

Brevet N° **87836**
du **8 novembre 1990**
Titre délivré **- 7 MAI 1991**



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

~~Roussel-Uclaf, 35 boulevard des Invalides, F-75007 Paris~~ (2)
~~représentée par Monsieur Jean Waxweiler, 55 rue des~~
~~Bruyères, L-1274 Howald, agissant en qualité de mandataire~~ (3)

~~dépose(nt) ce huit novembre mil neuf cent quatre-vingt-dix~~ (4)
~~à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:~~

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:
Utilisation de nouvelles microsphères injectables (5)
biodégradables, procédé de préparation de ces nouvelles
microsphères et suspensions injectables les renfermant

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;
3. 1 planches de dessin, en trois exemplaires;
4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 08.11.1990 ;
5. la délégation de pouvoir, datée de Paris le 05.11.1990 ;
6. le document d'ayant cause (autorisation);

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont): (6)
Gérard COHEN, 7 avenue Daniel Lesueur, F-75007 Paris
Jean-Luc DUBOIS, 63, rue de Meaux, F-75019 Paris

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (7)
brevet déposée(s) en (8) France
le (9) 15 novembre 1989
sous le N° (10) 89-14976
au nom de (11) Roussel-Uclaf

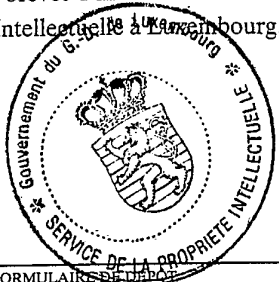
élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
55 rue des Bruyères, L-1274 Howald (12)

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées,
avec ajournement de cette délivrance à / mois. (13)
Le déposant / mandataire: [Signature] (14)

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,
Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: 08.11.1990

à 15.00 heures



Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,
p. d.
Le chef du service de la propriété intellectuelle,

A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT
(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal No du". - (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "représenté par agissant en qualité de mandataire" - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir désignation séparée (suivra)", lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou signent un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'indication de l'office récepteur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6, 12 ou 18 mois - (14) signature du demandeur ou du mandataire agréé.

Brevet N° **87836**
du **8 novembre 1990**
Titre délivré

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

L-3472



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

- (1) I. Requête
- (2) ~~Roussel-Uclaf, 35 boulevard des Invalides, F-75007 Paris~~
~~représentée par Monsieur Jean Waxweiler, 55 rue des~~
~~Bruyères, L-1274 Howald, agissant en qualité de mandataire~~
- (3)
- (4) ~~dépose(nt) ce huit novembre mil neuf cent quatre-vingt-dix~~
à ~~15.00~~ heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:
- (5) 1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:
Utilisation de nouvelles microsphères injectables
biodégradables, procédé de préparation de ces nouvelles
microsphères et suspensions injectables les renfermant
- (6) 2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;
3. 1 planches de dessin, en trois exemplaires;
4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 08.11.1990 ;
5. la délégation de pouvoir, datée de Paris le 05.11.1990 ;
6. le document d'ayant cause (autorisation);
déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):
Gérard COHEN, 7 avenue Daniel Lesueur, F-75007 Paris
Jean-Luc DUBOIS, 63, rue de Meaux, F-75019 Paris
- (7) revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
brevet déposée(s) en (8) France
le (9) 15 novembre 1989
sous le N° (10) 89-14976
au nom de (11) Roussel-Uclaf
élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
55 rue des Bruyères, L-1274 Howald
- (12) solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées,
avec ajournement de cette délivrance à / mois. (13)
Le déposant / mandataire: [Signature] (14)

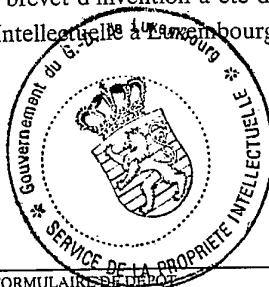
II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,
Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: **08.11.1990**

à **15.00** heures

Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,
p. d.

Le chef du service de la propriété intellectuelle,



A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT
(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal No du - (2) inscrire les nom, prénom, profession,
adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire
les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "représenté par agissant en qualité de mandataire"
- (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "avoir désignation séparée (suivra)", lorsque la dési-
gnation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou signent un document de non-mention à joindre à une désignation
séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué
ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'in-
dication de l'office récepteur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6, 12 ou 18 mois - (14)
signature du demandeur ou du mandataire agréé.

AGIK

REVENDICATION DE PRIORITE

L-3472

Dépôt de la demande de brevet
en France

du 15 novembre 1989 sous le numéro 89-14976

M E M O I R E D E S C R I P T I F

DEPOSE A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE BREVET D'INVENTION

AU GRAND-DUCHE DE LUXEMBOURG

par: Roussel-Uclaf
35 boulevard des Invalides
F-75007 Paris

pour: Utilisation de nouvelles microsphères injectables
biodégradables, procédé de préparation de ces
nouvelles microsphères et suspensions injectables
les renfermant

Utilisation de nouvelles microsphères injectables biodégradables, procédé de préparation de ces nouvelles microsphères et suspensions injectables les renfermant.

5

La présente invention concerne l'utilisation de nouvelles microsphères injectables biodégradables pour l'obtention d'un médicament présentant une activité anti-oestrogène ou anti-progestomimétique, le procédé de préparation de ces nouvelles
10 microsphères et les suspensions injectables les renfermant.

On sait que la libération d'un principe actif sur une période de temps de l'ordre de 1 à 2 mois pose un certain nombre de problèmes qui ne sont pas toujours aisés à résoudre. Cette libération doit en effet être parfaitement régulière et
15 bien contrôlée dans le temps pour éviter tout surdosage du principe actif ; de plus, la forme galénique qui procure cet étalement de l'activité du principe actif dans le temps doit être parfaitement bien tolérée et biodégradable, pour ne pas
20 laisser de résidus pouvant provoquer des réactions indésirables.

La demanderesse a ainsi été amenée à rechercher une forme galénique injectable ne présentant pas les inconvénients précités et a trouvé que des microsphères parfaitement sphériques renfermant un copolymère d'acide lactique et glycolique
25 répondaient parfaitement bien au problème posé. Lorsque l'on cherche à administrer un stéroïde anti-oestrogène ou anti-progestomimétique dont les effets immédiats peuvent être différents des effets recherchés dans un traitement de longue durée, les microsphères présentent en outre l'intérêt de ne
30 pouvoir détourner le principe actif de l'utilisation pour laquelle il a été prescrit à l'origine.

Des photographies des microsphères utilisées dans la présente invention figurent en annexe.

L'invention a ainsi pour objet l'utilisation de nouvelles
35 microsphères injectables biodégradables pour l'obtention d'un médicament présentant une activité anti-oestrogène ou anti-progestomimétique, caractérisée en ce que lesdites microsphères injectables biodégradables sont constituées par :

- un copolymère d'acide lactique et glycolique,
- un stéroïde anti-oestrogène ou anti-progestomimétique.

Parmi les copolymères d'acide lactique et glycolique on retient notamment ceux caractérisés en ce que le copolymère
5 d'acide lactique et glycolique est un copolymère d'acide D,L-lactique et d'acide glycolique et plus particulièrement ceux renfermant 25 à 75 % d'acide D,L-lactique et de 75 à 25 % d'acide glycolique.

Parmi ces derniers on retient plus particulièrement les
10 copolymères commercialisés sous la marque RESOMER[®] RG 756 par la Société Boehringer Ingelheim.

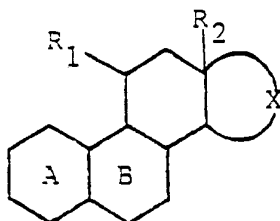
Parmi les copolymères d'acide D,L-lactique et d'acide glycolique on retient de préférence les copolymères renfermant environ 50 % d'acide D,L-lactique et environ 50 % d'acide
15 glycolique.

Parmi ces derniers on retient tout particulièrement les copolymères commercialisés sous la marque RESOMER[®] RG 503, RG 504, RG 505, RG 506 ou RG 508 par la Société Boehringer
20 Ingelheim. Ces copolymères offrent une gamme de masse moléculaire en poids (mw) s'échelonnant de 40.000 à 93.000.

Ces derniers polymères qui sont totalement biodégradables et parfaitement bien tolérés permettent d'obtenir une libération du principe actif qui peut s'échelonner sur une période de temps de 1 à 3 mois.

25 Selon l'invention, le stéroïde anti-oestrogène ou anti-progestomimétique est un 19-nor stéroïde ou 19-nor D-homostéroïde substitué en position 11 bêta et éventuellement en 2.

Parmi les microsphères de l'invention, on retient plus particulièrement celles dans lesquelles le stéroïde anti-
30 progestomimétique est un produit répondant à la formule (I_A) :

(I_A)

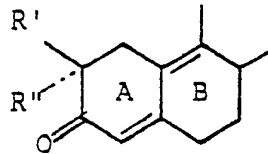
35

dans laquelle R₁ représente un radical organique renfermant de

1 à 18 atomes de carbone et éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone, R_2 représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, X représente le

5 reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur d'une insaturation, les cycles A et B ayant l'une des structures suivantes :

10

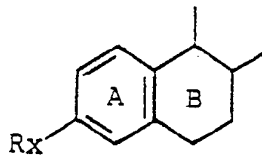


dans lequel R' et R'' identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes

15 de carbone ;

b) - Soit A et B représentent le groupement :

20

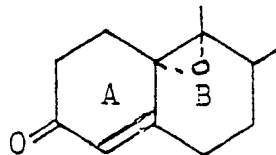


Rx représentant un atome d'hydrogène ou un groupement $-OR_e$, dans lequel R_e représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement

25 substitué ou un radical acyle ;

c) - Soit A et B représentent le groupement :

30



ainsi que les sels d'addition des produits de formule (I_A) avec les acides.

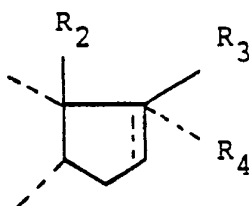
Les sels d'addition avec les acides des produits de

35 formule (I_A) peuvent être par exemple les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique,

oxalique, glyoxylique, aspartique, alcane sulfoniques tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfoniques et arylcarboxyliques.

5 Parmi les produits de formule (I_A) on retient notamment ceux dans lesquels :

- R₁ comporte un hétéroatome de préférence l'azote ou le soufre,
- R₂ représente un radical méthyle ou éthyle,
- 10 - X représente le reste d'un cycle,



15

dans lequel R₂ conserve la même signification que précédemment, R₃ et R₄ identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un radical OH, Oalc₄, O-CO-alc₅, alc₄ et alc₅ représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8

20 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2

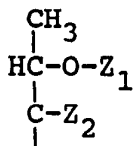
à 8 atomes de carbone, soit un radical $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-CH}_2\text{OH}$, soit un radical $\text{-COCH}_2\text{OCOalc}_6$, dans lequel alc₆ représente un radical

25 alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical $\text{CO-CO}_2\text{H}$, ou $\text{CO-CO}_2\text{-alc}_7$ dans lequel alc₇ représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone,

30

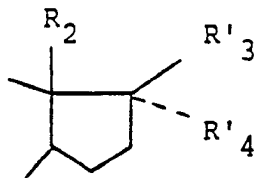
soit un radical $\overset{\text{H}}{\parallel}\text{-C=O}$, soit un radical $\overset{\text{NHalc}_8}{\parallel}\text{-C=O}$, dans lequel alc₈ représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical $\text{-C}\equiv\text{N}$, soit R₃ et R₄ forment ensemble

35 un radical :



dans lequel Z_1 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical acyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et Z_2 un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence ceux dans lesquels X représente le

5 reste d'un cycle :



10

dans lequel R_2 conserve la même signification que précédemment R'_3 représente un radical OH, et R'_4 un radical alkynyle ou alkényle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone.

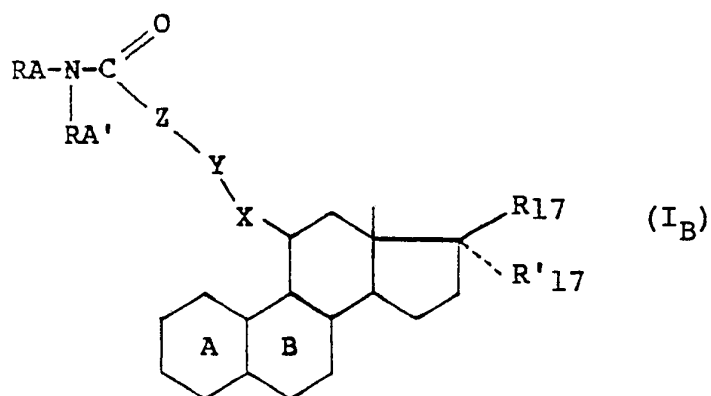
Parmi ces derniers on retient tout particulièrement les

15 produits dont les noms suivent :

- la 17bêta-hydroxy 11bêta-[4(diméthylamino) phényl] 17alpha-(1-propynyl) estra-4,9-dien-3-one ;
- la 17bêta-hydroxy 11bêta-[4-[(méthyl) (1-méthyléthyl) amino] phényl] 17alpha-(1-propynyl) estra-4,9-dien-3-one ;
- 20 - la (Z)-11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 17alpha-(1-propènyl) estra-4,9-dien-3-one.

Parmi les microsphères de l'invention on retient également celles dans lesquelles le stéroïde anti-oestrogène est un produit répondant à la formule (I_B) :

25

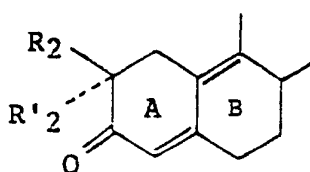


30

35

dans laquelle les cycles A et B ont l'une des structures suivantes :

- a) soit A et B représentent le groupement :

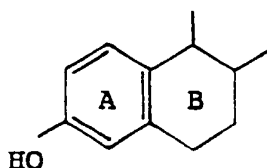


5

dans lequel R_2 et R'_2 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;

b) soit A et B représentent le groupement :

10



15 R_{17} et R'_{17} sont tels que :

- soit R_{17} et R'_{17} forment ensemble une fonction cétone,
- soit R_{17} est un radical hydroxyle ou un radical acyloxy et R'_{17} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alcényle ou alcynyle ayant au plus 8 atomes de carbone, éven-

20 tuellement substitué,

X, Y et Z sont tels que :

- X représente un radical méthylène, un groupement arylène, un radical $\text{CH}_2\text{-O}$ ou arylénoxy lié au stéroïde par un atome de carbone,

25 - Y représente une simple liaison ou une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux arylène ou oxygène et éventuellement terminée par un radical arylène,

30 - Z représente une simple liaison ou un radical $\text{CH}_2\text{-O}$ lié au radical Y par l'atome de carbone,

étant entendu que lorsque Y et Z sont une simple liaison, X ne peut être un radical méthylène ou $\text{CH}_2\text{-O}$,

RA et RA', identiques ou différents, représentent un atome

35 d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical aryle, alkyl ou dialkylamino, hydroxy ou carboxyl estérifié, ou RA et RA' forment avec l'atome d'azote auquel

ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, saturé ou non, renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi le groupe constitué par les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre et éventuellement substitué par un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu que l'un au moins des substituants RA ou RA' n'est pas un atome d'hydrogène.

Parmi ces derniers, on retient de préférence ceux dans lesquels :

- 10 - Z représente une simple liaison,
- R₂ et R'₂ identiques représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,
- R₁₇ représente un radical hydroxyle,
- R'₁₇ représente un atome d'hydrogène, un radical éthyne ou
- 15 un radical propynyle,
- X représente un radical méthylène et Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 5 à 10 atomes de carbone, ou X représente un radical phénylène et Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 3 à 10 atomes de carbone et de
- 20 préférence le N-butyl 4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-11bêta-yl) N-méthyl benzèneoctanamide.

Les produits de formule (I_A) peuvent ainsi par exemple être constitués par les produits décrits dans les demandes de brevets français déposés par la demanderesse le 9 Janvier 1981

25 sous le numéro 81-00272, le 29 Juin 1984 sous le numéro 84-10304 ou le 30 Décembre 1987 sous le numéro 87-18376.

Les produits de formule (I_A) peuvent également être constitués par les produits décrits dans la demande de brevet français déposée par la demanderesse le 11 Juin 1982 sous le

30 numéro 82-10205.

Les produits de formule (I_B) peuvent par exemple être constitués par les produits décrits dans la demande de brevet français déposée par la demanderesse le 24 Février 1989 sous le numéro 89-02384.

- 35 L'invention a également pour objet un procédé de préparation des microsphères telles que définies ci-dessus, procédé caractérisé en ce que l'on prépare simultanément :
- une phase organique renfermant un stéroïde anti-oestrogène

ou anti-progestomimétique, un copolymère d'acide lactique et glycolique, un solvant non miscible avec la phase aqueuse,
 - une phase aqueuse renfermant un émulsionnant,
 ajoute la phase organique dans la phase aqueuse sous forte
 5 agitation pour obtenir une émulsion dont on évapore le solvant
 sous pression réduite, filtre les microsphères ainsi obtenues,
 les lave et sèche.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de
 l'invention le procédé ci-dessus décrit est caractérisé en ce
 10 que :

- le copolymère d'acide lactique et glycolique est un copolymère de type "PLGA Polylactique Glycolic Acid" tel que les copolymères RESOMER[®],
- le solvant non miscible est un solvant non miscible avec la
 15 phase dispersante tel que le chloroforme ou le dichloro-
 méthane,
- l'émulsionnant peut être constitué par un polyoxyéthylène sorbitan monooléate, de l'alginate de sodium, ou par un alcool polyvinylique,
- 20 - l'évaporation du solvant sous pression réduite est
 avantageusement réalisée en effectuant un léger chauffage.

Lors de la mise en oeuvre du procédé ci-dessus décrit, on utilise de préférence les copolymères commercialisés sous la
 marque RESOMER[®] RG 503, RG 504, RG 505, RG 506 ou RG 508 afin
 25 d'obtenir des microsphères qui libèrent le principe actif dans
 un délai d'un mois environ.

Parmi les solvants non miscibles précités, on utilise de préférence le dichlorométhane.

L'émulsionnant peut avantageusement être un alcool poly-
 30 vinylique tel que le produit commercialisé sous la marque
 Mowiol[®] par la Société Hoechst. Ce dernier peut être utilisé
 à une concentration voisine de 0,3 p/v. La réaction est
 avantageusement effectuée à une température comprise entre 5
 et 15°C.

35 Pour effectuer l'évaporation du solvant, on opère avanta-
 geusement sous pression réduite en augmentant progressivement
 la température du milieu réactionnel. A l'issue de l'étape
 d'évaporation, on filtre les microsphères sur verre fritté,

lave et met à sécher à l'étuve pendant 24 heures environ. On peut stériliser les microsphères par radiostérilisation.

L'invention a également pour objet une variante du procédé de préparation des microsphères telles que décrites 5 ci-dessus caractérisée en ce que l'on prépare une phase organique renfermant :

- un stéroïde anti-oestrogène ou anti-progestomimétique,
- un copolymère d'acide lactique et glycolique,
- un solvant organique,

10 puis nébulise directement ladite phase organique pour obtenir les microsphères recherchées, les lave et sèche.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de cette variante, le solvant organique est un solvant organique tel que l'acétone, l'éthanol, le tétrahydrofurane, le dichlo- 15 rométhane ou le chloroforme.

L'invention a également pour objet les microsphères telles qu'obtenues lors de la mise en oeuvre du procédé ci-dessus décrit et de sa variante.

Les microsphères objet de la présente invention peuvent 20 être utilisées dans le traitement à longue durée d'affections nécessitant une libération très progressive et continue du principe actif.

Les microsphères renfermant un stéroïde antiprogestomimétique peuvent ainsi par exemple être utilisées dans le 25 traitement des dérèglements hormonaux, dans le traitement de l'endométriose ou dans le traitement de tumeurs hormono dépendantes.

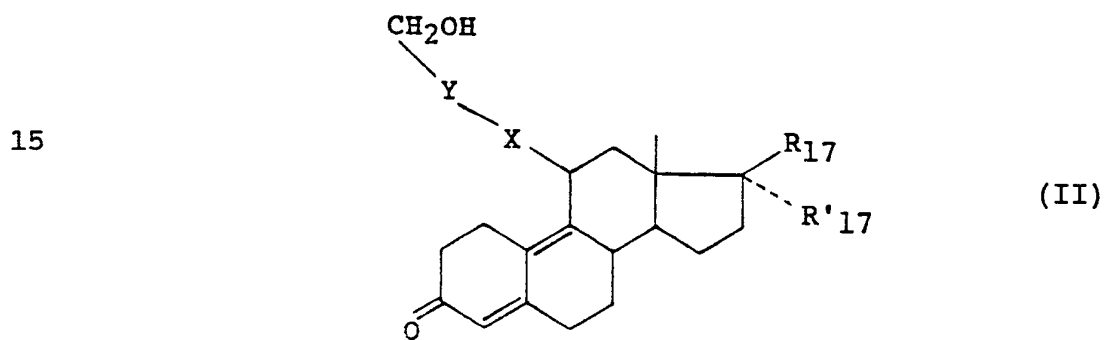
De la même manière, les microsphères renfermant un stéroïde anti-oestrogène peuvent être utilisées pour lutter 30 contre les troubles dus à une hypersécrétion de glucocorticoïdes et notamment contre le vieillissement en général et plus particulièrement contre l'hypertension, l'athérosclérose, l'ostéoporose, le diabète, l'obésité ainsi que la dépression de l'immunité et l'insomnie.

35 Ces produits peuvent également présenter un intérêt dans le traitement de certaines tumeurs hormono-dépendantes.

Les microsphères objet de l'invention peuvent être administrées par voie sous cutanée ou intramusculaire.

L'invention a enfin pour objet les suspensions injectables renfermant les microsphères objet de l'invention. Ces suspensions peuvent être aqueuses et peuvent avantageusement renfermer de 20 à 100 mg/ml de microsphères telles que 5 décrites ci-dessus ; elles peuvent être préparées selon les méthodes usuelles.

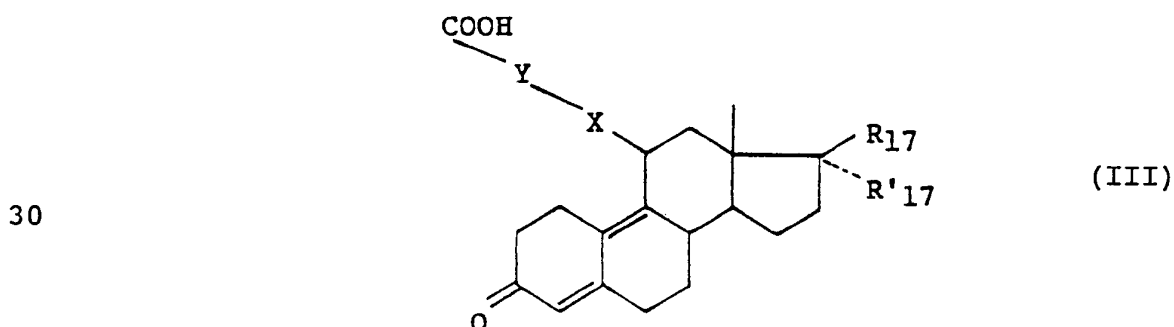
Comme indiqué dans la demande de brevet français déposée par la demanderesse le 24 Février 1989 sous le numéro 89-02384, les produits de formule (I_B) peuvent être préparés par 10 un procédé caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



20

dans laquelle X, Y, R₁₇ et R'₁₇ ont la signification déjà indiquée, étant entendu que R₁₇ ne peut représenter un radical hydroxyle,

- soit à l'action d'un agent d'oxydation pour obtenir le 25 produit de formule (III) :

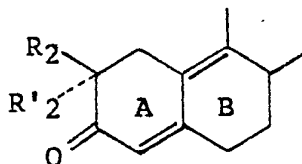


que l'on soumet à l'action d'un agent permettant d'activer la fonction carboxylique, puis à l'action d'un composé de formule 35 (IV) :



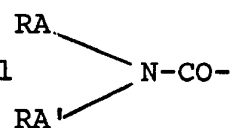
dans laquelle RA et RA' ont la signification déjà indiquée pour obtenir le produit de formule (Ia) correspondant au composé de formule (I) dans laquelle Z est une simple liaison et les cycles A et B représentent le groupement :

5



10 dans lequel R_2 et R'_2 sont un atome d'hydrogène,

- soit à une réaction d'introduction du radical



pour obtenir le produit de formule (I'a) correspondant au composé de formule (I) dans laquelle Z est un radical méthyl-énoxy et les cycles A et B ont la même signification que dans les produits de formule (Ia),

produits (Ia) et (I'a) que, si désiré,

- soit l'on soumet à un agent de réduction lorsque R_{17} et R'_{17} forment ensemble une fonction cétone,

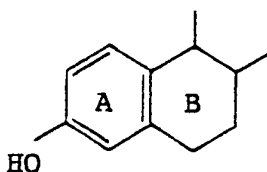
- soit l'on soumet à un agent d'acylation lorsque R_{17} représente une fonction hydroxy,

- soit l'on soumet à un agent de saponification lorsque R_{17} représente une fonction acyloxy,

25 - soit l'on soumet à une alkylation en position 2, lorsque l'un au moins des radicaux R_2 et R'_2 , représente un atome d'hydrogène,

- soit l'on soumet à un agent d'aromatisation du cycle A, puis à un agent de saponification ménagée pour obtenir les produits de formule (Ib) correspondant aux produits de formule (Ia) et les produits de formule (I'b) correspondant aux produits de formule (I'a) et dans lesquelles les cycles A et B représentent le groupement :

35



produits de formules (Ib) et (I'b) que si désiré,
 - soit, lorsque R₁₇ et R'₁₇ forment ensemble une fonction
 cétone, l'on soumet à un agent de réduction ou l'on soumet à
 un complexe métallique de formule (V) :



dans laquelle M représente un atome métallique et R'₁₇ a la
 même signification qu'à la revendication 1, étant entendu
 qu'il ne s'agit pas d'un atome d'hydrogène,
 10 soit, lorsque R₁₇ est un radical hydroxyle, l'on soumet à un
 agent d'acylation sélective en position 17,
 soit, lorsque RA ou RA' est un atome d'hydrogène, l'on soumet
 à un agent d'alkylation.

Il va être donné maintenant à titre non limitatif des
 15 exemples de mise en oeuvre de l'invention.

**Exemple 1 : microsphères de 17bêta-hydroxy 11bêta-[4-
 (diméthylamino) phényl] 17alpha-(1-propynyl) estra-4,9-dien-3-
 one (ci-après produit A)**

Dans un réacteur thermostaté à 10°C contenant 250 ml
 20 d'une solution aqueuse à 0,3 % p/p de polyvinyl alcool
 hydrolysé (Mowiol 8/88) maintenue à 10°C, on introduit une
 solution organique de viscosité connue constituée par 1 g de
 copolymère d'acide D,L-lactique et d'acide glycolique
 (RESOMER^R 503) dans 17 g de dichlorométhane et 0,5 g de
 25 produit A.

On émulsionne 15 minutes sous forte agitation (250 t/m).
 On maintient l'agitation (250 t/m) et élève la température à
 17°C pendant 1 heure.

En maintenant l'agitation, on élève la température à 22°C
 30 sous pression réduite à 550 mm de Hg pendant 15 minutes. On
 abaisse la pression à 500 mm de Hg pendant 45 minutes en
 maintenant les autres paramètres. On abaisse la pression à
 400 mm de Hg pendant 2 heures 30 minutes en maintenant l'agi-
 tation dans l'enceinte thermostatée à 22°C.

35 A l'issue de ces cycles, on ramène pression et tempé-
 rature à l'ambiance.

On filtre les microsphères ainsi obtenues sous pression
 réduite (filtre porosité 3) lave, sèche en étuve sous pression

réduite.

Exemple 2 : microsphères de 17bêta-hydroxy 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17alpha-(1-propynyl) estra-4,9-dien-3-one (ci-après produit A)

5 En opérant comme à l'exemple 1, mais au départ d'une solution organique constituée par 1 g de copolymère d'acide D,L-lactique et d'acide glycolique (RESOMER^R 505) dans 23 g de dichlorométhane et 0,5 g de produit A, on a obtenu des microsphères renfermant le produit A.

10 **Exemple 3 : microsphères de 17bêta-hydroxy 11bêta-[4-(méthyl (1-méthyl éthyl) amino] phényl] 17alpha-(1-propynyl) estra-4,9-dien-3-one (ci-après produit B)**

En opérant comme à l'exemple 1, mais au départ d'une solution organique constituée par 1 g de copolymère d'acide
15 D,L-lactique et d'acide glycolique (RESOMER^R 504) dans 17,5 g de dichlorométhane et 0,5 g de produit B, on a obtenu des microsphères renfermant le produit B.

Exemple 4 : microsphères de (Z)-11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 17alpha-(1-propényl) estra-4,9-dien-3-
20 **one (ci-après produit C)**

En opérant comme à l'exemple 1, mais au départ d'une solution organique constituée par 1 g de copolymère d'acide D,L-lactique et d'acide glycolique (RESOMER^R 506) dans 28 g de dichlorométhane et 0,75 g de produit C, on a obtenu des
25 microsphères renfermant le produit C.

Exemple 5 : microsphères de 17bêta-hydroxy 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17alpha-(1-propynyl) estra-4,9-dien-3-
one (ci-après produit A)

On introduit dans un réacteur 5 g de copolymère d'acide
30 D,L-lactique et d'acide glycolique (RESOMER^R 503), 55 g de chlorure de méthylène, 1,5 g de produit A. On agite vigoureusement la solution organique ainsi obtenue et nébulise. On filtre les microsphères ainsi obtenues, lave et sèche à l'étuve.

35 **Exemple 6 :**

On a préparé un soluté injectable aqueux renfermant :

- microsphères obtenues à l'exemple 1 200 mg
- excipient aqueux stérile q.s.p. 2 ml

Exemple 7 :

On a préparé un soluté injectable huileux renfermant :

- microsphères obtenues à l'exemple 3 150 mg
- excipient huileux stérile q.s.p. 2 ml

5

Etude Pharmacocinétique**Matériel et méthode :**

On a utilisé 25 rats femelles répartis en 5 groupes de 5 animaux. Un groupe a servi de témoin.

10 Les rats des 4 autres groupes ont reçu une administration unique de 33 mg de produit A inclu dans des microsphères.

Au jour 1, chacun de ces 4 groupes a reçu un traitement différent.

- Groupe A : microsphères obtenues à l'exemple 1 adm-
15 nistrées par voie sous cutanée.

- Groupe B : microsphères obtenues à l'exemple 1 adm-
nistrées par voie intramusculaire.

- Groupe C : microsphères obtenues à l'exemple 2 adm-
nistrées par voie sous-cutanée.

20 - Groupe D : microsphères obtenues à l'exemple 2 adm-
nistrées par voie intramusculaire.

Des prélèvements sanguins ont été effectués dans le sinus rétro orbiculaire aux jours suivants :

- . jour 1, avant administration,
- 25 . jours 4 - 8 - 12 - 19 - 26.

Le produit A a été dosé dans le plasma par spectrophotométrie U.V après extraction et séparation par HPLC.

Résultats :

30 Le produit A n'a pas été détecté au jour 1 avant traitement ni dans les prélèvements du groupe témoin.

Les moyennes et écarts types de la moyenne des concentrations plasmatiques de produit A des groupes traités du jour 4 au jour 26 figurent dans le tableau ci-après :

35

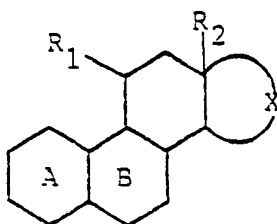
		JOURS DE PRELEVEMENT					
	TRAITEMENT	J-1	J-4	J-8	J-12	J-19	J-26
5	Groupe A	0.003	0.055	0.078	0.101	0.046	0.043
		±	±	±	±	±	±
	CONC(mg.1-1)	0.003	0.015	0.018	0.021	0.007	0.012
10	Groupe B	0.000	0.124	0.132	0.127	0.034	0.023
		±	±	±	±	±	±
	CONC(mg.1-1)	0.000	0.008	0.018	0.019	0.008	0.002
15	Groupe C	0.000	0.053	0.025	0.020	0.154	0.063
		±	±	±	±	±	±
	CONC(mg.1-1)	0.000	0.005	0.003	0.004	0.013	0.016
20	Groupe D	0.000	0.044	0.033	0.014	0.073	0.080
		±	±	±	±	±	±
	CONC(mg.1-1)	0.000	0.004	0.009	0.004	0.011	0.008

Conclusion :

Les différents traitements permettent d'obtenir une libération lente et permanente du produit A qui se traduit par une activité pharmacologique et des concentrations plasmatiques mesurables pendant au moins 26 jours.

REVENDICATIONS

- 1) Utilisation de nouvelles microsphères injectables biodégradables, pour l'obtention d'un médicament présentant une activité anti-oestrogène ou anti-progestomimétique, caractérisée en ce que lesdites microsphères injectables biodégradables sont constituées par :
- un copolymère d'acide lactique et glycolique,
 - un stéroïde anti-oestrogène ou anti-progestomimétique.
- 2) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le copolymère d'acide lactique et glycolique est un copolymère d'acide D,L-lactique et d'acide glycolique.
- 3) Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le copolymère renferme de 25 à 75 % d'acide D,L-lactique et de 75 à 25 % d'acide glycolique.
- 4) Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que le copolymère renferme environ 50 % d'acide D,L-lactique et environ 50 % d'acide glycolique.
- 5) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le stéroïde anti-oestrogène ou anti-progestomimétique est un 19-nor stéroïde ou 19-nor D-homostéroïde substitué en position 11 β et éventuellement en 2.
- 6) Microsphères selon la revendication 5, caractérisées en ce que le stéroïde anti-progestomimétique est un produit répondant à la formule (I_A) :

(I_A)

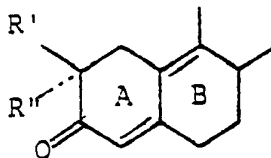
30

dans laquelle R₁ représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone, R₂ représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, X représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement

substitué et éventuellement porteur d'une insaturation, les cycles A et B ayant l'une des structures suivantes :

a) - Soit A et B représentent le groupement :

5

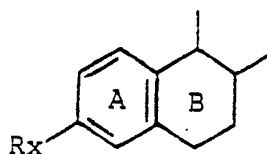


dans lequel R' et R'' identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes

10 de carbone ;

b) - Soit A et B représentent le groupement :

15

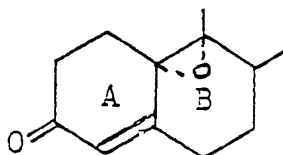


Rx représentant un atome d'hydrogène ou un groupement -ORe, dans lequel Re représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement

20 substitué ou un radical acyle ;

c) - Soit A et B représentent le groupement :

25



ainsi que les sels d'addition des produits de formule (I_A) avec les acides.

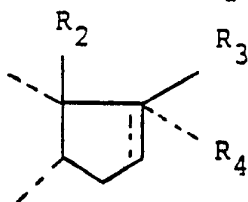
7) Microsphères selon la revendication 6, caractérisées en ce que dans le produit de formule (I_A),

- R₁ comporte un hétéroatome de préférence l'azote ou le soufre,

- R₂ représente un radical méthyle ou éthyle,

- X représente le reste d'un cycle,

35



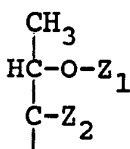
dans lequel R_2 conserve la même signification que précédemment, R_3 et R_4 identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un radical OH, $Oalc_4$, $O-CO-alc_5$, alc_4 et alc_5 représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8

5 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, soit un radical $-C(=O)-CH_2OH$, soit un radical $-COCH_2OCOalc_6$, dans lequel alc_6 représente un radical

10 alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical $CO-CO_2H$, ou $CO-CO_2-alc_7$ dans lequel alc_7 représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone,

15 soit un radical $-C(=O)H$, soit un radical $-C(=O)NHalC_8$, dans lequel alc_8 représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical $-C \equiv N$, soit R_3 et R_4 forment ensemble

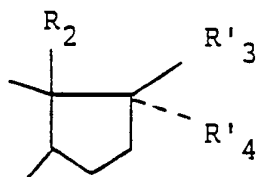
20 un radical :



25 dans lequel Z_1 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical acyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et Z_2 un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

8) Microsphères selon la revendication 6 ou 7, caractérisées

30 en ce que dans le produit de formule (I_A) , X représente le reste d'un cycle :



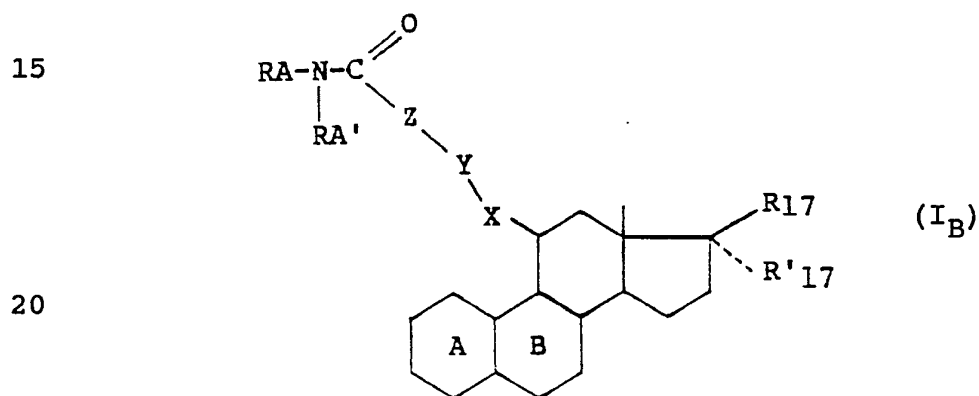
35

dans lequel R_2 conserve la même signification que précédemment R'_3 représente un radical OH, et R'_4 un radical alkynyle ou alkényle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone.

9) Microsphères selon la revendication 6, 7 ou 8, caractérisées en ce que le produit de formule (I_A) est choisi dans le groupe constitué par :

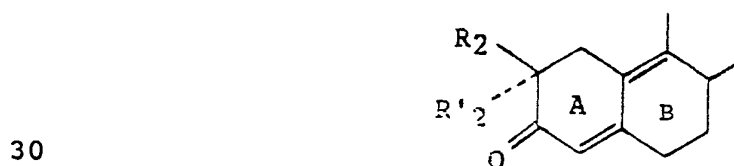
- la 17bêta-hydroxy 11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17alpha-5 (1-propynyl) estra-4,9-dien-3-one ;
- la 17bêta-hydroxy 11bêta-[4-[(méthyl) (1-méthyléthyl) amino] phényl] 17alpha-(1-propynyl) estra-4,9-dien-3-one ;
- la (Z)-11bêta-[4-(diméthylamino) phényl] 17bêta-hydroxy 17alpha-(1-propényl) estra-4,9-dien-3-one.

10) Microsphères selon la revendication 5, caractérisées en ce que le stéroïde anti-oestrogène est un produit répondant à la formule (I_B) :



dans laquelle les cycles A et B ont l'une des structures
25 suivantes :

a) soit A et B représentent le groupement :



dans lequel R₂ et R'₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;

b) soit A et B représentent le groupement :



R_{17} et R'_{17} sont tels que :

- soit R_{17} et R'_{17} forment ensemble une fonction cétone,
- soit R_{17} est un radical hydroxyle ou un radical acyloxy et R'_{17} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alcényle ou alcynyle ayant au plus 8 atomes de carbone, éventuellement substitué,

X, Y et Z sont tels que :

- X représente un radical méthylène, un groupement arylène, un radical $\text{CH}_2\text{-O}$ ou arylénoxy lié au stéroïde par un atome de carbone,
- Y représente une simple liaison ou une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, éventuellement interrompue par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux arylène ou oxygène et éventuellement terminée par un radical arylène,
- Z représente une simple liaison ou un radical $\text{CH}_2\text{-O}$ lié au radical Y par l'atome de carbone, étant entendu que lorsque Y et Z sont une simple liaison, X ne peut être un radical méthylène ou $\text{CH}_2\text{-O}$,

RA et RA', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical aryle, alkyl ou dialkylamino, hydroxy ou carboxyl estérifié, ou RA et RA' forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, saturé ou non, renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi le groupe constitué par les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre et éventuellement substitué par un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu que l'un au moins des substituants RA ou RA' n'est pas un atome d'hydrogène.

11) Microsphères selon la revendication 10, caractérisées en ce que dans le produit de formule (I_B),

- Z représente une simple liaison,
- R_2 et R'_2 identiques représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,
- R_{17} représente un radical hydroxyle,
- R'_{17} représente un atome d'hydrogène, un radical éthynyle ou

- un radical propynyle,
 - X représente un radical méthylène et Y est une chaîne linéaire saturée renfermant de 5 à 10 atomes de carbone, ou X représente un radical phénylène et Y est une chaîne
- 5 linéaire saturée renfermant de 3 à 10 atomes de carbone.
- 12) Microsphères selon la revendication 10 ou 11, caractérisées en ce que le produit de formule (I_B) est le N-butyl 4-(3,17bêta-dihydroxy estra-1,3,5(10)-trien-11bêta-yl) N-méthyl benzèneoctanamide.
- 10 13) Procédé de préparation des microsphères telles que définies à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare simultanément :
- une phase organique renfermant un stéroïde anti-oestrogène ou anti-progestomimétique, un copolymère d'acide lactique et
 - 15 glycolique, un solvant non miscible avec la phase aqueuse,
 - une phase aqueuse renfermant un émulsionnant,
- ajoute la phase organique dans la phase aqueuse sous forte agitation pour obtenir une émulsion dont on évapore le solvant sous pression réduite, filtre les microsphères ainsi obtenues,
- 20 les lave et sèche.
- 14) Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que :
- le copolymère d'acide lactique et glycolique est un copolymère de type "PLGA Polylactique Glycolic Acid" tel que les copolymères RESOMER^R,
 - 25 - le solvant non miscible est un solvant non miscible avec la phase dispersante tel que le chloroforme ou le dichlorométhane,
 - l'émulsionnant peut être constitué par un polyoxyéthylène sorbitan monooléate, de l'alginate de sodium, ou par un alcool
 - 30 polyvinylique,
 - l'évaporation du solvant sous pression réduite est avantageusement réalisée en effectuant un léger chauffage.
- 15) Variante du procédé de préparation des microsphères telles que définies à la revendication 1, caractérisée en ce que l'on
- 35 prépare une phase organique renfermant :
- un stéroïde anti-oestrogène ou anti-progestomimétique,
 - un copolymère d'acide lactique et glycolique,
 - un solvant organique,

puis nébulise directement ladite phase organique pour obtenir les microsphères recherchées, les lave et sèche.

16) Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que :

- le solvant organique est un solvant organique tel que

5 l'acétone, l'éthanol, le tétrahydrofurane, le dichlorométhane ou le chloroforme.

17) Microsphères telles qu'obtenues par le procédé décrit à l'une quelconque des revendications 13 à 16.

18) Suspensions injectables renfermant les microsphères telles
10 que décrites à l'une quelconque des revendications 1 à 12 et 17.

19) Suspensions injectables renfermant de 20 à 100 mg/ml de microsphères telles que décrites à l'une quelconque des revendications 1 à 12 et 17.

