



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 1999/10/13
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2000/04/20
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2005/06/14
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2001/04/12
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 1999/002480
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2000/021503
(30) Priorité/Priority: 1998/10/14 (98/12836) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ A61K 31/565, A61K 9/72, A61K 31/568,
A61K 9/12, A61K 47/48, A61K 47/40
(72) Inventeurs/Inventors:
FONKNECHTEN, GILLES, FR;
WUTHRICH, PATRICK, FR
(73) Propriétaire/Owner:
LES LABORATOIRES SERVIER, FR
(74) Agent: OGILVY RENAULT

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION D'UNE SOLUTION POUR PULVERISATION NASALE CONTENANT UNE OU PLUSIEURS HORMONES SEXUELLES ET UNE CYCLODEXTRINE
(54) Title: METHOD FOR PREPARING A SOLUTION FOR NASAL SPRAY CONTAINING SEX HORMONES AND A CYCLODEXTRIN

(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention concerne un procédé de préparation d'une solution pour pulvérisation nasale contenant au moins une hormone sexuelle et une cyclodextrine. Le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que (a) on dissout la cyclodextrine dans de l'eau purifiée de façon à obtenir une solution ayant une concentration en cyclodextrine comprise entre 100 et 1000 mg/ml; (b) on ajoute l'hormone à la solution obtenue à l'étape (a); (c) on chauffe la solution obtenue à l'étape (b) à une température comprise entre 40 et 90 °C; et (d) on additionne de l'eau purifiée jusqu'à obtention de la concentration finale en hormone souhaitée, extemporanément ou après lyophilisation de la solution obtenue à l'étape (c).

- 13 -

PRÉCIS

L'invention concerne un procédé de préparation d'une solution pour pulvérisation nasale contenant au moins une hormone sexuelle et une cyclodextrine. Le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que (a) on dissout la cyclodextrine dans de l'eau purifiée de façon à obtenir une solution ayant une concentration en cyclodextrine comprise entre 100 et 1000 mg/ml; (b) on ajoute l'hormone à la solution obtenue à l'étape (a); (c) on chauffe la solution obtenue à l'étape (b) à une température comprise entre 40 et 90 °C; et (d) on additionne de l'eau purifiée jusqu'à obtention de la concentration finale en hormone souhaitée, extemporanément ou après lyophilisation de la solution obtenue à l'étape (c).

**PROCEDE DE PREPARATION D'UNE SOLUTION
POUR PULVERISATION NASALE
CONTENANT UNE OU PLUSIEURS HORMONES SEXUELLES
ET UNE CYCLODEXTRINE**

5 La présente invention concerne un procédé de préparation d'une solution pour pulvérisation nasale contenant une ou plusieurs hormones sexuelles et une cyclodextrine.

L'administration par voie nasale d'hormones sexuelles présente de nombreux avantages par rapport aux autres voies d'administration classiquement utilisées.

10 Chez la femme, la carence oestrogénique est responsable à court terme des troubles climatiques chez 70 % des femmes, à plus long terme d'une ostéoporose chez 30 % d'entre elles et d'une augmentation du risque cardiovasculaire. Le traitement substitutif de la ménopause reste confronté à des difficultés de compliance qui n'ont qu'en partie été améliorées par les formes pharmaceutiques actuellement disponibles.

15 Les comprimés qui sont largement utilisés ont l'avantage de l'ancienneté et de la simplicité mais leurs dosages manquent de souplesse pour l'adaptation posologique. De plus, le phénomène de premier passage intestinal et hépatique est responsable de leurs inconvénients métaboliques. Les systèmes transdermiques permettent d'éviter ce phénomène de premier passage mais présentent des inconvénients importants comme la mauvaise tolérance locale, la variabilité des doses délivrées et l'adaptation difficile des
20 doses. La voie nasale permet une administration de principe actif à visée systémique en évitant le phénomène de premier passage hépatique tout en permettant une adaptation aisée des doses administrées par simple modification du nombre de pulvérisations.

25 Le brevet EP 349 091 décrit une formulation destinée à l'administration nasale chez les femmes d'hormones sexuelles comme le 17- β -estradiol ou la progestérone et contenant une cyclodextrine.

- 2 -

Or, le développement d'une telle formulation implique que la préparation d'une solution pour pulvérisation nasale remplisse des contraintes industrielles telles qu'elle soient admissibles pour l'enregistrement d'un produit et permettent d'obtenir les meilleurs rendements, la fiabilité, la reproductibilité et la sécurité nécessaires à tout procédé industriel.

D'autre part, la solution nasale telle que décrite dans le brevet EP 349 091 contient, comme c'est souvent le cas, un agent conservateur comme le chlorure de benzalkonium. Or, lors d'une étude de l'efficacité antimicrobienne du chlorure de benzalkonium au sein d'une formulation nasale contenant du 17- β -estradiol et une cyclodextrine partiellement méthylée, il a été montré que l'efficacité antimicrobienne de ce conservateur n'était pas suffisante.

D'autre part, le chlorure de benzalkonium pouvant entraîner des réactions allergiques, il était nécessaire de préparer des solutions stériles sans conservateur en respectant les contraintes industrielles citées plus haut.

Enfin, les solutions pour l'administration nasale d'hormones sexuelles doivent être réalisées avec un solvant acceptable pharmacologiquement et n'entraînant pas de phénomènes d'irritation de la muqueuse nasale. Dans ce cas, une solution aqueuse au pH physiologique reste la meilleure des alternatives.

Or, les hormones sexuelles sont, la plupart d'entre elles, insolubles dans l'eau. L'utilisation d'une cyclodextrine comme décrit dans le brevet EP 349 091 permet de solubiliser en milieu aqueux ces composés lipophiles par formation d'un complexe d'inclusion.

Le problème à résoudre alors était le procédé de préparation industrielle de cette solution aqueuse, ce qui est l'objet de la présente invention. Plus spécifiquement, ce procédé concerne la préparation d'une solution aqueuse nasale contenant une ou plusieurs hormones sexuelles et une cyclodextrine.

- 3 -

Parmi les hormones sexuelles utilisables dans les compositions pharmaceutiques préparées selon le procédé de l'invention, on peut citer à titre non limitatif les oestrogènes stéroïdiens naturels comme l'estradiol, l'oestrone et leurs dérivés, les estrogènes stéroïdiens de synthèse comme l'éthinylestradiol, les progestatifs comme la progestérone, les pregnanes dérivés de la progestérone ou de la 17- α -OH-progestérone comme dydrogestérone, l'acétate de chlormadinone, la médrogestérone, l'acétate de médroxyprogestérone, les norpregnanes comme la démégestone, la promégestone, l'acétate de nomégestrol ou les dérivés de la 19-nortestostérone, comme la noréthistérone, le diacétate d'éthynodiol, le norgestrel, le lévonorgestrel, le désogestrel, le gestodène ou le norgestimate, et enfin, les androgènes comme la testostérone et ses dérivés.

Plus spécifiquement, les compositions pharmaceutiques nasales préparées selon le procédé de l'invention sont celles qui contiennent une cyclodextrine partiellement méthylée.

Une composition préférée préparée selon le procédé de l'invention est une composition contenant de l'estradiol, un mélange estradiol/progestatif ou un androgène et une cyclodextrine méthylée partiellement et de manière randomisée.

Lorsque la composition contient un progestatif, le progestatif préféré est la noréthistérone (acétate).

Compte-tenu de l'insolubilité des hormones en milieu aqueux, le complexe d'inclusion hormone(s)/cyclodextrine peut être préparé classiquement par dissolution de la cyclodextrine et de (des) hormones(s) en milieu éthanol pur, ce qui permet la solubilisation des hormones et ainsi la formation du complexe d'inclusion. L'éthanol est alors évaporé sous vide vers 40°C et la solution aqueuse est obtenue par addition d'eau purifiée au complexe ainsi formé.

Ce procédé classique n'est pas envisageable, ni recommandé au niveau industriel. En effet, il nécessite l'évaporation à grande échelle d'éthanol absolu et sa récupération sous vide impose l'utilisation de matériel industriel antidéflagrant, ce qui, outre le danger que cela représente, augmente considérablement le coût industriel de fabrication de la solution.

- 4 -

D'autre part, l'utilisation d'un solvant comme l'éthanol impose le dosage de solvants résiduels, ce qui est bien entendu une contrainte supplémentaire dans la fabrication.

5 Ce type de procédé classique n'étant pas satisfaisant, le déposant a cherché à mettre au point un procédé de préparation de cette solution pour administration nasale n'utilisant plus de solvant comme l'éthanol, ce qui est l'objet de la présente invention.

10 Plus particulièrement, ce procédé est caractérisé en ce que la cyclodextrine est dissoute dans de l'eau purifiée à une concentration comprise entre 100 et 1000 mg/ml. La (les) hormone(s) sont alors ajoutées à cette solution en chauffant la solution à une température comprise entre 40 et 90 °C. Le complexe d'inclusion se forme alors. De l'eau purifiée est
alors additionnée jusqu'à obtention de la concentration finale en hormone(s) souhaitée, soit de manière extemporanée soit après lyophilisation de la solution précédente.

A cette solution finale est alors éventuellement ajouté du chlorure de sodium pour obtenir une solution physiologique dont le pH peut être ajusté pour mimer le pH nasal.

15 Dans ce procédé de préparation, la cyclodextrine est dissoute dans de l'eau purifiée à une concentration préférentiellement comprise entre 400 et 500 mg/ml.

La(s) hormone(s) sont alors ajoutées à cette solution de cyclodextrine à une température préférentiellement comprise entre 70 et 90°C.

20 Ce procédé présente l'avantage essentiel d'obtenir directement une solution aqueuse dans laquelle le complexe est stable et ne se redissocie pas au fil du temps. Ceci est obtenu par ajustement de la concentration de la cyclodextrine dans l'eau et de la température.

En effet, lorsque cette solution est préparée à température ambiante, la cyclodextrine se dissout mais quelle que soit la concentration de la cyclodextrine dans l'eau, l'addition de (des) hormone(s) conduit à une suspension qui ne se solubilise pas même après plusieurs heures d'agitation : il n'y a donc pas formation du complexe.

- 5 -

Lorsque l'on tente de préparer la solution à une température comprise entre 40 et 90 °C, et lorsque la cyclodextrine est dissoute dans l'eau purifiée à une concentration inférieure à 100 mg/ml, le complexe ne se forme pas même après plusieurs heures d'agitation.

5 Pour des concentrations de cyclodextrine comprises entre 100 mg/ml et 1000 mg/ml, le complexe ne se forme pas ou mal si la température est inférieure à 40 °C.

Les connaissances de l'homme de métier ne permettaient en aucune façon de prévoir ou d'imaginer ce procédé de préparation, objet de la présente invention.

Les concentrations relatives de cyclodextrine et d'hormone(s) sont bien entendu fonction de la nature de la cyclodextrine elle-même et de (des) hormone(s).

10 Les méthyl- β -cyclodextrines sont les mieux adaptées à la solubilisation d'hormones comme l'estradiol. A titre d'exemple, il faut 10 moles d'hydroxypropyl β -cyclodextrine pour complexer une mole d'estradiol alors que 2 moles de méthyl β -cyclodextrine suffisent pour complexer une mole d'estradiol.

15 Les cyclodextrines préférées selon l'invention sont les cyclodextrines partiellement méthylées de manière randomisée. La cyclodextrine partiellement méthylée et randomisée est préférentiellement la cyclodextrine dont le degré moyen de substitution par des groupements méthyles est voisin de 1,7.

20 Un mode de réalisation particulier de l'invention consiste donc à dissoudre une cyclodextrine partiellement méthylée dans de l'eau purifiée à une concentration proche de 400 mg/ml, et à ajouter la quantité nécessaire d'estradiol à une température voisine de 80°C.

Le complexe se forme alors et la solution finale est obtenue par addition d'eau purifiée jusqu'à obtention de la concentration en estradiol souhaitée pour la formulation aqueuse nasale.

- 6 -

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

EXEMPLE 1 :

Procédé de préparation d'une solution nasale contenant de l'estradiol et une cyclodextrine méthylée partiellement et randomisée (RAMEB)

- 5 (RAMEB / cyclodextrine dont le degré moyen de substitution par des groupements méthyles voisin de 1,7)

La concentration finale en estradiol doit être égale à environ 2,14 mg/ml de solution.

Composants pour 20 l de solution aqueuse finale :

- Estradiol hémihydrate 42,86 g
10 RAMEB 418,92 g

Stade A : Préparation du complexe estradiol / RAMEB

A un litre d'eau purifiée, est additionné le RAMEB et l'ensemble est agité jusqu'à dissolution complète.

- L'estradiol est alors ajouté à cette solution et l'ensemble chauffé à 80°C est agité jusqu'à
15 dissolution complète.

Stade B : Préparation de la solution finale

- A la solution obtenue au stade A sont additionnés 18 l d'eau purifiée. L'ensemble est agité quelques minutes puis 180 g de chlorure de sodium sont ajoutés à la solution précédente. Après dissolution complète du chlorure de sodium, le pH est ajusté à 6 et le volume total
20 de la solution est complète à 20 l par addition d'eau purifiée.

A des fins de stérilisation, l'ensemble est filtré sur membrane d'acétate de cellulose de 0,2 µm de porosité.

EXEMPLE 2 :

- Procédé de préparation d'une solution nasale contenant de l'estradiol, de l'acétate de
25 noréthistérone et une cyclodextrine méthylée partiellement et randomisée (RAMEB)**

- 7 -

(RAMEB / cyclodextrine dont le degré moyen de substitution par des groupements méthyles voisin de 1,7)

La concentration finale en estradiol doit être égale à environ 2,14 mg/ml de solution, la concentration finale en noréthistérone acétate doit être égale à environ 6,39 mg/ml de solution.

Composants pour 20 l de solution aqueuse finale :

Estradiol hémihydrate 42,86 g

Noréthistérone acétate ... 127,8 g

RAMEB 1500 g

10 **Stade A : Préparation du complexe estradiol, noréthistérone acétate / RAMEB**

A trois litres d'eau purifiée, est additionné le RAMEB et l'ensemble est agité jusqu'à dissolution complète.

L'estradiol et l'acétate de noréthistérone sont alors ajoutés à cette solution et l'ensemble chauffé à 80°C est agité jusqu'à dissolution complète.

15 **Stade B : Préparation de la solution finale**

A la solution obtenue au stade A sont additionnés 16 l d'eau purifiée. L'ensemble est agité quelques minutes puis 180 g de chlorure de sodium sont ajoutés à la solution précédente. Après dissolution complète du chlorure de sodium, le pH est ajusté à 6 et le volume total de la solution est complète à 20 l par addition d'eau purifiée.

20 A des fins de stérilisation, l'ensemble est filtré sur membrane d'acétate de cellulose de 0,2 µm de porosité.

EXEMPLE 3 :

Procédé de préparation d'une solution nasale contenant de la progestérone et une cyclodextrine méthylée partiellement et randomisée (RAMEB)

- 8 -

(RAMEB / cyclodextrine dont le degré moyen de substitution par des groupements méthyles voisin de 1,7)

La concentration finale en progestérone doit être égale à environ 8,86 mg/ml de solution.

Composants pour 20 l de solution aqueuse finale :

5 Progestérone 177,2 g

RAMEB 1500 g

Stade A : Préparation du complexe estradiol / RAMEB

A trois litres d'eau purifiée, est additionné le RAMEB et l'ensemble est agité jusqu'à dissolution complète.

10 La progestérone est alors ajoutée à cette solution et l'ensemble chauffé à 80°C est agité jusqu'à dissolution complète.

Stade B : Préparation de la solution finale

A la solution obtenue au stade A sont additionnés 16 litres d'eau purifiée. L'ensemble est agité quelques minutes puis 180 g de chlorure de sodium sont ajoutés à la solution
15 précédente. Après dissolution complète du chlorure de sodium, le pH est ajusté à 6 et le volume total de la solution est complète à 20 litres par addition d'eau purifiée.

A des fins de stérilisation, l'ensemble est filtré sur membrane d'acétate de cellulose de 0,2 µm de porosité.

EXEMPLE 4 :

20 **Procédé de préparation d'une solution nasale contenant de la testostérone et une cyclodextrine méthylée partiellement et randomisée (RAMEB)**

(RAMEB / cyclodextrine dont le degré moyen de substitution par des groupements méthyles voisin de 1,7)

La concentration finale en testostérone doit être égale à environ 2,20 mg/ml de solution.

- 9 -

Composants pour 20 l de solution aqueuse finale :

Testostérone.....43,92 g

RAMEB.....418,92 g

Stade A : Préparation du complexe estradiol / RAMEB

- 5 A un litre d'eau purifiée, est additionné le RAMEB et l'ensemble est agité jusqu'à dissolution complète.

L'estradiol est alors ajouté à cette solution et l'ensemble chauffé à 80°C est agité jusqu'à dissolution complète.

Stade B : Préparation de la solution finale

- 10 A la solution obtenue au stade A sont additionnés 18 litres d'eau purifiée. L'ensemble est agité quelques minutes puis 180 g de chlorure de sodium sont ajoutés à la solution précédente. Après dissolution complète du chlorure de sodium, le pH est ajusté à 6 et le volume total de la solution est complété à 20 litres par addition d'eau purifiée.
- 15 A des fins de stérilisation, l'ensemble est filtré sur membrane d'acétate de cellulose de 0,2 µm de porosité.

Les réalisations de l'invention, au sujet desquelles un droit exclusif de propriété ou de privilège est revendiqué, sont définies comme suit:

1. Procédé de préparation d'une solution pour pulvérisation nasale contenant au moins une hormone sexuelle et une cyclodextrine, caractérisé en ce que :
 - a) on dissout la cyclodextrine dans de l'eau purifiée de façon à obtenir une solution ayant une concentration en cyclodextrine comprise entre 100 et 1000 mg/ml;
 - b) on ajoute l'hormone à la solution obtenue à l'étape (a);
 - c) on chauffe la solution obtenue à l'étape (b) à une température comprise entre 40 et 90 °C; et
 - d) on additionne de l'eau purifiée jusqu'à obtention de la concentration finale en hormone souhaitée, extemporanément ou après lyophilisation de la solution obtenue à l'étape (c).
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la concentration en cyclodextrine de la solution obtenue à l'étape (a) est comprise entre 400 et 500 mg/ml et en ce que la solution obtenue à l'étape (b) est chauffée à une température comprise entre 70 et 90°C.
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la cyclodextrine est une cyclodextrine méthylée partiellement.
4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que la cyclodextrine est méthylée partiellement et de manière randomisée.
5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la cyclodextrine méthylée partiellement et de manière randomisée présente un degré moyen de substitution par des groupements méthyles voisin de 1,7.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'hormone sexuelle utilisée est l'estradiol.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'hormone sexuelle utilisée est l'estradiol ou un progestatif.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'on ajoute de l'estradiol et un progestatif à la solution obtenue à l'étape (a).
9. Procédé selon la revendication 7 ou 8, caractérisé en ce que le progestatif est un dérivé de la 19-nortéstostérone.
10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que le progestatif est l'acétate de noréthistérone.
11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que l'hormone est la testostérone.
12. Procédé de préparation d'une solution pour pulvérisation nasale contenant de l'estradiol et une cyclodextrine, caractérisé en ce que :
 - a) on prépare une solution aqueuse de β -cyclodextrine méthylée partiellement et de manière randomisée, ayant une concentration comprise entre 400 et 500 mg/ml;
 - b) on ajoute sous agitation de l'estradiol à la solution obtenue à l'étape (a);
 - c) on chauffe la solution obtenue à l'étape (b) à 80°C; et
 - d) on additionne de l'eau purifiée jusqu'à obtention d'une concentration finale en estradiol égale environ à 2,14 mg/ml.
13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'on ajoute du chlorure de sodium à la solution obtenue à l'étape (c) et en ce que le pH de la solution résultante est ajusté à 6.
14. Procédé selon la revendication 12 ou 13, caractérisé en ce que la β -cyclodextrine méthylée partiellement et de manière randomisée présente un degré moyen de substitution

- 12 -

par des groupements méthyles voisin de 1,7.