



Office de la Propriété
Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An agency of
Industry Canada

CA 2445308 A1 2002/09/12

(21) **2 445 308**

(12) **DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION**

(13) **A1**

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2002/02/27
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2002/09/12
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2003/08/29
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2002/000714
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2002/069978
(30) Priorité/Priority: 2001/03/01 (01/02814) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ A61K 31/57, A61P 15/12
(71) Demandeur/Applicant:
LABORATOIRES BESINS INTERNATIONAL, FR
(72) Inventeur/Inventor:
BESSE, JEROME, FR
(74) Agent: GOWLING LAFLEUR HENDERSON LLP

(54) Titre : PROGESTATIF CO-MICRONISE AVEC UN TENSIOACTIF, COMPOSITION PHARMACEUTIQUE LE
COMPRENANT, LEURS PROCEDES DE FABRICATION ET LEURS UTILISATIONS
(54) Title: PROGESTIN CO-MICRONIZED WITH A SURFACTANT, PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING
SAME, METHODS FOR MAKING SAME AND USES THEREOF

(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention concerne un progestatif co-micronisé avec un tensioactif ainsi que une composition pharmaceutique comprenant ledit progestatif. Elle concerne également des procédés pour leur préparation.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
12 septembre 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/069978 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/57, A61P 15/12

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/00714

(22) Date de dépôt international :
27 février 2002 (27.02.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/02814 1 mars 2001 (01.03.2001) FR

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : LAB-ORATOIRES BESINS INTERNATIONAL [FR/FR]; 5, rue du Bourg l'Abbé, F-75003 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (*pour US seulement*) : BESSE, Jérôme [FR/FR]; Chemin des Vins Barbat, F-33480 Listrac Medoc (FR).

(74) Mandataires : NARGOLWALLA, Cyra etc.; Cabinet Plasseraud, 84, rue d'Amsterdam, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement*

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: PROGESTIN CO-MICRONIZED WITH A SURFACTANT, PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING SAME, METHODS FOR MAKING SAME AND USES THEREOF

(54) Titre : PROGESTATIF CO-MICRONISE AVEC UN TENSIOACTIF, COMPOSITION PHARMACEUTIQUE LE COMPRENANT, LEURS PROCÉDES DE FABRICATION ET LEURS UTILISATIONS

(57) Abstract: The invention concerns a progestin co-micronized with a surfactant and a pharmaceutical composition comprising said gestagenic. The invention also concerns methods for preparing same.

(57) Abrégé : L'invention concerne un progestatif co-micronisé avec un tensioactif ainsi que une composition pharmaceutique comprenant ledit progestatif. Elle concerne également des procédés pour leur préparation.



WO 02/069978 A1

PROGESTATIF CO-MICRONISE AVEC UN TENSIOACTIF,
COMPOSITION PHARMACEUTIQUE LE COMPRENANT, LEURS
PROCEDES DE FABRICATION ET LEURS UTILISATIONS

5 La présente invention a pour objet, en tant que produit nouveau, un progestatif co-micronisé avec un tensioactif, une composition pharmaceutique le contenant, des procédés pour leur préparation ainsi que leurs utilisations.

10 Dans le contexte de la présente invention, on entend par « progestatif » tout stéroïde doué d'affinités pour les récepteurs à la progestérone et capable de reproduire de façon plus ou moins complète les effets biologiques de la progestérone.

15 Un progestatif est un composé capable, par définition, de maintenir la gestation et de favoriser l'implantation de l'œuf. Ce rôle biologique se traduit essentiellement par une modification de la muqueuse vaginale (desquamation), de l'endomètre (prolifération
20 cellulaire, formation de la dentelle utérine) et de l'épithélium glandulaire endocervical (diminution de la production de glaire et épaissement de celle-ci).

La seule propriété que toutes les substances progestatives ont en commun est l'action endométriale.

25 L'effet sur la gestation est réel pour la progestérone et très inconstant avec les progestatifs de synthèse.

Les progestatifs comprennent la progestérone ainsi que les progestatifs de synthèse. Ces derniers peuvent
30 se classer en trois groupes (classification non

officielle) selon leurs activités biologiques (et leur structure, celle-ci déterminant celles-là) ; l'ordre de classement rend donc compte de leur éloignement structural par rapport à la progestérone physiologique.

5 Le premier groupe comprend les molécules proches de la progestérone ou les progestatifs de synthèse 1 (PS1) (pregnanes), par exemple, l'isomère de progestérone (rétroprogestérone), le Medrogestérone, les dérivés de la norprogestérone (démégestone ou
10 promégestone). Ces molécules ont une activité extra-gestative périphérique pratiquement semblable à la progestérone et n'ont pas d'effet androgénique.

Le second groupe comprend les dérivés de la 17 α -hydroxy-progestérone ou progestatifs de synthèse 2
15 (PS2) (pregnanes), par exemple l'acétate de cyprotérone, l'acétate de médroxyprogestérone. Ces molécules ont une activité gestative périphérique plus puissante et plus intense que celle de la progestérone et ont en plus un effet androgénique.

20 Le troisième groupe comprend les norstéroïdes ou progestatifs de synthèse 3 (PS3), (estrane ou nor-androstanes). Ce sont des dérivés de la 19-nortestostérone, par exemple la noréthindrone. Ces molécules ont une activité gestative périphérique
25 particulièrement puissante (il s'agit du groupe de progestatifs de synthèse qui a l'action endométriale la plus prononcée) et ont également un effet androgénique. De ces nor-androstanes ou estrane dérivent les molécules de type gonane présentant un groupe méthyle
30 en C18 et un groupe éthyle en C13. On peut citer comme

exemples le norgestimate (levonorgestrel), le
désogestrel (3-céto désogestrel) et le gestodène. Ces
modifications chimiques augmentent le pouvoir
endrométrial et diminuent l'activité androgénique
5 intrinsèque de la molécule.

La progestérone est une hormone qui est
synthétisée, chez la femme, essentiellement par
l'ovaire lors de la phase post-ovulaire ou lutéale
(corps jaune) et, à un moindre degré, par les glandes
10 surrénales et le placenta au cours de la deuxième
partie de la grossesse. Une synthèse non endocrine de
la progestérone, notamment au niveau des neurones, est
également possible.

L'insuffisance de la sécrétion de la progestérone
15 chez une femme a pour conséquence une perte de ses
effets biologiques : effet progestatif, effet anti-
androgène (action sur la peau) et anti-œstrogène (avec
pour conséquence une hyperœstrogénie : bouffées de
chaleur, difficultés psychogènes de type anxieux ou
20 dépressif, prise de poids,...). Cette insuffisance en
progestérone peut conduire à des gênes fonctionnelles
et des manifestations cliniques diverses, en
particulier:

- syndromes prémenstruels,
- 25 - irrégularités menstruelles par disovulation
ou anovulation,
- mastopathies bénignes,
- périménopause et ménopause.

Pour le soulagement des symptômes ménopausiques,
30 l'emploi de l'hormonothérapie substitutive est bien

établi à ce jour. Etant donné qu'il est démontré que les progestatifs préviennent le développement de l'hyperplasie et du cancer de l'endomètre, une thérapie séquentielle ou combinée d'oestrogènes et de progestatifs est conseillée chez les femmes ménopausées non hystérectomisées. Parmi les progestatifs adaptés à l'hormonothérapie substitutive, la progestérone micronisée est de préférence utilisée du fait de son absence d'effet androgène et de son innocuité métabolique.

Mais l'administration par voie orale de la progestérone souffre d'un grave handicap en raison de sa métabolisation importante par le foie.

Or, le mode d'administration par voie orale présente des avantages déterminants par rapport à d'autres méthodes d'administration. En effet, elle est d'une part plus pratique que l'administration par voie vaginale, et d'autre part, elle permet une prise indépendante qui est impossible lorsqu'il s'agit de l'administration par voie parentérale.

Les LABORATOIRES BESINS-ISCOVESCO ont déjà proposé une solution à ce problème de dégradation de la progestérone, dans la demande de brevet FR 76 36007. En effet, ils ont développé une formulation de capsules molles contenant de la progestérone micronisée en suspension huileuse, ce qui permettait une amélioration de la biodisponibilité de la progestérone.

Le procédé de préparation de telles capsules se révèle cependant d'une mise en œuvre complexe et coûteuse, nécessitant en plus un savoir faire

considérable. On a donc essayé de développer des formulations alternatives efficaces, mais également économiquement viables, comme des comprimés à base de progestérone (voir les demandes de brevet FR 97 16168
5 et FR 98 02830).

Cependant, il existe toujours un besoin de trouver des formulations pharmaceutiques contenant de la progestérone ou un autre progestatif et ayant une biodisponibilité améliorée.

10 De façon générale, la biodisponibilité d'un principe actif peut être améliorée par des moyens chimiques : administration de pro-drugs, complexation, association avec des lipides ou des phospholipides, le plus souvent en présence d'un tensioactif ; ou par des
15 moyens physiques comme la micronisation.

La micronisation est une technique bien connue, qui peut être réalisée soit dans des broyeurs à marteaux ou à boulets ou dans des micronisateurs à jets gazeux. Comme cela a été rappelé précédemment, la
20 technique de micronisation a déjà été utilisée (voir brevet BESINS FR 76 36007) pour mettre au point une composition à base de progestérone biodisponible et administrable par voie orale.

La demande de brevet FR 2 757 397 rappelle
25 également ce fait et indique ensuite, en page 2, que la co-micronisation du fénofibrate en présence de laurylsulfate de sodium a été décrite dans le brevet EP 330 532. Mais cependant, cette demande de brevet souligne en même temps le fait qu'il n'est pas
30 automatique et inéluctable que la biodisponibilité d'un

principe actif soit systématiquement améliorée par une co-micronisation en présence d'un tensioactif. C'est ainsi que les inventeurs de cette demande de brevet rappellent que M. OTSUDA et al. (JPS 84, 1995, p. 1434-
5 37) ont étudié la micronisation de la phénitoïne en présence d'un agent tensioactif et qu'ils ont montré que la solubilité de la phénitoïne n'est pas améliorée dans le cas de la co-micronisation avec un tensioactif tel que le laurylsulfate de sodium ou un sucrose-ester
10 d'acide stéarique, tandis qu'elle est multipliée par 30 par rapport au mélange des poudres dans le cas d'un cobroyage avec le désoxycholate de sodium.

Les mêmes auteurs ont souligné par ailleurs - ce qui est tout à fait pertinent - que même si la
15 micronisation ou le broyage d'une substance en présence d'un tensioactif ou d'un sucre peut augmenter sa solubilité, ces paramètres ne sont pas toujours suffisants. Ils ont ainsi donné pour exemple le fait que la biodisponibilité de la progestérone micronisée
20 n'est pas satisfaisante et qu'elle doit être améliorée, par exemple par mélange de la progestérone micronisée avec de la cire de carnauba, technique décrite dans la demande de brevet WO 89/02742.

Il est donc parfaitement établi que les
25 propriétés d'une substance traitée par micronisation ou broyage, en particulier sa solubilité et sa biodisponibilité, ne sont pas prévisibles, des résultats contradictoires pouvant être obtenus, et qu'une même formulation galénique peut procurer de bons

résultats avec une substance et aboutir à un résultat contraire avec une autre substance.

Or, il est du mérite de la Société Demanderesse d'avoir réussi à améliorer non seulement la solubilité
5 mais également la biodisponibilité des progestatifs, dont tout particulièrement la progestérone, en procédant à leur co-micronisation en présence d'un tensioactif, ce qui n'était ni enseigné ni même suggéré par les documents de l'art antérieur.

10 L'invention a donc pour objet, en tant que produit nouveau, un progestatif co-micronisé avec un tensioactif, ainsi qu'une composition pharmaceutique contenant ledit progestatif co-micronisé. L'invention a également pour objets le procédé de fabrication du
15 progestatif co-micronisé, le procédé de fabrication de la composition pharmaceutique comprenant le progestatif co-micronisé, ainsi que l'utilisation dudit progestatif pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou soigner les troubles ou maladies occasionnés par une
20 insuffisance de progestatifs.

On entend, au sens de la présente invention, par le terme de tensioactif, tout produit présentant à la fois une partie lipophile et une partie hydrophile. Ces produits sont généralement classés comme ioniques
25 ou non ioniques. On préfère utiliser, conformément à la présente invention, un tensioactif ionique. Plus préférentiellement encore, on utilise le laurylsulfate de sodium.

La co-micronisation de la progestérone ou d'un
30 autre progestatif avec un tensioactif, en particulier

le laurylsulfate de sodium, permet une amélioration de la solubilité du principe actif, permettant l'obtention de profils de dissolution in vitro rapides. La co-micronisation permet également d'améliorer la mouillabilité du progestatif lors de son administration per os, facilitant ainsi son absorption in vivo.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, le progestatif co-micronisé est la progestérone et le tensioactif est le laurylsulfate de sodium.

La teneur en tensioactif est au moins égale à la concentration micellaire critique de l'association progestatif / tensioactif.

Le progestatif co-micronisé conforme à l'invention présente une teneur en progestatif comprise entre 80,0 % et 99,9 %, de préférence entre 90,0 % et 99,5 %, et plus préférentiellement encore entre 95,0 % et 99,0 % et une teneur en tensioactif comprise entre 0,1 % et 20,0 %, de préférence entre 0,5 % et 10,0 % et plus préférentiellement encore entre 1,0 % et 5,0 %, les pourcentages étant exprimés en poids de matière sèche.

Dans le cas où le progestatif est la progestérone, le rapport tensioactif / progestérone est compris entre 1/200 et 1/20, de préférence entre 1/150 et 1/40.

L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant le progestatif co-micronisé avec un tensioactif tel que décrit ci-dessus.

Selon un mode de réalisation avantageux, la composition pharmaceutique conforme à l'invention

présente une teneur en tensioactif comprise entre 0,001 % et 5 %, de préférence entre 0,002% et 3%, et plus préférentiellement encore entre 0,005% et 2% par rapport à la matière sèche totale.

5 Dans le cas où le progestatif co-micronisé est la progestérone, la teneur en tensioactif est alors comprise entre 0,1% et 5%, de préférence entre 0,2% et 3% , plus préférentiellement encore entre 0,2% et 2% en poids par rapport à la matière sèche totale de la
10 composition pharmaceutique.

La composition pharmaceutique selon la présente invention peut se présenter sous la forme par exemple d'une capsule molle, d'une gélule, d'un comprimé, d'un lyophilisat, d'une poudre ou d'une granule, y compris
15 des microgranules. De préférence, la composition pharmaceutique selon l'invention est un comprimé.

Lorsqu'il s'agit d'un comprimé, la composition pharmaceutique selon l'invention contient des excipients permettant notamment de faciliter la
20 compression afin d'obtenir un comprimé possédant de bonnes caractéristiques de dureté, de désagrégation et de dissolution.

Comme excipients susceptibles d'être utilisés dans le comprimé selon l'invention, on peut citer les agents
25 diluants, les agents désintégrants, les agents lubrifiants, les agents liants et les colorants conventionnellement utilisés dans cette application.

Comme exemples d'agents diluants on peut citer les sucres, les amidons, les polyols et les celluloses et
30 dérivés. De préférence, le comprimé selon l'invention

contient du lactose et/ou du mannitol en tant qu'agents diluants.

Comme exemples d'agents désintégrants on peut citer les carboxyméthylcelluloses, l'acide alginique
5 ainsi que son sel de sodium, et les amidons modifiés. De préférence, le comprimé selon l'invention contient de la carboxyméthylcellulose sodique réticulée (aussi appelée croscarmellose sodique).

L'agent lubrifiant préféré utilisé dans le cadre
10 de la présente invention est le stéarate de magnésium.

Parmi les agents liants préférés dans le cadre de la fabrication du comprimé selon la présente invention, on peut citer les polyvinylpyrrolidones. De préférence, le comprimé selon l'invention contient la
15 polyvidone K30.

Le comprimé selon l'invention peut également contenir un colorant, tel que par exemple le colorant jaune orangé S ou le Pigment Blend PB 23028.

La composition pharmaceutique selon l'invention
20 peut également contenir un œstrogène ou un de ces dérivés.

En effet, les oestrogènes, particulièrement le 17- β -estradiol, sont prescrits afin de réduire les conséquences néfastes liées à leur disparition au cours
25 de la ménopause, telles que l'ostéoporose, les bouffées de chaleur ou les accidents cardio-vasculaires. L'administration des oestrogènes seuls à long terme présente des risques majeurs compte tenu notamment du rôle carcinogène éventuel de cette hormone. Il est

habituel d'y associer un traitement avec un progestatif afin d'éviter les risques d'hyperplasie de l'endomètre.

L'œstrogène pouvant être inclus dans la composition pharmaceutique selon la présente invention
5 peut être sélectionné parmi les oestrogènes actifs *per os* c'est à dire les oestrogènes naturels (17- β -estradiol, estrone), ou synthétiques (17 α -éthynyl-estradiol ou valérate d'estradiol). De préférence on utilise le 17- β estradiol.

10 La teneur en oestrogène de la composition pharmaceutique selon l'invention est comprise entre 0,05% et 5%, de préférence entre 0,1% et 3%.

L'invention a également pour objet un procédé de co-micronisation d'un progestatif avec un
15 tensioactif. Ce co-micronisat peut être fabriqué à partir d'un mélange solide/solide (comme dans le cas du mélange progestérone/laurylsulfate de sodium) à l'aide d'un broyeur à jets d'air, tel que celui commercialisé sous la marque ALPINE.

20 Dans le cas d'un co-micronisat solide/liquide (exemple : progestérone/TWEEN 80), l'opération de co-micronisation peut être réalisée avec un broyeur colloïdal ou encore un broyeur à boulets.

Le procédé de préparation du progestatif co-micronisé avec un tensioactif est donc caractérisé par
25 le fait que l'on prépare un mélange d'un progestatif avec un tensioactif, que l'on effectue ensuite soit une étape de broyage avec un broyeur à jets d'air, dans le cas d'une co-micronisation solide/solide, soit une
30 étape de broyage avec un broyeur colloïdal ou un

broyeur à boulets, dans le cas d'une co-micronisation solide/liquide.

Dans le cas où la composition pharmaceutique selon l'invention se trouve sous forme d'un comprimé,
5 le procédé de préparation d'un comprimé à base de progestatif comporte, de façon préférentielle, les étapes suivantes :

- préparation d' un premier mélange de progestatif et de tensioactif,
- 10 - micronisation de ce premier mélange afin d'obtenir un progestatif co-micronisé avec le tensioactif
- préparation d'une solution de mouillage
- mouillage du progestatif co-micronisé avec le
15 tensioactif par la solution de mouillage,
- granulation du mélange obtenu afin d'obtenir des granules,
- séchage des granules puis calibrage,
- ajout aux granules calibrés des agents
20 désintégrants, diluants, colorants, lubrifiants,
- compression du mélange ainsi obtenu afin d'obtenir des comprimés.

L'invention porte également sur l'utilisation d'un progestatif co-micronisé avec un tensioactif tel que
25 défini ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une condition physiologique liée à l'insuffisance de la sécrétion de la progestérone, telle que la ménopause.

L'invention sera mieux comprise à l'aide des exemples non-limitatifs décrits ci-dessous.

EXEMPLE 1 : PREPARATION DE PROGESTERONE CO-MICRONISEE

5 **AVEC LE LAURYSULFATE DE SODIUM**

- 1) On mélange, pendant 5 minutes, dans un mélangeur de type LÖDIGE, 97g de progestérone et 3g de laurylsulfate de sodium.
- 10 2) On introduit le mélange obtenu à l'étape (1) dans un broyeur à jet d'air Alpine 200 AS préalablement réglé sur les paramètres suivants :
 - Injection : 5,5 B
 - Couronne : 3,0 B
 - 15 - Vitesse : 35 kg/h
- 3) Ce mélange est broyé afin d'obtenir un co-micronisat de progestérone/laurylsulfate de sodium.

EXEMPLE 2 : COMPRIMES A BASE DE PROGESTERONE CO-

20 **MICRONISEE AVEC UN TENSOACTIF**

Les formulations de comprimés de progestérone selon l'invention, contenant 100 et 200 mg de progestérone, sont données dans le Tableau I ci-
25 dessous.

TABLEAU I

NOM DU COMPOSANT	FONCTION	QUANTITE UNITAIRE mg/comprimé		TAILLE DU LOT (kg)
Progestérone* micronisée (Laurylsulfate de sodium (SLS))*	Principe actif (progestatif)	200	100	55,000
	(Tensioactif)	6,18	3,09	
Povidone K30 Solution à 35% (m/m)	Liant	9,60	4,80	2,561
Mannitol	Diluant	29,84	14,92	7,981
Carboxyméthyl cellulose sodique réticulée	Désintégrant	13,00	6,50	3,468
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	1,30	0,65	0,347

* Progestérone/SLS sont co-micronisés suivant l'exemple 1.

5 Pour préparer les comprimés en question, il a été
procédé comme suit :

Etape 1 : PREPARATION DE LA SOLUTION DE MOUILLAGE

10 On introduit 4,756 kg d'eau purifiée dans un
récipient de capacité adaptée. On introduit ensuite
2,561 kg de Povidone K30 dans l'eau purifiée,
progressivement, et sous agitation dans un agitateur de
type défloculeuse (RAYNERI) à une vitesse d'agitation

d'environ 1800 tr/minute et pendant 30 minutes jusqu'à solubilisation complète de la Povidone K30.

Etape 2 : GRANULATION

5 On introduit dans la cuve d'un mélangeur du type LÖDIGE, 55,000 kg de Progestérone co-micronisée.

On mouille le mélange précédent avec les solutions de l'étape 2, et puis on effectue une granulation jusqu'à l'obtention d'un aspect visuel satisfaisant.

10 Les conditions de la granulation sont les suivantes :

Quantité d'eau purifiée ajoutée en QS

Aspect final du grain satisfaisant

% d'humidité résiduelle 6,8

15 Durée de mouillage (environ 1 min) 30 sec

Durée de granulation (Soc + couteaux) 5 min 30

sec

Puissance absorbée (fin granulats) (environ 38 %)

20 Un démottage humide du grain en sortie du granulateur peut être réalisé si nécessaire avant séchage sur un calibre rotatif ALEXANDERWERK ou équivalent équipé d'une grille en acier inoxydable de diamètre supérieur ou égal à 3 mm.

25 Etape 3 : SECHAGE

On sèche le grain de l'étape 2 jusqu'à l'obtention d'une humidité résiduelle satisfaisante.

Les conditions de séchage sont les suivantes :

- Température air entrée (environ 55°C)

30 - Température air sortie : 39°C

Fin à 42°C (en fin de séchage)

- Durée : 10 min

Etape 4 : CALIBRAGE

- 5 On calibre le grain de l'étape 3 sur BOHLE équipé d'une grille d'ouverture de maille 1,0 mm ou équivalent.

Les conditions de calibrage sont les suivantes :

- Durée : 12 min
- 10 - Quantité obtenue : 55,040 kg
- % humidité résiduelle du grain calibré.

On homogénéise pendant 5 min à 5 tr/min en BOHLE ou équivalent.

15 Etape 5 : MELANGE

On introduit dans la cuve MCG 600 du mélangeur BOHLE PM 100 de capacité adaptée ou équivalent :

- le grain calibré de l'étape 4 : 54,740 kg
- la croscarmellose : 3,298 kg
- 20 - le mannitol : 7,590 kg

On mélange à une vitesse de 5 tr/min pendant environ 30 min.

25 Etape 6 : LUBRIFICATION

On introduit dans le mélange de l'étape 5 0,330kg de stéarate de magnésium :

On mélange à une vitesse de 5 tr/min pendant environ 10 min.

- 30 Le poids net est de 64,490 kg.

Le mélange est stocké dans un container étanche.

Etape 7 : COMPRESSION

On équipe la machine à comprimer de type KILIAN
5 RTS 21 ou équivalent avec les poinçons de format type
7R7,5 pour Progestérone 100 mg et 9R10 pour
Progestérone 200 mg.

On alimente la trémie de la machine à comprimer
avec le mélange de l'étape 6.

10 On procède aux réglages de compression de manière
à obtenir des comprimés de masse 130 mg de dureté et
épaisseur satisfaisantes permettant de garantir un
temps de délitement inférieur à 5 min.

15 **EXEMPLE 3: DISSOLUTION IN VITRO DES COMPRIMES DE
PROGESTERONE PREPARES SELON L'INVENTION**

On prépare des comprimés de progestérone de 100 et
de 200 mg selon la méthode donnée à l'exemple 2, et on
20 effectue les opérations suivantes afin de déterminer
les courbes de dissolution in vitro (voir Figure 1).

On utilise le matériel suivant :

- Appareil de dissolution à pales tournantes
7 postes SOTAX AT7
- 25 - Spectrophotomètre PERKIN ELMER Lambda 20
- Pompe à cassettes ISMATEC IPC 12
- Logiciel d'acquisition de données WINSOTAX

Les conditions de dissolution sont les suivantes :

- Milieu de dissolution : 1000 ml de solution aqueuse de β -hydroxypropylcyclodextrine de marque KLEPTOSE® à 1 % par cuve
- Vitesse de rotation : 150 rpm
- 5 - Température : $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
- Nombre de cuves : 7
- Cuve de circulation en quartz de trajet optique : 0,1 cm

On prépare un témoin constitué par un comprimé de
10 progestérone micronisée:

Progestérone	20 mg
Ethanol CLHP	2 ml
KLEPTOSE® solution à 1 %	qsp 200 ml

L'agitation est conduite à l'aide de paniers
15 tournants.

Mode opératoire

- 1 - On place les cuves dans le bain-marie à température ambiante.
- 20 2 - On transfère 1000 ml de solution de KLEPTOSE® à 1 % dans chacune des 7 cuves.
- 3 - On place 1 comprimé dans 6 des 7 paniers tournants. La cuve 7 est utilisée comme référence en cours d'essai.
- 25 4 - On immerge les paniers tournants dans le milieu de dissolution à une distance de $25\text{ mm} \pm 2\text{ mm}$ entre le panier tournant et le fond de la cuve.
- 5 - On met les paniers sous une agitation de 150 rpm.
- 6 - A chaque intervalle de temps prévu, on prélève
30 automatiquement dans chacune des 7 cuves la

quantité de milieu nécessaire et suffisante pour la détermination de la concentration en principe actif dissous. Cette mesure est réalisée avec l'appareil décrit ci-dessus.

5 7 - Chaque échantillon collecté est dosé par spectrophotométrie ($\lambda = 248$ nm).

8 - On détermine le pourcentage de progestérone libérée.

Les résultats sont donnés dans le tableau II ci-
10 dessous ainsi que dans la Figure 1.

Légende :

GAL 207.07 : Comprimé Progestérone 100 mg lot
102 (co-micronisation Progestérone/laurylsulfate de
15 sodium)

GAL 208.03 : Comprimé Progestérone 200 mg lot
101 (co-micronisation Progestérone/laurylsulfate de
sodium)

GAL 207.08 : Comprimé Progestérone 100 mg principe
20 actif non co-micronisé lot 00VR1108.01

GAL 208.04 : Comprimé Progestérone 200 mg principe
actif non co-micronisé lot 00VR1110.01

25

30

TABLEAU II

Temps (en min)	% de Progestérone dissous (moyenne de 6 cuves)			
	GAL 207.07 lot 102	GAL 207.08 lot 00VR1108.01	GAL 208.03 lot 101	GAL 208.04 lot 00VR1110.01
0	0	0	0	0
5	42,97	32,35	40,31	32,06
10	62,43	50,29	60,37	49,42
15	72,26	60,64	69,74	59,90
30	85,59	78,21	82,35	77,21
45	90,79	87,45	88,21	86,18
60	93,38	92,81	91,48	90,99
90	95,95	98,09	94,85	95,61
120	97,32	100,26	96,49	97,71
150	98,02	101,26	97,45	98,88
180	98,46	101,81	97,31	99,56

5 **EXEMPLE 4: COMPRIMES SELON L'INVENTION CONTENANT UN
PROGESTATIF COMICRONISE AVEC UN TENSIOACTIF**

Les formulations de comprimés selon l'invention
contenant soit de la progestérone, soit du
10 lévonogestrel, sont données dans les tableaux III à V
ci-dessous.

TABLEAU III

NOM DU COMPOSANT	FONCTION	QUANTITE UNITAIRE mg/comprimé	% COMPRIME
Progestérone* micronisée	Principe actif progestatif	100	77,00
LUTROL® F127* (Poloxamère 407)	Tensioactif (poloxamer)	3,09	2,30
Kollidonr® 30 (Povidone K30)	Liant	8,31	6,39
Pearlitol® 500DC (Mannitol)	Diluant	11,45	8,81
AcDiSol® (Crosscarmellose)	Désintégrant	6,50	5,00
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	0,65	0,50

* Progestérone/Lutrol sont co-micronisés suivant le protocole cité dans l'exemple 1.

TABLEAU IV

NOM DU COMPOSANT	FONCTION	QUANTITE UNITAIRE mg/comprimé	% COMPRIME
Lévonorgestrel*	Principe actif progestatif	0,75	0,58
Laurylsulfate de sodium (SLS)	Tensioactif	0,023	0,02
Mannitol 60	Diluant	102,303	78,69
Kollidon® 30 (Povidone K30)	Liant	4,194	3,23
Pearlitol® 500DC (Mannitol)	Diluant	15,58	11,98
AcDiSol® (Crosscarmellose)	Désintégrant	6,50	5,00
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	0,65	0,50

* Lévonorgestrel/SLS sont co-micronisés suivant le protocole
5 cité dans l'exemple 1.

TABLEAU V

NOM DU COMPOSANT	FONCTION	QUANTITE UNITAIRE mg/comprimé	% COMPRIME
Lévonorgestrel*	Principe actif Progestatif	0,75	0,58
Lutrol® F127 (Poloxamère 407)	Tensioactif	0,023	0,02
Mannitol 60	Diluant	102,3	78,69
Kollidon® 30 (Povidone K30)	Liant	4,194	3,23
Pearlitol® 500DC (Mannitol)	Diluant	15,58	11,98
AcDiSol® (Crosscarmellose)	Désintégrant	6,50	5,00
Stéarate de Magnésium	Lubrifiant	0,65	0,50

* Lévonorgestrel/Lutrol sont co-micronisés suivant le protocole cité dans l'exemple 1.

5

La figure 2 montre des essais de dissolution in vitro des formulations données dans les Tableaux IV et V.

Ces courbes démontrent que le principe actif co-
10 micronisé est libéré de façon très satisfaisante.

REVENDICATIONS

1. Progestatif co-micronisé avec un tensioactif.
- 5 2. Progestatif co-micronisé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le progestatif est la progestérone.
3. Progestatif co-micronisé selon l'une ou l'autre des
10 revendications 1 et 2, caractérisé par le fait que le tensioactif est le laurylsulfate de sodium.
4. Progestatif co-micronisé selon l'une quelconque des
15 revendications 1 à 3, caractérisé par le fait qu'il présente une teneur en progestatif comprise entre 80,0 % et 99,9 %, de préférence entre 90,0 % et 99,5 %, et plus préférentiellement encore entre 95,0 % et 99,0 % et une teneur en tensioactif comprise entre 0,1 % et 20,0 %, de préférence entre
20 0,5 % et 10,0 % et plus préférentiellement encore entre 1,0 % et 5,0 %, les pourcentages étant exprimés en poids de matière sèche.
5. Progestérone co-micronisée avec un tensioactif, de
25 préférence le laurylsulfate de sodium, caractérisée par le fait que le rapport tensioactif / progestérone est compris entre 1/200 et 1/20, de préférence entre 1/150 et 1/40.

6. Composition pharmaceutique comprenant le progestatif co-micronisé avec un tensioactif selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.
- 5 7. Composition pharmaceutique comprenant la progestérone co-micronisée avec un tensioactif selon la revendication 5.
- 10 8. Composition pharmaceutique selon l'une ou l'autre des revendications 6 et 7, caractérisée par le fait qu'elle présente une teneur en tensioactif comprise entre 0,001 % et 5 %, de préférence entre 0,002 % et 3 %, et plus préférentiellement encore entre 0,005 % et 2% par rapport à la matière sèche totale
15 de la composition.
9. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, caractérisée par le fait qu'elle présente une teneur en tensioactif comprise entre 0,1% et 5%, de
20 préférence entre 0,2% et 3% , plus préférentiellement encore entre 0,2% et 2% en poids par rapport à la matière sèche totale de la composition.
- 25 10. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 6 à 9, caractérisée par le fait qu'elle se trouve sous forme de capsule molle, de gélule, de comprimé, ou de lyophilisat, de poudre ou de granule, y compris microgranules.

11. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 6 à 10, caractérisée par le fait qu'elle contient, outre le progestatif co-micronisé, un œstrogène ou un de ces dérivés.

5

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisée par le fait que l'œstrogène est sélectionné dans le groupe constitué par le 17- β estradiol, l'estrone, le 17 α -éthiny1-estradiol et le valérate d'estradiol, de préférence le 17- β estradiol.

10

13. Composition pharmaceutique selon l'une ou l'autre des revendications 11 et 12, caractérisée par le fait qu'elle présente une teneur en œstrogène comprise entre 0,05% et 5%, de préférence entre 0,1% et 3%.

15

14. Procédé de co-micronisation d'un progestatif avec un tensioactif, caractérisé par le fait que l'on prépare un mélange d'un progestatif avec un tensioactif et que l'on effectue ensuite un broyage de ce mélange à l'aide d'un broyeur à jets d'air, d'un broyeur colloïdal ou d'un broyeur à boulets.

20

25

15. Procédé de préparation d'un comprimé à base d'un progestatif, de préférence la progestérone, caractérisé par le fait que :

- on prépare un premier mélange de progestatif et de tensioactif,

30

- on micronise ce premier mélange afin d'obtenir un progestatif co-micronisé avec le tensioactif,
- on prépare une solution de mouillage,
- on procède au mouillage du progestatif co-micronisé avec le tensioactif par la solution de mouillage,
- on procède à une granulation du mélange obtenu afin d'obtenir des granules,
- on sèche les granules puis on les calibre,
- on ajoute aux granules séchés et calibrés des agents désintégrants, diluants, colorants, lubrifiants,
- on effectue une compression de ce mélange afin d'obtenir des comprimés.

15

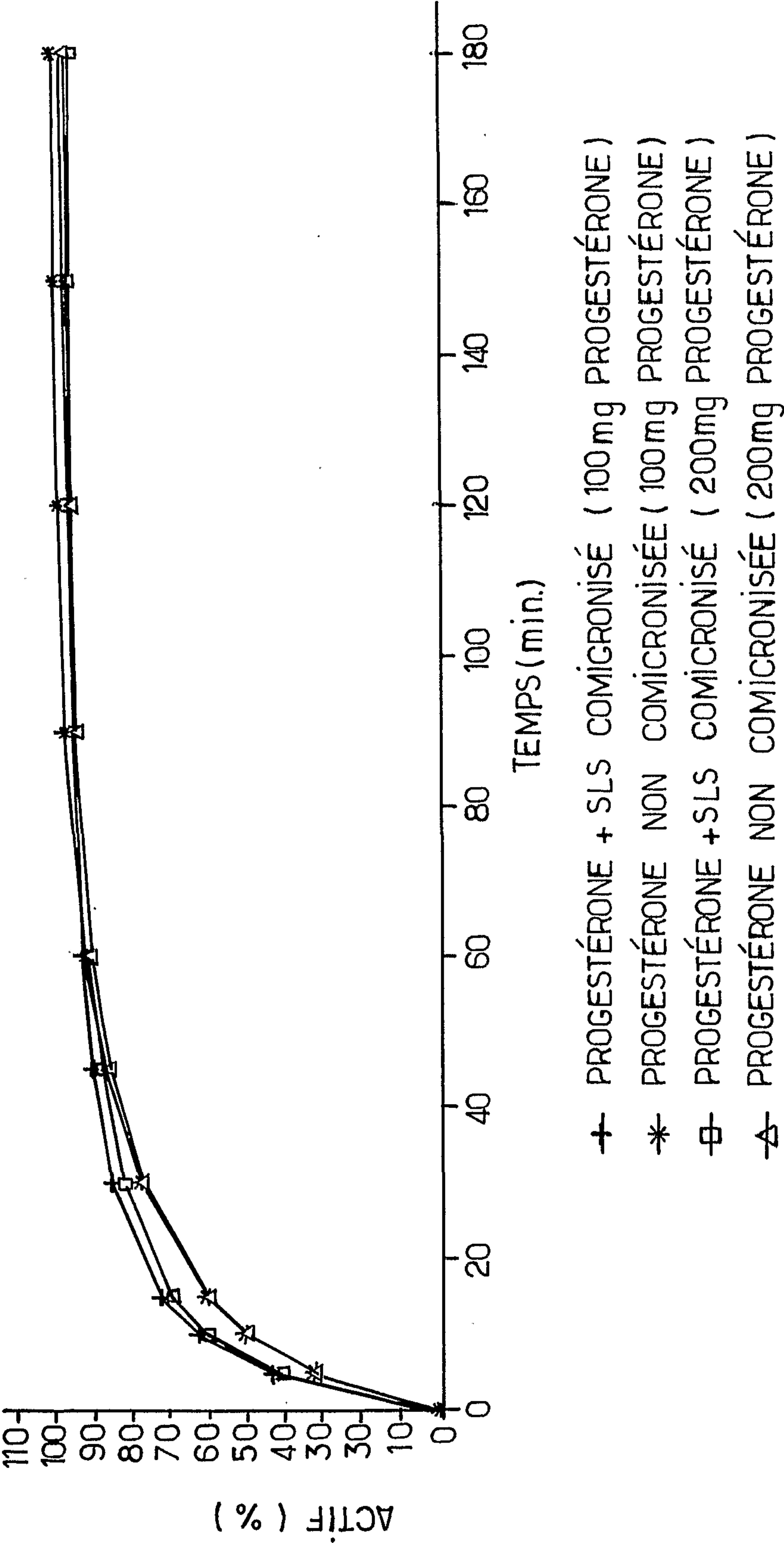
16. Procédé de préparation selon la revendication 15, caractérisé par le fait que le tensioactif est le laurylsulfate de sodium.

20

17. Utilisation d'un progestatif co-micronisé avec un tensioactif selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 ou de la progestérone co-micronisée avec un tensioactif selon la revendication 5, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une condition physiologique liée à l'insuffisance de la sécrétion de la progestérone, telle que la ménopause.

25

FIG.1.



2/2

FIG. 2
DISSOLUTION IN VITRO

