



N° 890.369

Classif. Internat.: A61K

Mis en lecture le:

16-03-1982

Le Ministre des Affaires Économiques,

*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 15 septembre 1981 à 15 h. 00**au Service de la Propriété industrielle;*

## ARRÊTE :

**Article 1.** — Il est délivré à la SA dite : SANDOZ S.A.  
Lichtstrasse, 35, CH-4002 Bâle (Suisse)

résidant domicile chez Sandoz S.A., chaussée de Haecht, 226  
1030 Bruxelles,

un brevet d'invention pour Nouveaux médicaments à base d'inhibiteurs  
de la sécrétion de la prolactine pour le traitement de  
l'hypertension,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet  
déposée en Grande-Bretagne le 18 septembre 1980, n° 8030274.

**Article 2.** — Ce brevet est délivré sans examen préalable, à ses risques et  
périls, sans garantie sur la réalité, le caractère ou le mérite de l'invention, sur  
la sincérité de la description, et sans préjudice du droit de tiers.

À présent arrêté, deux exemplaires d'un des doubles de la description de l'invention  
sont déposés et éventuellement dessinés, au Service de la Propriété industrielle et déposés à l'appui  
de la demande de brevet.

Bruxelles, le 17 mars 1982 19 82  
PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE

BAD ORIGINAL

8030228

# MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé a l'appui d'une demande  
de

# BREVET D'INVENTION

formée par

SANDOZ S.A.

pour

Nouveaux médicaments à base d'inhibiteurs de la  
sécrétion de la prolactine pour le traitement  
de l'artériosclérose

Invention de: Brian Peter Richardson

Revendication de la priorité de la demande de  
brevet déposée en Grande-Bretagne le 1<sup>er</sup> septembre  
1980 sous le n° 8030228 au nom de SANDOZ S.A.

Case: 100-5469



AK

1

La présente invention a pour objet l'application en thérapeutique d'inhibiteurs de la sécrétion de la prolactine pour la prophylaxie des maladies artérielles, en particulier des maladies artérielles caracté-  
5 risées par l'inflammation, la dégénérescence et/ou la prolifération des tissus artériels.

Différentes propositions ont été faites pour le traitement des maladies artérielles du type sus-indiqué. Il s'est avéré d'une manière générale que de telles  
10 maladies ne pouvaient être enrayerées par une thérapie à base de médicaments. La recherche de nouvelles méthodes pour le traitement direct de ces maladies et pour la prévention d'une dégradation plus avancée des tissus artériels, reste un objectif essentiel.

En poursuivant ses recherches, la demanderesse a maintenant trouvé que la progression des maladies artérielles inflammatoires dégénératives et prolifères, par exemple la polyartérite noueuse et l'arté-  
15 riosclérose, peut être prévenue par l'administration de composés ayant une action inhibitrice sur la sécrétion de la prolactine.  
20

Bien que ces composés aient des structures chimiques différentes, ils forment une classe active reconnue  
reconnue du point de vue pharmaceutique, se distinguant  
25 par leur activité inhibitrice sur la sécrétion de la prolactine, comme cela a pu être mis en évidence par des méthodes connues, par exemple par des essais effectués sur les animaux tels que celui décrit dans Arch. Exp. Path. Pharm. 247, 367 (1967) dans lequel on observe  
30 une inhibition de l'implantation des ovules d'une durée d'au moins 24 heures chez des rates, après administration de doses appropriées de la substance à essayer, le 5ème jour après l'insémination.

Par l'expression "un composé exerçant une  
35 action inhibitrice sur la sécrétion de la prolactine" utilisée dans la présente description, on entend un



composé présentant une  $DE_{50}$  n'excédant pas 5  $\mu$ g/kg, de préférence 3 mg/kg dans l'essai d'implantation d'ovules cité ci-dessus; ceci représente un niveau minimal d'activité pour lequel on admet qu'un composé possède  
5 une action inhibitrice sur la sécrétion de la prolactine d'un degré significatif du point de vue pharmacologique.

Comme représentants caractéristiques de cette classe d'inhibiteurs de la sécrétion de la prolactine, on peut citer par exemple l'apomorphine, le 2-amino-  
10 indane, la dopamine et les composés analogues, les 2-amino-tétralines, les benz(c,d)indoles, les pyrroloéthylamines et les pipérazines ainsi que l'ergoline et les dérivés de l'ergolène.

On connaît déjà différents composés inhibiteurs de la sécrétion de la prolactine qui possèdent également  
15 une activité cardio-vasculaire remarquable, par exemple anti-hypertensive et vaso-dilatatrice, et leur utilisation pour le traitement de troubles associés aux maladies artérielles, en particulier à l'augmentation de la pression  
20 sanguine, est connue. Ainsi, la bromocryptine qui est un inhibiteur classique de la sécrétion de la prolactine est un agent hypotenseur connu (Lewis et coll., Lancet 17, 1977 II, n° 8037,562). L'utilisation de composés exerçant une action inhibitrice sur la sécrétion de la  
25 prolactine, pour le traitement de malades souffrant d'artériosclérose ou présentant des symptômes artério-sclérotiques, a largement été décrite dans la littérature. Pour reprendre l'exemple de la bromocryptine, on sait que ce composé peut être utilisé pour le traitement des  
30 attaques cardiaques congestives, comme il ressort des études effectuées sur des patients souffrant d'hypertension et d'insuffisance cardiaque d'ordre artério-sclérotique (demande de brevet d'Afrique du Sud n° 78/7175), et son utilisation pour le traitement de malades présentant  
35 par exemple une artériosclérose cérébrale a été décrite

dans "J. Am. Ger. Soc.", Vol. XXVI, n° 2 (Février 1978).  
Il est entendu que les références citées sont données  
uniquement à titre d'exemple de la très vaste littéra-  
ture publiée dans ce domaine.

5                   Cependant, jusqu'à présent la littérature  
n'a jamais mentionné qu'un composé exerçant une action  
inhibitrice sur la sécrétion de la prolactine puisse  
être utilisée pour prévenir le développement progressif  
(c'est-à-dire comme étant efficace pour la prophylaxie)  
10 de l'artériosclérose per se. La demanderesse a mainte-  
nant trouvé d'une façon surprenante que les composés  
exerçant une action inhibitrice sur la sécrétion de la  
prolactine, en particulier ceux décrits spécifiquement  
ci-après, agissent directement pour prévenir la dégénéres-  
15 cence progressive et la nécrose du tissu artériel, caracté-  
ristiques des maladies artérielles inflammatoires,  
prolifères et dégénératives, et peuvent donc être utilisés  
pour la prophylaxie de ces maladies, en particulier de  
l'artériosclérose et de la polyartérite noueuse, comme  
20 cela a été mis en évidence par les essais décrits ci-  
dessous. L'invention concerne donc l'application de ces  
composés inhibiteurs pour la prophylaxie, en particulier  
la prophylaxie à long terme, des maladies artérielles,  
plutôt que pour le traitement symptomatique ou le soulage-  
25 ment des troubles associés.

L'invention concerne également un médicament  
pour la prophylaxie des maladies artérielles inflammatoires,  
prolifères et dégénératives contenant, à titre de  
principe actif, une quantité efficace d'un composé  
30 exerçant une action inhibitrice sur la sécrétion de la  
prolactine.

Les maladies particulières pouvant être  
traitées par les nouveaux médicaments sont la polyartérite  
noueuse et l'artériosclérose. Les types d'artérioscléroses  
pouvant être traités préventivement comprennent l'arté-  
riosclérose diffuse et noueuse décroissante ainsi que



*lix*

l'artériosclérose cérébrale et coronaire.

Les nouveaux médicaments peuvent également être utilisés pour prévenir la détérioration progressive des artères par inflammation, dégénérescence ou prolifération.

Une telle détérioration progressive comprend par exemple le développement de lésions vasculaires tel que la prolifération des muscles lisses, la formation de plaques artério-sclérotiques ou de nodules ainsi que l'infiltration des cellules inflammatoires périvasculaires.

Les principes actifs appropriés pour les nouveaux médicaments sont par exemple :

- i) - la N-2-phénéthyl-N-2-(3-hydroxyphényl)-éthyl-propyl-amine (RU 24213);
- ii) - la N-méthyl-N-(n)-propyl-2-amino-tétraline;
- iii) - la N,N-bis-(n)-propyl-2-amino-tétraline;
- iv) - le N,N-bis-(n)-propyl-2-amino-indane;
- v) - la 2-amino-5,6-dihydroxy-tétraline;
- vi) - la 2-amino-6,7-dihydroxy-tétraline;
- vii) - la 1,3,4,5-tétrahydro-N,N-diméthylbenz[c,d]indole-4-amine;
- viii) - la 1,3,4,5-tétrahydro-N,N-di-n-propylbenz[c,d]indole-4-amine;
- ix) - le 5-(dipropylamino)-4,5,6,7-tétrahydroisoindeole;
- x) - la 1-[2-(diphénylméthoxy)-éthyl]-4-(3-phényl-2-propényl)-pipérazine et analogues, tels que décrits dans la demande de brevet allemand 2 755752, et
- xi) - le (-)-(4S,5aR)-5-éthyl-4,5,5a,6-tétrahydro-9,10-dihydroxy-4-n-propyl-dibenz[cd,f]indole.

Les composés mentionnés ci-dessus sont connus et ont été décrits ainsi que leurs propriétés inhibitrices de la sécrétion de la prolactine, par exemple (i) par Raymond et coll. dans Science 200, 1173-1175 (1978); (ii) - (iv), Rusterholz et coll. dans Eur. J. Pharmacol.

BAD 000000



114

55, 73-82 (1979); (v) et (vi), Rick et coll. dans  
Endocrinology 104, 1235-1242 (1979); (vii) et (viii)  
Clemens et coll. dans "Catecholamines, Basic and  
Clinical Frontiers", éd. Usdin et coll. , Pergamon  
5 Press (N.Y.) pp. 1248-1250 (1979) et (ix) Bach et  
coll. dans J. Med. Chem., 23, 481-491 (1980). Le  
composé (xi) et ses propriétés inhibitrices de la sécré-  
tion de la prolactine sont décrites dans la demande de  
brevet des Etats-Unis n° 216.531 et dans les demandes  
10 correspondantes au Japon (n° 100 382/1981), en Belgique  
(n° 1/10256, 1981), en Australie (n° 72028/81), en  
Nouvelle-Zélande (n° 197.529/81), en Italie (n° 48776A/81)  
et aux Philippines (n° 25823). Le contenu de ces demandes  
de brevets est inclus dans la présente demande.

15 Les inhibiteurs préférés de la sécrétion  
de la prolactine sont les dérivés de l'ergoline et de  
l'ergolène ayant de telles propriétés inhibitrices.  
Ces composés sont connus et sont décrits, par exemple,  
dans les brevets du Royaume-Uni n° 1 257 841; 1 517 971,  
20 1 517 972; 1 517 973; 1 497 681; 1 497 682 et 2 053 908A,  
dans le brevet belge N° 849 745, dans le brevet tchécos-  
lovaque n° 100 832 et dans les demandes de brevet  
européen n° 79300177.7 (publication n° 3667) et 80103177.4  
(publication n° 21 206).

25 Comme dérivés spécifiques appartenant à ce  
groupe de composés, on peut citer en particulier:  
a) -la 2-bromo- $\alpha$ -ergocryptine (connue également sous le  
nom bromocryptine);  
b) -la 8 $\alpha$ -cyanométhyl-6-méthylergoline-(I);  
30 c) -la 8 $\beta$ -cyanométhyl-6-méthylergoline-(I);  
d) -la 2-chloro-2 $\alpha$ -cyanométhyl-6-méthylergoline-(I);  
e) -la 2-chloro-8 $\beta$ -cyanométhyl-6-méthylergoline-(I);  
f) -la 6-méthyl-8 $\alpha$ -(N,N-diméthylsulfamoylamino)-ergoline-I;  
g) -la 6-méthyl-8 $\alpha$ -(N,N-diéthylsulfamoylamino)-ergoline-I;  
35 h) -la 1,6-diméthyl-8 $\alpha$ -(N,N-diméthylsulfamoylamino)-  
ergoline-I,



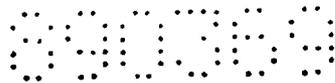
100

- i) -la 6-méthyl-8 $\alpha$ -méthoxycarbonylaminoergoline-I;
- j) -la 6-n-propyl-8 $\alpha$ -méthylmercaptométhyl-ergoline-I  
(également connue comme pergolide);
- k) -la 3-(9,10-didéhydro-6-méthyl-ergoline-8 $\alpha$ -yl)-1,1-  
5 diéthyl-urée (également connue sous le nom de  
(lisuride);
- l) -la 3-(9,10-didéhydro-6-n-propyl-ergoline-8 $\alpha$ -yl)-  
1,1-diéthyl-urée;
- 10 m) -le N,N-diéthyl-N'-(6-n-propyl-ergoline-8 $\alpha$ -yl)sulfa-  
mide;
- n) -le N,N-diméthyl-N'-(6-éthyl-ergoline-8 $\alpha$ -yl)sulfamide;
- o) -la (5' $\alpha$ )-12'-hydroxy-2-méthyl-2'-(1-méthyléthyl)-5'-  
(2-méthylpropyl)ergotamane-3',6',10-trione (également  
connue sous le nom de 2-méthyl- $\alpha$ -ergocryptine); et
- 15 p) -la 9,10-dihydroergocornine.

Le composé a), la bromocryptine, est disponible dans le commerce. Les composés b) à l), o) et p) sont connus et sont décrits, ainsi que leurs procédés de préparation, par exemple dans les brevets britanniques, 20 belges et tchécoslovaques mentionnés ci-dessus et dans les demandes de brevet européen. Les composés m) et n) sont décrits, ainsi que leurs procédés de préparation et leur utilisation comme inhibiteurs de la sécrétion de la prolactine, dans la demande de brevet des 25 Etats-Unis n° 286 417 et les applications correspondantes au Japon (n° 117021/1981), en Belgique (n° 1/10277, 1981), en Australie (n° 73182/81), en Nouvelle-Zélande (n° 197 810/81), en Italie (n° 48 951A/81) et aux Philippines (n° 25949); le contenu de ces demandes de 30 brevets est inclus dans la présente description.

Parmi les composés a) à p) ci-dessus, les composés a), b), h), i), o) et p) sont préférés. Les composés particulièrement préférés sont les composés a) et h), en particulier a), la bromocryptine.

35 Selon les cas, les inhibiteurs de la sécrétion de la prolactine peuvent être utilisés soit à l'état



62

libre soit sous forme de sels acceptables du point de  
 vue pharmaceutique. Les dérivés de l'ergoline et de  
 l'ergolène cités ci-dessus peuvent être utilisés par  
 exemple à l'état de bases libres ou sous forme de sels  
 5 d'addition d'acides acceptables du point de vue  
 pharmaceutique, par exemple sous forme de méthane-  
 sulfonate ou de chlorhydrate.

L'activité des sels est généralement du même  
 ordre que celle des formes libres; lorsque, dans la  
 10 présente description et les revendications, on mentionne  
 les composés à l'état libre; il est bien entendu qu'ils  
 comprennent également les composés sous des formes de  
 sels connus. Toutefois, les quantités des composés  
 mentionnées dans la présente demande se réfèrent aux  
 composés à l'état libre, sauf mention contraire.

L'activité des composés inhibiteurs de la sécré-  
 tion de la prolactine, dans la prophylaxie des maladies  
 artérielles inflammatoires, dégénératives ou prolifères,  
 ou dans la prévention des dommages causés aux artères  
 20 par l'inflammation, la dégénérescence et la prolifération  
 peut être mise en évidence par des essais effectués sur  
 des animaux par exemple selon les méthodes décrites dans  
 les exemples suivants :

Exemple 1

25 Polyarterite nodosa chez le rat

La polyartérite noueuse est une maladie se  
 manifestant spontanément chez le rat (Wigley, N.E.  
 Med. J. 71, 151-158 (1970)). Pour certaines souches  
 de rats (par exemple CFA), en particulier les rats mâles,  
 30 vivant au laboratoire, cette maladie est la cause  
 la plus fréquente de mort spontanée. Elle est caracté-  
 risée du point de vue macroscopique par une hypertro-  
 phie et une circonvolution des vaisseaux mésentériques  
 ainsi que l'apparition de nombreuses dilatations ané-  
 35 vrismales. Du point de vue microscopique, cette maladie  
 se caractérise par l'apparition de lésions comprenant

**BAD ORIGINAL**

une nécrose fibrinoïde et une infiltration des cellules inflammatoires périvasculaires.

La morphologie détaillée de la maladie chez les rats varie considérablement d'organe à organe.

5 Dans les testicules par exemple, la morphologie est proche de celle de la polyartérite noueuse telle qu'elle se présente chez l'homme. Dans le lit mésentérique et les artères rénales, par exemple, la morphologie de la maladie (par exemple vacuolisation et désorientation des cellules des muscles lisses artériels, dégénérescence hyaline de l'intima et sous l'intima, occlusion des artères et thrombose) est plus clairement apparentée à l'artériosclérose chez l'homme. D'après la fréquence d'apparition et la morphologie, il semble donc que la polyartérite noueuse chez le rat soit plus proche de l'artériosclérose chez l'homme (que de la polyartérite noueuse). L'étude des effets d'un médicament sur l'évolution de la polyartérite noueuse chez le rat requiert un modèle spécifique afin de déterminer l'efficacité pour le traitement des maladies artérielles humaines, en particulier de la polyartérite noueuse et de l'artériosclérose, telle qu'elle apparaît chez l'homme.

Essai I

25 On répartit de manière égale deux cents rats albinos mâles (OFA Sandoz SPF) de 8 semaines en quatre groupes; un groupe témoin et trois groupes d'animaux traités. On mélange la substance à essayer, par exemple la bromocryptine, à la nourriture des animaux à traiter, à trois différentes concentrations permettant une administration moyenne du médicament à raison d'une dose quotidienne différente pour chaque groupe. On maintient les animaux deux par deux sous des conditions SPF (stériles) pendant la durée de l'essai qui s'étend sur une période de 2 ans. Pendant la durée de l'essai, les animaux ont un accès libre à l'eau et à la nourriture. On détermine chaque semaine

64

la consommation de nourriture et on ajuste la concentration du médicament en conséquence afin de maintenir la dose quotidienne voulue.

On effectue une autopsie complète des animaux morts spontanément ainsi que des animaux survivant jusqu'à la fin de la période de traitement. Les survivants sont sacrifiés par inhalation de CO<sub>2</sub>. On fixe les tissus avec du formaldéhyde tamponné à 4%, on les ordonne, on les place dans du paraplâst, on les coupe à 5 µ et on les colore avec de l'hématoxyline et de l'éosine selon les méthodes habituelles.

On détermine le degré des lésions apparaissant sur les vaisseaux des testicules en fonction de leur gravité et de leur fréquence et d'après une échelle graduée de 0 (pas de lésion observée) à 5 (lésion importante répandue sur plus de la moitié des vaisseaux).

On obtient une moyenne des résultats concernant les vaisseaux pour chaque groupe traité et pour chaque organe, en utilisant la formule suivante:

$$\frac{5n_5 + 4n_4 + 3n_3 + 2n_2 + 1n_1}{N}$$

dans laquelle n<sub>5</sub> = le nombre d'animaux ayant des lésions de degré 5, n<sub>4</sub> = le nombre d'animaux ayant des lésions de degré 4, etc, et N = le nombre total d'animaux examinés par groupe de traitement. On évalue les résultats à l'aide du calcul statistique en utilisant l'essai Fischer-Yates (Lienert 1973) à deux voies.

Dans l'essai ci-dessus, on a trouvé que les composés exerçant une action inhibitrice sur la sécrétion de la prolactine, par exemple la bromocryptine, administrés à une dose entraînant l'inhibition de la sécrétion de la prolactine, par exemple à une dose telle que décrite dans la littérature, entraînent une diminution du nombre de rats mourant de polyartérite noueuse (c'est-à-dire la seule cause de la mort susceptible l'être déterminée

étant une hémorragie causée par la polyartérite noueuse). Ces composés font également diminuer, par comparaison avec les animaux témoins, le nombre de rats dont les artères mésentériques et les autres artères abdominales sont atteintes (examen macroscopique), comme déterminé par inspection visuelle et palpation lors de l'autopsie. Le traitement à la bromocryptine donne lieu à une diminution, dépendant de la dose, du pourcentage d'animaux atteints de lésions modérées et graves, ce qui est constaté par examen microscopique des testicules, ainsi qu'à une augmentation correspondante dépendant de la dose, du pourcentage des animaux sans lésions.

On obtient les résultats suivants avec le méthane sulfonate de bromocryptine :

15

20

25

35

Dose mg/kg/jour	Nombre de rats morts par maladie	Nombre de rats dont la maladie est mise en évidence par examen macros- copique	Nombre de rats dont les testi- cules pré- sentent des lésions mo- dérées à graves	Nombre de rats sans lésions
0 (animaux témoins)	27,6%	34,0%	48,9%	4,3%
1,8	4,2% **	8,5% **	31,9%	8,5%
9,9	8,5% *	10,6% **	29,8%	14,9%
44,5	2,1% ***	6,2% ***	22,9%	29,2%

\* P < 0,05    \*\* P < 0,01    \*\*\* P < 0,001 par rapport aux animaux témoins

30 Essai II

On procède comme décrit à l'essai I ci-dessus, mais on utilise des groupes d'animaux témoins et d'animaux traités mixtes (mâles et femelles en nombres égaux) contenant chacun environ 100 rats (OFA Sandoz SPF). La durée de l'essai, comme pour l'essai I, est de 2 ans. On détermine le nombre d'animaux morts spontanément par polyartérite



42

noeuse (par exemple pour lesquels la seule cause  
décelable est l'hémorragie occasionnée par la poly-  
artérite noeuse) et le nombre de survivants dont la  
maladie est mise en évidence par examen macroscopique par  
5 inspection visuelle et palpation des artères mésentériques  
et autres artères abdominales lors de l'autopsie.

Dans cet essai, on trouve que les composés  
exerçant une activité inhibitrice sur la sécrétion de  
la prolactine, par exemple la bromocryptine, administrés  
10 à une dose appropriée pour inhiber la sécrétion de la  
prolactine, entraînent une diminution dépendant de la  
dose dans (i) le nombre de morts spontanés par poly-  
artérite noeuse et (ii) le nombre de survivants dont  
la maladie est déterminée par examen macroscopique,  
15 par comparaison avec les animaux témoins.

On obtient les résultats suivants avec le  
méthane-sulfonate de bromocryptine et la 9,10-dihydroer-  
gocornine [composé p]:

20

(Tableau voir page suivante)

25

0000

1/2

Composé à essayer	Dose mg/kg/jour	Nombre de rats par jour	% de mortalités spontanées par polyarthrite noueuse	% de survivants présentant une polyarthrite noueuse	% total des rats atteints de polyarthrite noueuse
Bromocryptine	0 (animaux témoins)	94	33,98	40,68	36,28
	1,8	97	12,08**	8,58***	10,38***
	9,9	96	14,68*	23,62	19,88*
	44,5	96	6,18***	18,48*	12,28***
9,10-dihydroergo-cornine	0 (animaux témoins)	98	37,58	20,68	31,68
	2,0	100	27,08	13,58	22,08
	10,0	100	8,78*	20,78	12,08***
	50,0	95	10,58**	4,88*	7,18***

\*  $P < 0,05$ \*\*  $P < 0,01$ \*\*\*  $P < 0,001$  par rapport aux animaux témoins



*ly*

Essai III

On effectue un essai à petite échelle, de courte durée, se basant sur les méthodes précédentes et tirant avantage du fait que l'apparition de la poly-  
5 artérielle noueuse chez le rat a rarement lieu avant la 75<sup>ème</sup> semaine de vie et évolue en général rapidement entre la 85<sup>ème</sup> et la 100<sup>ème</sup> semaine.

On effectue l'essai en utilisant des groupes d'environ 12 à 15 rats albinos (OFA Sandoz SPF) auxquels  
10 on administre la substance à essayer à des doses quotidiennes fixées (administrées comme décrit pour l'essai I), de la 75<sup>ème</sup> semaine environ à la 105<sup>ème</sup> semaine environ. On maintient les animaux deux par deux sous des conditions SPF avec accès libre à l'eau et à la nourriture  
15 pendant la durée de l'essai. Les rats survivant jusqu'à la fin de l'essai sont sacrifiés par inhalation de CO<sub>2</sub>. On détermine l'efficacité de la substance à essayer en procédant selon l'une des techniques décrites ci-dessus pour les essais I et II. On compte le nombre de rats  
20 (morts spontanément et survivants) dont les artères mésentériques et autres artères vasculaires sont atteintes comme cela est déterminé sur le plan macroscopique par inspection visuelle et palpation lors de l'autopsie. Dans cet essai, les composés exerçant une action inhibitrice sur la sécrétion de la prolactine,  
25 administrés à une dose appropriée pour exercer cette inhibition, telle que décrite dans la littérature, entraînent une diminution du pourcentage de rats dont la maladie est mise en évidence lors de l'examen macroscopique de la maladie, par comparaison avec les animaux  
30 témoins.

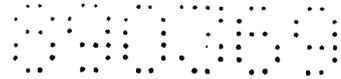
On obtient les résultats suivants avec la bromocryptine (méthane sulfonate), la 1,6-diméthyl-8 $\alpha$ -(N,N-diméthylsulfamoylamino)-ergoline-I [composé h] et la 8 $\alpha$ -cyanométhyl-6-méthylergoline-I [composé b]:

Composé à essayer	Dose mg/kg/ jour	Nombre de rats dans chaque groupe d'essai	Nombre de rats atteints de polyartérite noueuse	Pourcentage de rats atteints de polyartérite noueuse
/	0 (animaux témoins)	33	16	48,5
Bromo-cryptine	2 0	16	3	18,8
	10.0	12	2	16,7
Composé h)	0,12	12	3	25,0
Composé b)	0,05	12	4	33,0

### Exemple 2

#### Artériosclérose chez le rat

Bien que la polyartérite noueuse soit la cause la plus répandue de la mort spontanée chez les rats mâles, par exemple de la souche CFA, lorsqu'ils vivent sous les conditions d'un laboratoire, les lésions caractéristiques de la polyartérite noueuse (par exemple la nécrose fibrinoïde et l'infiltration des cellules périvasculaires) apparaissent rarement dans le coeur, même lorsque les animaux sont sévèrement atteints par cette maladie. Les lésions cardiaques sont presque principalement dues à l'artériosclérose classique et comprennent comme caractéristiques, outre celles mentionnées dans l'introduction de l'exemple 1, les plaques artériosclérotiques classiques avec des fissures du cholestérol. Le coeur du rat peut donc être utilisé comme modèle pour déterminer l'efficacité d'un médicament lors du traitement et de la prévention de l'artériosclérose.

METHODE

On utilise pour l'essai des groupes de rats témoins et des groupes de rats traités comme décrit à l'essai I de l'exemple 1. On prélève par autopsie  
5 les coeurs de tous les animaux, c'est-à-dire ceux des animaux morts spontanément et des animaux sacrifiés à la fin des deux ans de l'essai, et on les conserve dans du formaldéhyde tamponné à 4%. Pour l'examen, on coupe les coeurs transversalement au niveau du muscle  
10 papillaire gauche et on place cette partie caudale (c'est-à-dire les ventricules) dans du paraplast.

On coupe les sections histologiques à une épaisseur de 5 µm et on les colore avec de la fuchsine. On quantifie le degré de sténose des artères coronaires  
15 gauches et droites, due à la présence de lésions artériosclérotiques occlusives, sur un minimum de 4 sections histologiques pour chaque rat. On procède par projection des images microscopiques de ces artères sur l'échelle de mesure d'un analyseur d'images semi-  
20 automatique (MOP AM-02, Kontron), relié à une calculatrice (HP-9815 A-001, Hewlett-Packard). La circonférence de la couche interne élastique est mesurée automatiquement dans chaque cas à l'aide de l'analyseur et enregistrée comme une valeur de 100%. On mesure ensuite le calibre  
25 de l'artère et on l'exprime en % en fonction de la circonférence de la couche interne élastique. Il s'agit là du soi-disant "pourcentage de non-fermeture coronaire". Le pourcentage d'occlusion correspond donc à 100 diminué du pourcentage de non-fermeture coronaire. Etant donné que les lésions artériosclérotiques  
30 apparaissent plutôt sous une forme locale que réparties uniformément le long de l'artère, on prend pour chaque animal le degré d'occlusion le plus élevé trouvé dans les artères coronaires (c'est-à-dire le "résultat le plus mauvais") et on l'utilise pour le  
35 calcul statistique. On évalue le degré d'occlusion moyen le plus élevé pour les animaux traités et les



animaux témoins et on compare statistiquement à l'aide du test U de Mann-Whitney.

Les résultats obtenus avec la bromocryptine (méthane-sulfonate) administrée à une dose quotidienne pour les 3 groupes de 1,8; 9,9 et 44,5 mg/kg, on été rassemblés dans les tableaux suivants:

### Résultats

T A B L E A U I

10 Le moyen de l'occlusion des artères coronaires principales chez des rats mâles témoins et des rats mâles traités à la bromocryptine

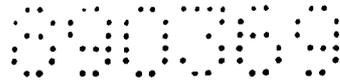
Dose mg/kg/jour	Le moyen d'occlusion des artères coronaires principales $\pm$ s.e.	
	Pour les rats sacrifiés à la fin de l'essai	Pour les rats morts spontanément
0 (animaux témoins)	23,7 $\pm$ 5,4 (14)	13,1 $\pm$ 3,6 (36)
1,8	14,2 $\pm$ 4,5 (22) *	12,6 $\pm$ 4,8 (27)
9,9	18,3 $\pm$ 3,9 (28)	10,0 $\pm$ 4,2 (21)
44,5	11,3 $\pm$ 2,9 (30) **	12,8 $\pm$ 4,3 (19)

\* P < 0,05

\*\* P < 0,01 par rapport au groupe d'animaux témoins

25 Le chiffre indiqué entre parenthèses correspond au nombre de rats examinés

30 (Tableau II voir page suivante)



6.6

T A B L E A U II

Mortalité

Nombre de semaines d'études	Animaux témoins	Dose mg/kg/ jour		
		1,8	10	50
1 - 60	2	2	1	1
61 - 70	4	3	5	3
71 - 80	9	5	7	7
81 - 90	18	13	11	12
91 - 100	35	28	18	19
101 - 102	36	28	21	19
TOTAL	36	28	21*	19*

\* P < 0.01 selon le test exact de Fisher par rapport aux animaux témoins

T A B L E A U III

Nombre et pourcentage de rats atteints d'artériosclérose des artères coronaires

Dose mg/kg/jour	Sacrifiés à la fin de l'essai		Morts spontanément	
0 (animaux témoins)	11/14	(78%)	17/36	(47%)
1,8	11/22	(50%)	10/27	(47%)
9,9	16/28	(57%)	7/21	(33%)
44,5	13/30	(43%)*	8/19	(42%)

\* P < 0,05 selon le test exact de Fisher.

DISCUSSION

Les résultats concernant le pourcentage moyen d'occlusion coronaire ("résultat le plus mauvais") sont exposés dans le tableau I. On constate qu'aux doses inférieures et supérieures, la bromocryptine induit une réduction statistique significative de la gravité des lésions artériosclérotiques par rapport aux animaux témoins qui ont vécu jusqu'à la fin de l'essai (c'est-à-dire lorsque la "durée du risque" est identique pour tous les groupes). Cependant, chez les animaux morts spontanément pendant la durée de l'essai, il n'existe pas de telle différence. Ceci provient vraisemblablement du fait que les animaux témoins meurent au début de l'essai, c'est-à-dire lorsque les lésions artériosclérotiques n'ont pu se développer. Ce fait est confirmé par les résultats du tableau II qui indiquent clairement que les animaux témoins meurent bien avant les animaux traités. Le médicament exerçant une influence aussi bien sur la longévité que sur la maladie, il devient significatif de comparer les résultats obtenus pour des animaux ayant la même durée du risque, c'est-à-dire ceux étant sacrifiés au même moment. Chez ces animaux, la bromocryptine réduit le degré d'occlusion des artères coronaires de 40% à la dose inférieure, de 23% à la dose moyenne et de 52% à la dose supérieure. Ces effets sont statistiquement significatifs à la dose inférieure et supérieure. Le traitement réduit nettement le degré moyen de la gravité des lésions car il entraîne une augmentation du nombre de rats n'ayant aucune lésion du tout (voir tableau III).

La quantité de composé à administrer dépend, bien entendu, du composé inhibiteur de la sécrétion de la prolactine utilisé, du mode d'administration, de la maladie à traiter et de la thérapie désirée.

En général, on obtient des résultats satisfaisants lorsqu'on administre ces inhibiteurs à des doses quotidiennes comparables à celles utilisées lorsque la

substance est employée comme inhibiteur de la sécrétion de la prolactine, comme décrit dans la littérature, par exemple celle mentionnée ci-dessus.

D'une manière générale, la dose quotidienne est comprise entre environ 0,001 et 10 mg/kg de poids corporel d'animal par jour. Pour les composés autres que les dérivés de l'ergolène ou de l'ergoline, la dose préférée se situe généralement à la limite supérieure (par exemple entre environ 0,1 et 10 mg/kg) et pour les dérivés de l'ergolène et de l'ergoline, à la limite inférieure (par exemple entre environ 0,01 et 0,5 mg/kg. Le composé se présente avantageusement sous la forme de doses unitaires qu'on administre de 2 à 4 fois par jour, ou sous forme retard.

Pour le traitement prophylactique à long terme de patients atteints par exemple d'artériosclérose, la dose quotidienne totale appropriée est en général comprise entre 5,0 et 50 mg/jour pour les composés qui sont différents de l'ergolène et de l'ergoline et, pour les dérivés de l'ergolène et de l'ergoline, la dose quotidienne totale est comprise entre 0,1 et 20 mg/jour, avantageusement administrée sous la forme de doses unitaires contenant chacune respectivement environ de 1,25 à 25 mg et de 0,02 à 10 mg de substance active. Les doses quotidiennes spécifiques et les doses unitaires indiquées pour les composés cités dans la description et exerçant une action inhibitrice sur la sécrétion de la prolactine sont les suivantes :

30

(Tableau voir page suivante)



16.16

Composés	Dose quotidienne indiquée	Dose unitaire appropriée
x1)	5 - 50 mg	1,25 - 25 mg
a)	1 - 10 mg	0,25 - 5 mg
b), d) et p)	2 - 20 mg	0,5 - 10 mg
c), e) à l) et o)	0,5 - 5 mg	0,125 - 2,5 mg
j) et l)	0,05 - 0,5 mg	0,0125 - 0,25 mg
k), m) et n)	0,1 - 1 mg	0,025 - 0,5 mg

Les inhibiteurs de la sécrétion de la prolactine peuvent être administrés tels quels ou sous forme de compositions pharmaceutiques; ces dernières peuvent être préparées selon des méthodes connues, par exemple par mélange de la substance active avec les diluants et les véhicules habituels, acceptables du point de vue pharmaceutique et, éventuellement, d'autres excipients.

Les formes appropriées pour l'administration comprennent des comprimés, des capsules et des solutions injectables. Les formes solides appropriées pour l'administration par voie orale sont préférées.

Les comprimés peuvent contenir la substance active en mélange avec les excipients habituels, acceptables du point de vue pharmaceutique, par exemple des diluants inertes tels que le carbonate de calcium, le carbonate de sodium, le lactose et le talc, des agents de granulation et de désintégration, par exemple l'amidon et l'acide alginique, des aromatisants, des colorants et des édulcorants, des liants, par exemple l'amidon, la gélatine et la gomme arabique, des lubrifiants, par exemple le stéarate



de magnésium, l'acide stéarique et le talc. Les comprimés peuvent être non revêtus ou revêtus selon les techniques habituelles afin de retarder la décomposition et l'absorption dans le tractus gastro-intestinal, permettant ainsi une action prolongée pendant une longue période.

Des compositions pharmaceutiques contenant le composé préféré, la bromocryptine, à des doses de 2,5 mg, appropriées pour l'administration par voie orale, sont disponibles dans le commerce .

Les exemples suivants illustrent des compositions pharmaceutiques contenant des inhibiteurs de la sécrétion de la prolactine, appropriées pour la prophylaxie de l'artériosclérose.

Composition 1

15	1) Substance active :		
	8 $\alpha$ -Cyanométhyl-6-méthyl-ergoline-(I) sous la forme de méthane sulfonate	3,405	mg
	2) Lactose (250 mailles)	232,095	mg
	3) Amidon de maïs	60,0	mg
20	4) Stéarate de magnésium	3,0	mg
	5) Silice (Aerosil 250)	1,5	mg
		<hr/>	
	Total	300,0	mg

On formule les composants en procédant de manière connue et on les remplit dans des capsules de 78,5 mg .

Composition 2

	1) Substance active :		
30	1,6-diméthyl-8 $\alpha$ - (N,N-diméthyl-sulfamoylamino)-ergoline-I- (sous forme de chlorhydrate)	2,752	mg
	2) Lactose (200 mailles)	161,048	mg
	3) Amidon de maïs	112,0	mg
	4) Silice (Aerosil 200)	1,4	mg
35	5) Stéarate de magnésium	2,8	mg
		<hr/>	
	Total	280,0	mg



4/6

On formule les composants en procédant de manière connue et on les remplit dans des capsules de 62,0 mg.

Composition 3

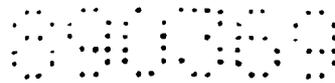
5	1) Substance active :		
	6-méthyl-8 $\alpha$ -(N,N-diméthylsul- famoylamino)-ergoline-I (sous forme de chlorhydrate)	0,5545	mg
	2) Amidon de maïs (partiellement séché)	96,0	mg
	3) Lactose (200 mailles)	142,2475	mg
10	4) Stéarate de magnésium	1,2	mg
		<hr/>	
	Total	240,0	mg

15 On formule les composants en procédant de manière connue et on les remplit dans des capsules de 81,0 mg.

Composition 4

	1) Substance active :		
	9,10-dihydroergocornine (sous forme de chlorhydrate)	2,132	mg
20	2) Lactose (200 mailles)	114,868	mg
	3) Amidon de maïs	80,0	mg
	4) Silice (Aerosil 200)	1,0	mg
	5) Stéarate de magnésium	2,0	mg
25		<hr/>	
	Total	200,0	mg

On formule les composants en procédant de manière connue et on les remplit dans des capsules de 81,0 mg.



18

REVENDEICATIONS

- 1.- L'application en thérapeutique pour la prophylaxie des maladies artérielles inflammatoires, dégénératives ou prolifères, des composés inhibiteurs de la sécrétion de la prolactine.
- 2.- Un médicament pour la prophylaxie des maladies artérielles inflammatoires dégénératives ou prolifères, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un composé inhibiteur de la sécrétion de la prolactine.
- 3.- Un médicament selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé de l'ergoline ou de l'ergolène.
- 4.- Un médicament selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il contient un composé choisi parmi
- la 8 $\alpha$ -cyanométhyl-6-méthylergoline-(I);
  - la 8 $\beta$ -cyanométhyl-6-méthylergoline-(I);
  - la 2-chloro-8 $\alpha$ -cyanométhyl-6-méthylergoline-(I);
  - la 2-chloro-8 $\beta$ -cyanométhyl-6-méthylergoline-(I);
  - la 6-méthyl-8 $\alpha$ -(N,N-diméthylsulfamoylamino)-ergoline-I;
  - la 6-méthyl-8 $\alpha$ -(N,N-diéthylsulfamoylamino)-ergoline-I;
  - la 1,6-diméthyl-8 $\alpha$ -(N,N-diméthylsulfamoylamino)-ergoline-I;
  - la 6-méthyl-8 $\alpha$ -méthoxycarbonylaminoergoline-I;
  - la 6-n-propyl-8 $\alpha$ -méthylmercaptométhyl-ergoline-I;
  - la 3-(9,10-didéhydro-6-méthyl-ergoline-8 $\alpha$ -yl)-1,1-diéthyl-urée;
  - la 3-(9,10-didéhydro-6-n-propyl-ergoline-8 $\alpha$ -yl)-1,1-diéthyl-urée;
  - le N,N-diéthyl-N'-(6-n-propyl-ergoline-8 $\alpha$ -yl)sulfamide;
  - le N,N-diméthyl-N'-(6-éthyl-ergoline-8 $\alpha$ -yl)sulfamide;
  - la (5' $\alpha$ )-12'-hydroxy-2-méthyl-2'-(1-méthyléthyl)-5'-(2-méthylpropyl)ergotamane-3',6',18-trione ; et
  - la 9,10-dihydroergocornine.

BAD ORIGINAL

00000

24

5.- Un médicament selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il contient la 2-bromo- $\alpha$ -ergo-cryptine.

5 6.- Un médicament selon l'une quelconque des revendications 3 à 5, caractérisé en ce que le principe actif est à l'état libre ou sous la forme d'un sel.

10 7.- Une composition pharmaceutique pour la prophylaxie des maladies artérielles inflammatoires dégénératives ou prolifères, caractérisée en ce qu'elle contient l'un des principes actifs spécifiés à l'une quelconque des revendications 2 à 6, en association avec des véhicules et diluants acceptables du point de vue pharmaceutique.

15 8.- Une composition pharmaceutique selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de doses unitaires.

9.- Produits et procédés de substance comme ci-dessus décrit avec référence aux exemples cités.

14 septembre 1981

SANDOZ S.A.

*W. Stimmer* *ir. Liecht*

5700/BW/JH