

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
—  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
—  
PARIS  
—

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

**2 558 060**

②1 N° d'enregistrement national :

**85 00255**

⑤1 Int Cl<sup>4</sup> : A 61 K 31/66, 9/46.

①2

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 9 janvier 1985.

③0 Priorité : IT, 12 janvier 1984, n° 19122 A/84.

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 29 du 19 juillet 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *ISTITUTO GENTILI S. p. A., Société de  
droit italien. — IT.*

⑦2 Inventeur(s) : Sergio Rosini.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Malémont.

⑤4 Nouvelles formes pharmaceutiques contenant des diphosphonates.

⑤7 L'invention a pour objet une nouvelle composition phar-  
maceutique pour l'administration de diphosphonates, utile dans  
le traitement des états défectueux du métabolisme phosphore-  
calcium.

Elle se caractérise en ce qu'elle se présente sous la forme  
de sachets ou de comprimés, à dose unique, contenant des  
diphosphonates dans des excipients permettant d'obtenir des  
solutions effervescentes.

**FR 2 558 060 - A1**

Nouvelles formes pharmaceutiques contenant des diphosphonates.

La présente invention concerne de nouvelles formes pharmaceutiques pour l'administration de diphosphonates.

5 Les diphosphonates sont une catégorie de composés récemment introduits dans la pratique thérapeutique pour traiter et corriger les états défectueux du métabolisme phosphore-calcium.

10 Divers documents ont été publiés sur l'activité des diphosphonates (étidronate de sodium, diphosphonates de dichlorométhylène, diphosphonates d'amino-hydroxy-propane, butane, pentane, hexane et similaires) pour inhiber la résorption osseuse qui est accentuée de façon anormale dans de nombreuses maladies osseuses telles que la maladie osseuse de Paget, les tumeurs osseuses, la métastase osseuse provoquée par des tumeurs, ainsi que dans l'ostéoporose ou dans l'hyperparathyroïdisme, etc.

15 Récemment, on a utilisé certains diphosphonates pour le traitement de l'ostéolyse métastatique.

Cette nouvelle possibilité d'application est le résultat d'études spécifiques concernant l'action des diphosphonates sur la résorption osseuse lors de l'ostéolyse tumorale ; ces études ont débuté en 1977 et ont été ensuite appliquées à des animaux (juin 1979) et finalement aux hommes.

20 L'utilisation des diphosphonates comme inhibiteurs de la résorption osseuse présente cependant des inconvénients certains, essentiellement en rapport avec l'absorption, que l'on peut résumer comme suit :

- a) faible degré d'absorption par administration par voie orale ;
- b) absorption non constante, variant dans le temps et d'un malade à un autre.

25 Ces difficultés d'absorption impliquent donc, pour l'administration par voie orale, l'utilisation de doses élevées, d'où difficulté pour la préparation de gélules, de comprimés, etc. contenant des quantités très élevées de principe actif et très forte gêne pour les malades soumis à une administration continue de gélules et de comprimés provoquant des gastralgies perturbatrices.

30 On a maintenant trouvé de façon surprenante et c'est là l'objet de la présente invention, que les diphosphonates administrés sous forme de compositions effervescentes, font preuve d'une activité supérieure à celle  
35 obtenue avec des concentrations égales du produit sous la forme de comprimés.

Il en est probablement ainsi par suite de l'absorption gastro-intestinale accrue grâce à l'emploi d'un produit effervescent comme on peut le penser en raison de la présence dans l'urine des patients de concentrations de phosphate supérieures à celles trouvées après l'administration de diphosphonate sous forme de comprimés.

Il est par conséquent évident que l'on peut réduire les doses et la fréquence d'administration si l'on utilise des compositions effervescentes, et on dispose ainsi d'un traitement plus aisé et bien toléré par les patients.

Les concentrations en diphosphonates peuvent être différentes selon l'usage envisagé et selon le degré d'activité intrinsèque des différents diphosphonates et ces concentrations sont situées dans la plage de 5 à 3000 mg par sachet à dose unique et par comprimé effervescent à dose unique.

Les exemples suivants servent à illustrer les compositions selon l'invention sans aucunement en limiter la portée :

Exemple 1

Comprimés effervescents

20	Acides alkylidène-diphosphoniques	mg 1000
	Acide citrique anhydre	mg 500
	Carbonate de sodium anhydre	mg 375
	Bicarbonate de sodium (granulé)	mg 525
	Arôme naturel d'orange	mg 5
25	Benzoate de sodium	mg 95
	Total	mg 2500

Exemple 2Granulés effervescents

	Acide alkylidène diphosphonique	mg 1000
	Carbonate de sodium anhydre	mg 150
5	Bicarbonate de sodium	mg 280
	Saccharose	mg 3888
	Saccharinate de sodium	mg 20
	Acide citrique anhydre	mg 700
	Arôme d'orange anhydre	mg 460
10	Arôme naturel d'orange	mg 2
	Total	<hr/> mg 6500

Exemple 315 Sachet à dose unique

	Acide alkylidène diphosphonique	mg 200
	Carbonate de sodium	mg 30
	Bicarbonate de sodium	mg 55
	Saccharinate de sodium	mg 5
20	Acide citrique anhydre	mg 140
	Jus de citron anhydre	mg 90
	Saccharose	mg 229
	Arôme naturel de citron	mg 1
25	Total	<hr/> mg 750

REVENDICATIONS

5 1. Composition pharmaceutique pour administration par voie orale et pour le traitement des maladies osseuses, telles que l'ostéolyse tumorale et les états d'hyperparathyroïdisme, renfermant des diphosphonates, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme de sachets ou de comprimés, à dose unique, contenant des diphosphonates dans des excipients permettant d'obtenir des solutions effervescentes.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient de 5 à 3000 mg de principe actif.