les symptômes liés à une endométriose). Pertes vaginales légères et saignement irrégulier en sont les résultats fréquents. Cela oblige à augmenter la dose et/ou à ajouter de l'œstrogène. Les taux de récurrence à long terme dépassent 50 %.
- 25 Une fiche de données de sécurité de 2005 sur un produit acétate de médroxyprogestérone indique que des produits uniquement à base de progestogène peuvent exercer un effet préjudiciable sur la densité osseuse, spécialement lors d'un traitement à long terme. Au contraire, certains progestogènes combinés à des œstrogènes exercent une influence positive sur le métabolisme osseux.
- 30 Une fiche de données de sécurité supplémentaire, NDA 21-584, FDA 22.03.2005, sur depo-subQ, provera 104<sup>TM</sup> (acétate de médroxyprogestérone i.m. - 104 mg/0,65 mL) indique que des femmes utilisant ce produit souffrent d'une perte de densité minérale osseuse qui augmente avec la durée d'utilisation du produit et n'est plus complètement réversible.
- 35 Knauth, R et Habenicht U.F., Levonorgestrel has beneficial effects, *Exp Clin Endocrinol diabetes* 106 (1998) Suppl 1 : 37 ont montré en 1998 à cet égard que l'effet androgénique partiel d'un progestogène (lévonorgestrel) et non l'activité progestative est décisif pour cette influence positive sur le métabolisme osseux. De plus, Kuhl, H., *Klimakterium, Postmenopause und Hormonsubstitution*, 3<sup>e</sup> édition, Brême, UNI-MED, 2006, 117 souligne que certains progestogènes sont efficaces via

leur effet androgénique partiel. Kuhl déclare en outre que les androgènes amplifient considérablement l'effet positif des œstrogènes sur la densité osseuse.

#### **Description de l'invention**

5 L'objectif de l'invention est de proposer une composition pharmaceutique ayant une teneur stéroïdienne qui est aussi faible que possible pour affaiblir l'endométriose, le but étant que la composition n'exerce pas dans le même temps une influence négative sur la densité osseuse/le métabolisme osseux.

10 On a à présent trouvé qu'il est possible de parvenir à un soulagement de l'endométriose sans réduire la densité osseuse à l'aide d'une composition pharmaceutique ayant une faible posologie hormonale, spécifiquement un progestogène présentant une activité anti-androgénique dont la dose quotidienne ne dépasse pas deux fois la dose inhibitrice de l'ovulation, et un ou plusieurs excipients/supports pharmaceutiquement acceptables.

15 Dans le même temps, la composition pharmaceutique et son utilisation ou le produit monophasique correspondant, outre le fait de soulager l'endométriose, ne réalisent de manière étonnante aucune influence négative sur le métabolisme osseux, si bien qu'aucune diminution/réduction de densité osseuse n'est à redouter.

20 Néanmoins, la composition pharmaceutique et son utilisation ou le produit monophasique correspondant maintient de façon étonnante les effets secondaires connus des médicaments classiques pour le traitement de l'endométriose, par exemple les bouffées de chaleur, la modification du profil lipidique, dans des limites tolérables.

25 Les progestogènes présentant une activité anti-androgénique qui sont utilisés selon l'invention sont le dienogest, l'acétate de cyprotérone ou l'acétate de chlormadinone. La dose quotidienne de dienogest ne dépassant pas deux fois la dose inhibitrice de l'ovulation ne dépasse pas 2 mg. L'acétate de cyprotérone ou l'acétate de chlormadinone sont également employés selon l'invention à une posologie quotidienne n'excédant pas deux fois la dose inhibitrice de l'ovulation. La dose inhibitrice de l'ovulation du dienogest et de l'acétate de cyprotérone est de 1 mg, et  
30 celle de l'acétate de chlormadinone est de 1,7 mg.

La dose quotidienne des progestogènes peut être d'une fois mais pas plus de deux fois la dose inhibitrice de l'ovulation ou deux fois la même dose ne dépassant pas la moitié de la dose inhibitrice de l'ovulation.

35 L'objectif est également atteint selon l'invention par une composition pharmaceutique comprenant des unités de doses quotidiennes qui sont emballées séparément et peuvent être enlevées individuellement et qui sont introduites dans une unité d'emballage pendant une période de 28 ou 30 jours consécutifs, où les unités de

doses quotidiennes comprennent pas plus de 2 mg de dienogest ou d'une quantité équivalente d'acétate de cyprotérone ou d'acétate de chlormadinone conjointement avec un ou plusieurs excipients/supports pharmaceutiquement acceptables.

5 Les unités d'emballage sont de préférence deux emballages coques comportant chacun 14 ou 15 unités de doses quotidiennes.

On a trouvé que la composition pharmaceutique, qui est appropriée pour la prophylaxie et/ou le traitement de l'endométriose, n'exerce de façon étonnante aucun effet négatif sur le métabolisme osseux et la densité osseuse, ainsi que le profil lipidique. La composition pharmaceutique est donc appropriée de façon étonnante  
10 pour une administration à long terme, spécialement pour une administration continue des formes posologiques pendant une période d'au moins 169 jours ou 25 semaines jusqu'à plusieurs années, de préférence plus de 2 ans.

L'objectif est également atteint selon l'invention par un matériel qui comprend au moins 28, de préférence 30, unités de doses quotidiennes ne dépassant pas deux fois  
15 la dose inhibitrice de l'ovulation d'un progestogène présentant un effet anti-androgénique partiel, de préférence dienogest, acétate de cyprotérone ou acétate de chlormadinone, conjointement avec un ou plusieurs excipients/supports pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention concerne en outre l'utilisation de progestogènes présentant une  
20 activité anti-androgénique à une dose quotidienne qui ne dépasse pas deux fois la dose inhibitrice de l'ovulation pour la fabrication d'un produit pharmaceutique destiné à la prophylaxie et/ou au traitement de l'endométriose, où l'on a trouvé de façon étonnante qu'aucune influence négative sur le métabolisme osseux, et ainsi aucune diminution de densité osseuse, n'est à redouter. Dans le même temps, les  
25 effets secondaires connus des médicaments classiques pour le traitement de l'endométriose, par exemple les bouffées de chaleur, la modification du profil lipidique, sont maintenus dans des limites tolérables.

Des modes de réalisation supplémentaires de l'invention ressortent des particularités des revendications dépendantes 9, 10, 11 ou 12.

30 Le produit pharmaceutique peut se présenter sous la forme de comprimés, capsules, comprimés pelliculés, cachets, systèmes thérapeutiques transdermiques, ampoules, suppositoires, gels, pommades, implants, anneaux vaginaux ou une pulvérisation nasale. A cet égard, la dose quotidienne de progestogène délivrée par des formes non  
35 orales du produit pharmaceutique, telles que système thérapeutique transdermique, ampoule, suppositoire, gel, pommade, implant, anneau vaginal ou pulvérisation nasale, est équivalente à l'unité de dose quotidienne ne dépassant pas deux fois la dose inhibitrice de l'ovulation pour les formes orales.

L'invention concerne en outre un produit monophasique destiné à soulager

l'endométriose qui inclut au moins 28 unités posologiques, de préférence 30 unités posologiques, le cas échéant 2 emballages coques de 14 ou 15 unités posologiques, comprenant chacune un progestogène présentant une activité anti-androgénique qui ne dépasse pas deux fois la dose inhibitrice de l'ovulation, choisi parmi le dienogest,

- 5 l'acétate de cyprotérone ou l'acétate de chlormadinone.
- L'invention concerne en outre un produit monophasique destiné à soulager l'endométriose et sans influence négative sur le métabolisme osseux et ainsi une réduction de densité osseuse qui inclut les unités posologiques précédentes,
- 10 pas plus de deux fois la dose inhibitrice de l'ovulation, choisi parmi le dienogest, l'acétate de cyprotérone ou l'acétate de chlormadinone, où les unités posologiques sont administrées en continu pendant au moins 169 à plus de 730 jours.

Le produit monophasique est approprié pour la prophylaxie et/ou le traitement de l'endométriose, et affaiblit l'endométriose, mais n'a pas d'influence négative sur le

15 métabolisme osseux/la densité osseuse et maintient aussi les effets secondaires connus liés à un traitement de l'endométriose (densité osseuse réduite, bouffées de chaleur, profil lipidique modifié) dans des limites tolérables. Il est donc approprié pour un traitement à long terme.

#### Exemples de modes de réalisation

##### 20 Exemple 1

On produit des comprimés de la composition suivante :

Dienogest, micronisé	2 000 mg
min. 99 % $\leq 20 \mu\text{m}$ , 100% $< 30 \mu\text{m}$	
Monohydrate de lactose	62 800 mg
Cellulose microcristalline	18 000 mg
Amidon de pomme de terre	36 000 mg
Povidone K 25	8 100 mg
Stéarate de magnésium	1 350 mg
Talc	4 050 mg
Crospovidone	2 700 mg

Le dienogest est employé micronisé avec une taille moyenne de particule de  $20 \mu\text{m}$  et est mélangé avec le monohydrate de lactose, la cellulose microcristalline et

25 l'amidon de pomme de terre. On pulvérise la povidone K 25 pendant la granulation. Après séchage et ajout de talc, la crospovidone et le stéarate de magnésium, on comprime le mélange de substances en comprimés de 7 mm de diamètre et de 135 mg de masse.

##### Exemple 2



Dans une étude clinique, on traite 252 femmes atteintes d'endométriose diagnostiquée par laparoscopie sur une période de 6 mois soit avec l'agoniste de GnRH acétate de leuproréline (LA) à 3,75 mg s.c. toutes les 4 semaines, soit avec 2 mg/jour du progestogène dienogest (DNG) par voie orale. On regroupe au hasard 5 128 patientes dans le groupe LH et 124 patientes dans le groupe DNG. On a examiné l'efficacité du traitement respectif entre autres au moyen d'une échelle de douleur (échelle analogue visuelle, VAS) à compléter par la patiente. A l'issue du traitement, les deux groupes de comparaison présentaient une réduction similaire de la douleur par rapport au début de l'étude (-47,5 mm pour DNG ; -46,0 mm pour LA). Une 10 analyse statistique montra une non-supériorité du DNG vis-à-vis du LA.

De plus, on a enregistré les effets secondaires communs des méthodes de thérapie hormonale pour l'endométriose :

Des modifications dans le saignement menstruel se produisirent dans les deux groupes de traitement, fréquemment sous la forme d'une absence de période ou sous 15 la forme d'un saignement légèrement irrégulier – mais cela n'a conduit à un arrêt du traitement que chez quelques patientes.

Des bouffées de chaleur, symptôme typique d'une carence en œstrogène, apparurent de manière sensiblement moins fréquente dans le groupe DNG (0,89 jour avec des bouffées de chaleur/semaine) que dans le groupe LH (4,23 jours/semaine). De plus, 20 les symptômes dans le groupe DNG déclinaient au cours du traitement de six mois, tandis qu'ils augmentaient avec LA.

On a examiné l'influence des deux traitements sur le métabolisme osseux dans un sous-groupe de patientes. A l'issue du traitement de 6 mois, on a trouvé une différence statistiquement significative en faveur du DNG : avec le DNG, la densité 25 osseuse était pratiquement inchangée par comparaison avec le début de l'étude (+0,25 %), tandis qu'une chute distincte (-4,0 %) s'était produite dans le groupe de comparaison. Ces résultats ont été confirmés par des paramètres de laboratoire pour déterminer le métabolisme osseux, qui indiquaient une résorption osseuse accrue pendant un traitement avec LA.

30 Les taux d'œstrogènes étaient sensiblement inchangés pendant un traitement avec DNG (moyenne avant traitement : 256,3 pmol/L; fin de l'étude : 249,9 pmol/L), tandis qu'on observait une chute distincte avec LA (avant traitement : 299,0 pmol/L ; fin de l'étude : 68,5 pmol/L). Les autres études de laboratoire concernant l'innocuité ne révélèrent aucun changement significatif dans l'un ou l'autre des groupes de 35 traitement.

Globalement, les deux traitements étaient équivalents en termes d'efficacité, tandis que le DNG affichait des avantages distincts en termes des effets secondaires liés à la carence en œstrogène, tels que bouffées de chaleur et densité osseuse réduite.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique comprenant un progestogène présentant une activité anti-androgénique dans une dose quotidienne qui ne dépasse pas deux fois la dose inhibitrice de l'ovulation, conjointement avec un ou plusieurs excipients/supports pharmaceutiquement acceptables, caractérisée en ce qu'aucune influence négative sur le métabolisme osseux et ainsi de réduction de densité osseuse n'a lieu pendant le traitement de l'endométriose.  
5
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composant progestogène est la  $17\alpha$ -cyanométhyl-17- $\beta$ -hydroxyestra-4,9-dièn-3-one (dienogest), l'acétate de cyprotérone ou l'acétate de chlormadinone.  
10
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 2, caractérisée en ce que la dose quotidienne est de 2 mg de dienogest ou une quantité équivalente d'acétate de cyprotérone ou d'acétate de chlormadinone.
4. Composition pharmaceutique selon la revendication 3, comprenant des unités de doses quotidiennes qui sont emballées séparément et peuvent être enlevées individuellement et qui sont introduites dans une unité d'emballage pendant une période d'au moins 28, de préférence 30 jours consécutifs, où les unités de doses quotidiennes comprennent 2 mg de dienogest ou une quantité équivalente d'acétate de cyprotérone ou d'acétate de chlormadinone conjointement avec un ou plusieurs excipients/supports pharmaceutiquement acceptables.  
15  
20
5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, avec une administration continue de la forme posologique pendant une période d'au moins 169 jours ou 25 semaines jusqu'à plusieurs années, de préférence plus de 2 ans, caractérisée en ce qu'aucune influence négative sur le métabolisme osseux et ainsi sur une réduction de densité osseuse n'a lieu pendant la prophylaxie et/ou le traitement de l'endométriose.  
25
6. Kit comprenant au moins 28 unités de doses quotidiennes d'une composition pharmaceutique selon la revendication 1, 2 ou 3.
7. Kit selon la revendication 6, comprenant 30 unités de doses quotidiennes d'une composition pharmaceutique.  
30
8. Utilisation de progestogènes présentant une activité anti-androgénique, choisis dans le groupe de la  $17\alpha$ -cyanométhyl-17- $\beta$ -hydroxyestra-4,9-dièn-3-one (dienogest), de l'acétate de cyprotérone ou de l'acétate de chlormadinone dans une dose quotidienne qui ne dépasse pas deux fois la dose inhibitrice de  
35

- l'ovulation, pour fabriquer un produit pharmaceutique destiné à la prophylaxie et/ou au traitement de l'endométriose sans influence négative sur le métabolisme osseux et ainsi sur une réduction de densité osseuse.
- 5 9. Utilisation de progestogènes selon la revendication 8, caractérisée en ce que la dose quotidienne est de 2 mg de dienogest ou une quantité équivalente d'acétate de cyprotérone ou d'acétate de chlormadinone.
- 10 10. Utilisation de progestogènes selon la revendication 8 ou 9, pour fabriquer un produit pharmaceutique avec une administration continue pendant une période d'au moins 169 jours ou 25 semaines jusqu'à plusieurs années, de préférence plus de 2 ans, pour la prophylaxie et/ou le traitement de l'endométriose sans influence négative sur le métabolisme osseux et ainsi sur une réduction de densité osseuse.
- 15 11. Utilisation selon la revendication 8, 9 ou 10, comprenant des unités de doses quotidiennes qui sont emballées séparément et peuvent être enlevées individuellement et qui sont introduites dans une unité d'emballage pendant une période d'au moins 28, de préférence 30 jours consécutifs, où les unités de doses quotidiennes comprennent 2 mg de dienogest ou une quantité équivalente d'acétate de cyprotérone ou d'acétate de chlormadinone conjointement avec un ou plusieurs excipients/supports pharmaceutiquement acceptables.
- 20 12. Utilisation de progestogènes selon la revendication 8, 9, 10 ou 11, caractérisée en ce que le produit pharmaceutique se présente sous la forme de comprimés, capsules, comprimés pelliculés, cachets, systèmes thérapeutiques transdermiques, ampoules, suppositoires, gels, pommades, implants, anneaux vaginaux ou pulvérisation nasale.
- 25

*C. A.*