

(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
3 octobre 2013 (03.10.2013)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2013/144356 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 31/565 (2006.01) A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/566 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)
A61K 31/567 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2013/056840

(22) Date de dépôt international :

29 mars 2013 (29.03.2013)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

1252906 30 mars 2012 (30.03.2012) FR
1257221 25 juillet 2012 (25.07.2012) FR

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant : EFFIK [FR/FR]; Bâtiment "le Newton", 9-11, rue Jeanne Braconnier, F-92360 Meudon La Foret (FR).

(72) Inventeurs : GNAKAMENE, Céline; 41 rue Cantagrel, F-75013 Paris (FR). LEVY-TOLEDANO, Rachel; 50 Quai Alphonse Gallo, F-92100 Boulogne (FR).

(74) Mandataire : REGIMBEAU; 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (FR).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : STEROID, IN PARTICULAR A PROGESTIN, COMICRONIZED WITH A POLYMER HAVING THE PYRROLIDONE GROUP, AND COMPOSITIONS AND USES

(54) Titre : STÉROÏDE, EN PARTICULIER UN PROGESTATIF, CO-MICRONISÉ AVEC UN POLYMÈRE PORTANT LE GROUPE PYRROLIDONE, COMPOSITIONS ET UTILISATIONS

(57) Abstract : The present invention relates to a steroid, in particular a progestin, comicronized with a polymer including one constitutional unit having the pyrrolidone group. The polymer is, in particular, polyvinylpyrrolidone, polyvinylpolyrrolidone, poly(1-vinylpyrrolidone-co-vinyl acetate), and the mixtures thereof. The invention also relates to a pharmaceutical composition including said steroid, in particular a progestin, comicronized with said polymer, and to a method for comicronizing a steroid, in particular a progestin, with a polymer including a constitutional unit having the pyrrolidone group. The invention finally relates to the resulting micronized product or the composition for the use thereof in the treatment or prevention of a physiological condition associated with an insufficiency in the secretion of progesterone, testosterone, or DHEA, or other conditions that require treatment with a steroid, in particular a progestin.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet un stéroïde, en particulier un progestatif, co-micronisée avec un polymère comprenant une unité constitutive portant le groupe pyrrolidone. Le polymère est en particulier le polyvinylpyrrolidone, le polyvinylpolyrrolidone, le poly (1-vinylpyrrolidone-co-vinyl acétate), et leurs mélanges. L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant ledit stéroïde, en particulier un progestatif, co-micronisée avec ce polymère et un procédé de co-micronisation d'un stéroïde, en particulier d'un progestatif, avec un polymère comprenant une unité constitutive portant le groupe pyrrolidone. L'invention concerne enfin le micronisé ou la composition pour leur utilisation dans le traitement ou la prévention d'une condition physiologique liée à l'insuffisance de la sécrétion de la progestérone, la testostérone ou la DHEA, ou autres conditions nécessitant un traitement par un stéroïde, en particulier un progestatif.

WO 2013/144356 A1

Stéroïde, en particulier un progestatif, co-micronisé avec un polymère portant le groupe pyrrolidone, compositions et utilisations

La présente invention a pour objet, en tant que produit nouveau, un stéroïde, en particulier un progestatif, co-micronisée avec un polymère comprenant une unité constitutive portant le groupe pyrrolidone, une composition pharmaceutique le contenant, un procédé pour leur préparation ainsi que leurs utilisations.

Le stéroïde est avantageusement la progestérone, la testostérone ou la déhydroépiandrostérone (DHEA).

La progestérone est une hormone qui est synthétisée, chez la femme, lors de la phase lutéale essentiellement par l'ovaire, plus précisément par les cellules du corps jaune, au cours de la grossesse par le placenta et, à un moindre degré, par les glandes surrénales. La concentration plasmatique de progestérone varie pendant le cycle menstruel.

La progestérone est secrétée en plus forte quantité à partir du 14^e jour du cycle par les cellules du corps jaune. Elle permet le maintien et la différenciation de la muqueuse utérine, le développement de la vascularisation de l'endomètre, et l'apparition de glandes utérines responsables de l'aspect dentelé de la muqueuse utérine.

C'est la progestérone qui permet la préparation de l'endomètre à l'implantation de l'œuf dans l'utérus et à la nidation. En cours de grossesse, elle prépare également la glande mammaire à la lactation et joue le rôle de relaxant naturel pour éviter les contractions utérines. S'il n'y a pas fécondation, le taux de progestérone chute.

L'insuffisance en progestérone, dite insuffisance lutéale, peut être responsable de nombreuses pathologies, notamment de fausses couches successives, de troubles du cycle, et du syndrome prémenstruel.

Le terme « progestatif » désigne ici tout stéroïde présentant une affinité pour les récepteurs à la progestérone et capable de reproduire de façon plus ou moins complète les effets biologiques de la progestérone.

Les progestatifs comprennent la progestérone ainsi que les progestatifs de synthèse. A titre d'exemple de progestatif de synthèse, on peut citer :

-les progestatifs de synthèse 1 (pregnanes), molécules proches de la progestérone dans leur formule chimique, par exemple, la rétroprogestérone (isomère de la

progestérone, encore appelé dydrogestérone), le medrogestérone, les dérivés de la norprogestérone (tels que démégestone ou promégestone). Ces molécules ont une activité extragestative comparable à celle de la progestérone. Ils n'ont pas d'effet androgénique.

5 - les progestatifs de synthèse 2 (pregnanes), qui sont des dérivés de la 17 α -hydroxy-progestérone, par exemple l'acétate de cyprotérone, l'acétate de médroxyprogestérone, l'acétate de chlormadidone, l'acétate de nomégestrol. Il s'agit de substances utilisables *per os* qui pour certaines ont un effet anti-androgénique et antigonadotrope ; elles sont utilisées également comme
10 inhibiteurs de l'ovulation. Leur effet sur le récepteur des androgènes, vérifié chez l'animal de laboratoire, en contre-indique par prudence l'administration pendant la grossesse, mais non l'utilisation, même en cures prolongées, en dehors de la gestation.

- les progestatifs de synthèse 3 (estranes ou norandrostanes), qui sont des
15 norstéroïdes. Ce sont des dérivés de la 19 nortestostérone. On peut citer à titre d'exemple la noréthindrone, le norgestimate, le levonorgestrel, le désogestrel (3-céto désogestrel) et le gestodène. Ils sont fortement antigonadotropes et sont utilisés comme inhibiteurs de l'ovulation.

La déhydroépiandrosterone (DHEA), est aussi connue sous le nom de 3- β -
20 hydroxyandrost-5-en-17-one, 15 déhydroisoandrosterone, trans déhydroandrosterone, Δ^5 -androstén-3- β -ol-17-one, et prastérone.

La DHEA est un intermédiaire formé naturellement au cours de la synthèse de divers stéroïdes à partir du cholestérol. La DHEA est l'hormone stéroïdienne la plus
25 abondante chez l'homme et est produite principalement par le cortex de la glande surrénale sous forme d'ester de sulfate inactif (DHEA-S). La production de DHEA se produit également dans les testicules, les ovaires et le cerveau.

La DHEA a été impliquée dans une vaste gamme d'effets biologiques chez
l'homme et d'autres mammifères. Elle agit sur le récepteur des androgènes à la fois
30 directement et par l'intermédiaire de ses métabolites, qui comprennent androstanediol et l'androstènedione, qui peuvent subir une conversion supplémentaire pour produire la testostérone androgène et l'estrone estrogènes, l'estradiol et estriol.

La DHEA a été proposée pour une utilisation dans le traitement de nombreuses maladies, telles que le lupus érythémateux systémique, insuffisance surrénalienne primaire, la maladie d'Addison, la diminution de la libido, l'obésité, l'ostéoporose, la fibromyalgie et les affections gynécologiques bénignes telles que l'endométriose.

5 La question de la perte d'androgènes, en particulier la testostérone, est un problème potentiel connu par toutes les femmes utilisant des contraceptifs oraux hormonaux. La DHEA peut être administrée par des voies variées. Contrairement à plusieurs autres androgènes connus, la DHEA est active par voie orale.

La testostérone est une hormone stéroïdienne, du groupe des androgènes. Chez
10 les mammifères la testostérone est sécrétée par les testicules des mâles. C'est la principale hormone sexuelle mâle et le stéroïde anabolisant « originel ».

La testostérone intervient dans la virilisation via ses récepteurs (la voix devient plus grave, la pousse des poils est stimulée). La testostérone joue un rôle dans le désir sexuel, de façon certaine chez l'homme, et plus ou moins chez la femme. Son rôle dans
15 l'activité, voire l'agressivité, a été établi. La testostérone participe aussi à la perte de cheveux des hommes avec l'âge.

À l'image des autres hormones stéroïdiennes, la testostérone est un dérivé du cholestérol. C'est dans les testicules que les plus grandes quantités de testostérone sont produites, mais elle est également synthétisée en plus petites quantités par les cellules
20 thécales et les ovaires, la zone réticulée de la cortico-surrénale, et le placenta. Chez la femme, une grande partie de la testostérone est synthétisée par « conversion périphérique », c'est-à-dire sur le site même d'action, dans les tissus. Si on considère l'ensemble des sources de testostérone chez la femme, en comptabilisant la conversion périphérique, on estime que la production chez la femme est d'environ 60 % de la
25 testostérone produite chez l'homme.

Comme la plupart des hormones, la testostérone est amenée aux tissus cibles par le sang, dans lequel elle est liée à une protéine plasmatique de transport spécifique, la sex hormone binding globulin (en)(SHBG). Il existe un équilibre entre la fraction de testostérone fixée sur la SHBG et la fraction libre. Seule la testostérone libre et celle liée
30 à l'albumine est biologiquement active.

Parmi les progestatifs adaptés à l'hormonothérapie substitutive, la progestérone micronisée est préférée du fait de son absence d'effet androgène et de son innocuité

métabolique. La supplémentation par de la progestérone permet également de traiter les insuffisances lutéales. Toutefois son absorption par voie orale est limitée du fait de sa faible solubilisation dans les milieux intestinaux. La progestérone est faiblement absorbée par l'intestin et, de plus, elle est soumise à une dégradation gastro-intestinale et hépatique rapide ce qui lui confère une demi-vie plasmatique relativement brève. La progestérone par voie orale a une biodisponibilité faible et inconstante qui varie considérablement avec l'alimentation, notamment parce que, dans les formulations actuelles, la progestérone est en suspension dans une phase huileuse. Ainsi, pour éviter une variabilité excessive des taux de progestérone, des formulations de la progestérone qui permettraient de s'affranchir de l'effet repas sont recherchées. En fait, les voies d'administration autres qu'orale (par exemple vaginale, rectale, intramusculaire, transdermique) semblent plus adéquates pour maintenir pendant plusieurs heures consécutives une concentration de progestérone au niveau physiologique de la phase lutéale.

De même, la testostérone est essentiellement formulée par voie transdermique ou injectable. La seule formulation orale est, comme pour la progestérone, une suspension dans une phase huileuse.

Or, le mode d'administration par voie orale présente, pour le patient notamment, des avantages déterminants par rapport à d'autres méthodes d'administration.

Il est connu dans la demande de brevet FR 76 36007 une formulation contenant de la progestérone micronisée en suspension huileuse, ce qui a permis d'augmenter la biodisponibilité de la progestérone par voie orale. Cette formulation est vendue en France sous la marque UTROGESTAN®. L'élévation de la progestéronémie débute dès la première heure et les taux plasmatiques les plus élevés s'observent 1 à 3 heures après la prise. Les études pharmacocinétiques réalisées chez des volontaires ont montré qu'après l'ingestion simultanée de deux capsules d'UTROGESTAN® 100 mg, la progestéronémie passe en moyenne de 0,13 ng/ml à 4,25 ng/ml après 1 heure, 11,75 ng/ml à 2 heures, 8,37 ng/ml à 4 heures, 2 ng/ml à 6 heures et 1,64 ng/ml à 8 heures. Il existe de sensibles variations individuelles. Dans le plasma, les métabolites principaux sont l'alloprégnanolone (3 α -hydroxy-5 α -pregnane-20-one), la 5 α -dihydro-progesterone et la pregnanolone (3 α -hydroxy-5 β -pregnane-20-one)

Cependant, les excipients utilisés sont l'huile de tournesol ou l'huile d'arachide, et la lecithine de soja. Or l'huile d'arachide et la lecithine de soja présentent des propriétés allergéniques et des réactions d'hypersensibilité importantes.

Il existe donc un besoin d'une formulation de progestérone micronisée ne
5 présentant pas d'inconvénient en termes d'allergénicité. Il existe un besoin d'améliorer l'absorption de la progestérone dans le tube digestif.

La demande de brevet WO97/04749 décrit des compositions pharmaceutiques, comprenant de la progestérone micronisée et l'huile de carthame de type II. Il a ainsi été possible de formuler des compositions dépourvues de lecithine de soja et d'huile
10 d'arachide tout en conservant les qualités de dispersions de la progestérone micronisée dans la composition pharmaceutique.

La demande de brevet WO 02/069978 décrit des formulations pharmaceutiques comprenant un progestatif, en particulier la progestérone, co-micronisée avec un tensioactif, le laurylsulfate de sodium. De telles formulations permettent d'améliorer la
15 biodisponibilité du progestatif. Elles présentent en outre une bonne solubilité.

Cependant, l'utilisation de laurylsulfate de sodium présente des inconvénients, notamment liés à sa toxicité sur les jonctions serrées (Boulenc X, Breul T., Gautier JC, Saudemon P, Joyeux H, Roques C, et al. Sodium lauryl sulphate tiludronate paracellular transport using human epithelial Caco-2 monolayers. Int J Pharm. 1995;123:71-83).

20 Comme le soulignent les auteurs de la demande de brevet WO 02/069978, il est parfaitement établi que les 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
25 une autre substance.

Il a été démontré que la co-micronisation de certains composés peu solubles dans l'eau avec des excipients tels que le lactose et la povidone peut améliorer leur solubilité en milieu intestinal. Dans cette étude, il a été démontré que la solubilité en milieu intestinal (milieux FASSIF-SLS) d'un stéroïde, le danazol, peut être améliorée
30 par co-micronisation avec un mélange lactose-povidone (M. VOGT, K. KUNATH, J. B. DRESSMAN, "Dissolution improvement of four poorly water soluble drugs by cogrinding with commonly used excipients", 21 May 2007, EJPB 68(2008) 330-337).

Cette étude ne donne aucun résultat sur la solubilisation dans l'eau d'un stéroïde, en particulier un progestatif. De plus, le profil de dissolution du danazol dans les milieux FASSIF, présente une dissolution maximale de danazol de seulement 25%.

Les inventeurs ont découvert qu'il était possible d'améliorer la biodisponibilité
5 d'un stéroïde, en particulier d'un progestatif, telle que la progestérone ou la testostérone ou la DHEA, en le co-micronisant avec un polymère particulier. En outre, la co-micronisation avec ledit polymère permet d'améliorer la solubilité de la progestérone, de la testostérone ou de la DHEA dans les milieux aqueux sans transformation de l'état cristallin de ces stéroïdes.

10 Le stéroïde est choisi parmi le groupe constitué de la progestérone, la déhydroépiandrostérone (DHEA), la testostérone, l'estriol, l'estrone, l'estetrol, l'estradiol, l'androstanolone, l'androstènedione, la rétroprogestérone, le medrogestérone, la didrogestérone, la démégestone, la promégestone, l'acétate de médroxyprogestérone, l'acétate de chlormadidone, et l'acétate de nomégestrol. Le
15 stéroïde est avantageusement choisi parmi le groupe constitué de la progestérone, la déhydroépiandrostérone (DHEA), et la testostérone.

Le polymère comprend une unité constitutive portant le groupe pyrrolidone.

On entend par « unité constitutive » le groupe d'atomes qui est répété pour former la macromolécule qu'est le polymère. Le polymère peut être formé d'une ou
20 plusieurs unités constitutives. De préférence, le polymère est formé d'une ou deux unités constitutives. Pour illustrer ces propos, dans un polymère de formule (A)_n, l'unité constitutive est A ; dans un polymère de formule (A)_n(B)_m, les deux unités constitutives sont A et B.

L'expression « unité constitutive portant le groupe pyrrolidone » signifie qu'un
25 atome de carbone de l'unité constitutive est substitué par le groupe pyrrolidone.

Il est supposé par les inventeurs que les groupements pyrrolidone présents dans le polymère aident à la solubilisation du stéroïde, en particulier du progestatif, par leur structure tridimensionnelle, qui en raison notamment de la présence des cycles aliphatiques, peut être qualifiée de « poreuse ». Pour cela, il est préférable que les
30 groupements pyrrolidones dans le polymère soient accessibles. Pour ce faire, il est possible d'utiliser un polymère ayant une solubilité dans l'eau satisfaisante (par exemple pour le polyvinylpyrrolidone une valeur de K inférieure à 90, avantageusement

inférieure à 60) ou une masse moléculaire inférieure à 1 000 000 g/mol ou une structure tridimensionnelle suffisamment poreuse. Lorsque le polymère est insoluble dans l'eau, tel que cela est le cas avec le polyvinylpyrrolidone réticulé, le polymère présente une porosité suffisante, en ce sens que les groupements pyrrolidone sont accessibles.

5 Plus particulièrement le polymère est choisi dans le groupe constitué par le polyvinylpyrrolidone (PVP), le polyvinylpolypyrrolidone (polyvinylpyrrolidone réticulé, dénommé PVPP ou crospovidone), le poly (1-vinylpyrrolidone-co-vinyl acétate) (PVP-PA), et leurs mélanges. Le polyvinylpolypyrrolidone est préféré. Le polyvinylpolypyrrolidone a avantageusement une taille de particules moyenne comprise
10 entre 25 et 50 µm. Le polyvinylpyrrolidone a avantageusement une masse moléculaire inférieure à 1 000 000 g/mol, plus avantageusement comprise entre 10 000 et 50 000 g/mol. Le polyvinylpyrrolidone a avantageusement une valeur de K inférieure à 90, plus avantageusement inférieure à 60, encore plus avantageusement comprise entre 17 et 30 ou de grade 29/32. Le poly (1-vinylpyrrolidone-co-vinyl acétate) a avantageusement une
15 valeur de K inférieure à 60, plus avantageusement comprise entre 25 et 35.

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. La micronisation est un procédé relativement simple qui permet d'introduire de grandes
20 quantités de stéroïde, en particulier de progestatif, dans la formulation (en particulier en comparaison avec les formulations à base de lipides ou les dispersions solides).

Dans la description, on utilisera le terme « micronisat » pour désigner le stéroïde, en particulier le progestatif, co-micronisé avec le polymère selon l'invention.

En comparaison avec la progestérone, ou la testostérone ou la DHEA non
25 micronisée ou micronisée seule, la co-micronisation de la progestérone ou la testostérone ou la DHEA avec ce type de polymère permet une amélioration de la solubilité de la progestérone ou de la testostérone ou de la DHEA dans les milieux aqueux, permettant l'obtention de profils de dissolution *in vitro* rapides dans les milieux aqueux. Ainsi, il a été possible d'obtenir des micronisats présentant un profil de
30 dissolution *in vitro*, dans des milieux aqueux comprenant de l'eau et quelques dixièmes de pourcents de sodium lauryl sulfate, dans lequel le plateau asymptotique est atteint en moins de 100 minutes, plus avantageusement en moins 60 minutes, encore plus

avantageusement en moins de 10 minutes. Par ailleurs, la solubilité de la progestérone ou de la testostérone ou de la DHEA dans les milieux aqueux est améliorée ; on observe avantageusement une dissolution complète de la progestérone ou de la testostérone ou de la DHEA.

5 Le micronisat stéroïde (en particulier progestatif)-polymère permet ainsi d'améliorer la solubilité de la progestérone ou de la testostérone ou de la DHEA dans les milieux aqueux. Le micronisat selon l'invention permet également une meilleure dissolution de la progestérone ou de la testostérone ou de la DHEA dans le fluide digestif; ainsi, par la co-micronisation avec un polymère selon l'invention, l'absorption
10 du stéroïde, en particulier du progestatif, par voie digestive est améliorée. L'absorption par le tube digestif se produit pendant un temps court et sur un espace réduit. Il est donc important que le stéroïde, en particulier le progestatif, y soit amenée rapidement et complètement sous une forme solubilisée. Ce que l'invention permet. Le micronisat selon l'invention permet ainsi l'amélioration du taux d'absorption de stéroïde, en
15 particulier du progestatif (en particulier la progestérone ou la testostérone ou la DHEA) dans le tube digestif.

L'absorption du stéroïde, en particulier la progestérone ou la testostérone par le tube digestif subit moins de variations liées à la prise de nourriture que la progestérone ou la testostérone micronisée en suspension huileuse. Le micronisat selon l'invention
20 (ou la composition pharmaceutique le contenant) peut donc aussi bien être pris à jeun ou après les repas. Le micronisat selon l'invention permet ainsi de réduire voire annuler l'impact de l'alimentation sur l'exposition au stéroïde, en particulier au progestatif.

Le micronisat selon l'invention permet également :

- Une augmentation de la solubilisation de la progestérone ou de la
25 testostérone ou de la DHEA en milieu intestinal ;
- Une augmentation de l'absorption digestive du stéroïde, en particulier d'un progestatif ;
- Une augmentation de la biodisponibilité du stéroïde, en particulier d'un progestatif.

30 Il en découle que l'utilisation de micronisats selon l'invention permet, in vivo, une augmentation du taux d'exposition aux stéroïdes. Ainsi, il devient possible d'assurer une exposition suffisante tout en diminuant la dose de stéroïde administrée.

Une diminution de la dose administrée permet une réduction de la production de métabolites.

Les profils de dissolution de micronisats selon l'invention conservés plusieurs
5 mois, tels que 12 mois, à température habituelle ne présentent pas de différence
significative vis-à-vis des profils de dissolution de micronisats selon l'invention
fraîchement préparés.

Il a été constaté que la micronisation du stéroïde, en particulier d'un progestatif,
avec le polymère selon l'invention conduit à une réduction de la taille de particules, en
10 comparaison avec le stéroïde, en particulier un progestatif, non micronisé et avec le
stéroïde, en particulier un progestatif, micronisé seul (analyse visuelle qualitative des
images obtenues par microscopie SEM). La tailles des particules des micronisats selon
l'invention varie avantageusement de 5µm à 300 µm, plus avantageusement de 5µm à
200 µm, encore plus avantageusement de 5µm à 100 µm, encore plus avantageusement
15 de 5µm à 50 µm

Il a été vérifié par analyses par diffraction des rayons X et par analyses DSC
(Differential scanning calorimetry ou calorimétrie différentielle à balayage) que le
procédé de micronisation sur l'invention n'a pas d'effet sur la structure cristalline de du
stéroïde, en particulier d'un progestatif, en particulier de la progestérone ou de la
20 testostérone ou de la DHEA.

Dans la suite de la description, sauf indication contraire, les pourcentages sont
des pourcentages en poids.

Le micronisat selon l'invention présente avantageusement une teneur en stéroïde,
en particulier en progestatif, comprise entre 50,0% et 95,0% en poids, plus
25 avantageusement entre 60,0% et 80,0% en poids, par rapport au poids total du
micronisat.

Dans le stéroïde, en particulier le progestatif, co-micronisée selon l'invention, le
ratio massique stéroïde (en particulier progestatif) : polymère varie avantageusement
entre 9,5:0,5 et 5:5, plus avantageusement entre 8:2 et 6:4, encore plus avantageusement
30 le ratio massique stéroïde (en particulier progestatif) : polymère est de 7:3.

L'invention a aussi pour objet une composition pharmaceutique comprenant le stéroïde, en particulier le progestatif, co-micronisée avec un polymère tel que décrit précédemment. La composition pharmaceutique selon l'invention contient avantageusement de 5% à 100% en poids, avantageusement de 20% à 100% en poids, plus avantageusement de 20% à 90% en poids du micronisat selon l'invention, par rapport au poids total de la composition.

La composition pharmaceutique selon l'invention présente avantageusement une teneur en stéroïde, en particulier en progestérone, comprise entre 10% et 95%, de préférence entre 10% et 90%, et plus préférentiellement encore entre 10% et 80% en poids par rapport au poids total de la composition. En particulier, chaque unité posologique comprend entre 2 mg et 600 mg de stéroïde. En particulier, pour la progestérone, chaque unité posologique comprend entre 20 mg et 450 mg, avantageusement entre 50 mg et 200 mg, plus avantageusement entre 50 mg et 150 mg.

La composition pharmaceutique est particulièrement adaptée pour une administration par voie orale, transdermique, nasale ou vaginale, selon les indications thérapeutiques ; en particulier, l'administration par voie vaginale est préférée en cas d'effets secondaires dus à la progestérone (sommolence après absorption par voie orale) ou de contre-indication à la voie orale (hépatopathie).

Dans un mode de réalisation avantageux, la composition pharmaceutique contient, outre le stéroïde, en particulier le progestatif, co-micronisé, un estrogène ou un de ces dérivés. En particulier, l'estrogène est sélectionné dans le groupe constitué par le 17- β estradiol, l'estrone, le 17- α éthinyl-estradiol, le valérate d'estradiol ou les phytoestrogènes, de préférence le 17- β estradiol.

Dans un tel cas, un estrogène ou dérivé est présent dans la composition pharmaceutique en une teneur comprise entre 0,05% et 5%, de préférence entre 0,1% et 1%, en poids par rapport au poids total de la composition. En particulier, chaque unité posologique comprend entre 0,5 mg et 5 mg d'estrogène, avantageusement entre 1 mg et 3 mg.

La composition pharmaceutique peut être formulée sous toute forme adaptée à l'administration du stéroïde, en particulier du progestatif, chez l'homme ou l'animal. Elle se trouve en particulier sous forme sèche ou liquide, tel que par exemple : capsule

molle, gélule, gélule à base de microgranules, comprimé (y compris comprimé gynécologique), lyophilisat, poudre ou granule, y compris microgranule, solution ou suspension buvable, suppositoire, ovule, patch, spray pour forme inhalée, gel transdermique. Le stéroïde, en particulier le progestatif, peut être incorporé à un support liposomal. La capsule peut comprendre de la gélatine ou équivalent. La composition peut être formulée sous une forme unitaire à libération immédiate et/ou prolongée de du stéroïde, en particulier du progestatif. Ainsi, la forme unitaire peut intégrer une formulation à libération immédiate du stéroïde, en particulier du progestatif, et/ou une formulation à libération prolongée du stéroïde, en particulier du progestatif. Par exemple, une gélule comprenant un comprimé à libération immédiate du stéroïde, en particulier du progestatif et un comprimé à libération prolongée du stéroïde, en particulier du progestatif, ou une gélule comprenant des microgranules certaines à libération immédiate d'autres à libération prolongée ou un comprimé multicouche ou équivalent permettant une modulation de libération mixte immédiate et prolongée.

Les stéroïdes, en raison notamment de leur faible solubilité dans l'eau, posent également des difficultés en termes de galénique. Ainsi, les formulations orales ou vaginales proposées à ce jour sont principalement des capsules molles ou des gélules, qui présentent cependant l'inconvénient de comprendre des excipients à effets notoires tels que de la gélatine. Il existe donc un besoin de formulations galéniques à base de stéroïde plus diversifiées et faciles de fabrication, en particulier un besoin de comprimés ou de gel transdermique. Les inventeurs ont découvert que la co-micronisation du stéroïde avec le polymère, selon l'invention, permet un large accès à différentes formulations galéniques, sans difficultés techniques, et en particulier permet la fabrication de comprimés ou de gels transdermiques. La co-micronisation de la progestérone ou la testostérone ou la DHEA avec le polymère, selon l'invention, permet de formuler des compositions, notamment des comprimés, dont on peut modifier et maîtriser la durée de dissolution de la progestérone ou la testostérone ou la DHEA en jouant sur le choix et les ratios des excipients. L'invention permet également de s'exempter de l'utilisation d'excipients à effets notoires, en particulier allergènes, tels que la gélatine (utilisée dans la fabrication de l'enveloppe des capsules/gélules), la lécithine de soja, les huiles végétales.

La composition pharmaceutique selon l'invention peut indifféremment être une formulation aqueuse ou huileuse. Elle peut également comprendre d'autres excipients et adjuvants, en particulier au moins un excipient choisi dans le groupe constitué par les agents désintégrant, les agents diluants, les agents liants, les colorants, les agents de libération prolongée, les lubrifiants, les agents solubilisants, les agents promoteurs d'absorption, les agents filmogènes, les agents gélifiants et leurs mélanges.

Bien entendu, la composition pharmaceutique selon l'invention présente tous les avantages observés pour le micronisat selon l'invention, en particulier : profil de dissolution rapide dans les milieux aqueux, amélioration de la solubilité de la progestérone ou de la testostérone ou de la DHEA dans les milieux aqueux, amélioration du taux d'absorption du stéroïde, en particulier du progestatif (en particulier la progestérone ou la testostérone ou la DHEA) dans le tube digestif.

Dans un mode de réalisation, la composition pharmaceutique selon l'invention est formulée sous forme de comprimé à libération immédiate, pour une administration orale ou vaginale. Ledit comprimé, permet une libération totale du stéroïde, en particulier du progestatif, en moins de 20 minutes, plus avantageusement en moins de 15 minutes. La composition pharmaceutique, en plus du co-micronisat stéroïde (en particulier un progestatif)-polymère, comprend également au moins un excipient, choisi dans le groupe constitué par les agents diluants, les agents liants, les colorants, et les lubrifiants.

Les diluants donnent les propriétés d'écoulement au mélange et permettent la dilution homogène dans le mélange, de la progestérone ou la testostérone ou la DHEA. Parmi les diluants, on retrouve les sucres, avantageusement les lactoses, plus avantageusement le lactose monohydraté, les dérivés cellulosiques, notamment la cellulose microcristalline, le carbonate de calcium, le carbonate de magnésium, les amidons, les polyols, les sucres, etc. La composition pharmaceutique selon l'invention, sous forme de comprimé, contient avantageusement de 20% à 95% en poids de diluant, par rapport au poids total de la composition.

Les agents liants améliorent la fluidité de la progestérone ou la testostérone ou la DHEA dans le mélange final. Parmi les agents liants, on retrouve la silice colloïdale anhydre, l'acide alginique, l'alginate de sodium, la méthylcellulose et la

carboxyméthylcellulose de sodium. La composition pharmaceutique selon l'invention sous forme de comprimé comprend avantageusement de 0,1% à 3% en poids d'agent liants, par rapport au poids total de la composition.

Les lubrifiants permettent de diminuer les frottements lors de la compression. Ils empêchent également l'adhésion du matériau comprimé pour les coups de poing. Parmi les lubrifiants on retrouve le stéarate de magnésium, le stéarate de calcium, le monostéarate de glycérol et le stéarylfumarate de sodium. La composition pharmaceutique selon l'invention, sous forme de comprimé, contient avantageusement de 0,1% à 3% en poids de lubrifiant, par rapport au poids total de la composition.

10

Dans un mode de réalisation, la composition pharmaceutique selon l'invention est formulée sous forme de comprimé à libération prolongée, pour une administration orale ou vaginale. Ledit comprimé, permet une libération totale de du stéroïde, en particulier du progestatif, en une durée allant de 120 minutes à 450 minutes, plus avantageusement de 120 minutes à 400 minutes. La composition pharmaceutique, en plus du co-micronisat stéroïde (en particulier un progestatif)-polymère, comprend également au moins un excipient, choisi dans le groupe constitué par les agents désintégrant, les agents diluants, les agents liants, les agents à libération prolongée, les colorants, et les lubrifiants.

Les diluants sont tels que définis précédemment. La composition pharmaceutique selon l'invention, contient avantageusement de 20% à 95% en poids de diluant, par rapport au poids total de la composition.

Les agents liants sont tels que définis précédemment. La composition pharmaceutique selon l'invention, sous forme de comprimé, comprend avantageusement de 0,1% à 3% en poids d'agent liants, par rapport au poids total de la composition.

Les lubrifiants sont tels que définis précédemment. La composition pharmaceutique selon l'invention, sous forme de comprimé, contient avantageusement de 0,1% à 3% en poids de lubrifiant, par rapport au poids total de la composition.

Les agents à libération prolongée sont utilisés comme une matrice de comprimé à libération prolongée. Parmi les agents à libération prolongée, on retrouve: les copolymères méthacryliques, les chlorures et acétates de polyvinyle, les méthylcelluloses, la carboxyméthylcellulose sodique, les

30

hydroxypropylméthylcelluloses, les hydroxypropylcelluloses, les polysaccharides non cellulosiques tels que gommés guar, caroube, carraghénates, agar-agar, amidons modifiés, les polymères hydrophiles tels xanthane, chitosane. L'hydroxypropylméthylcellulose est avantageusement utilisée. La composition pharmaceutique selon l'invention, sous forme de comprimé, comprend avantageusement de 5% à 50% en poids d'agent à libération prolongé, par rapport au poids total de la composition.

Dans un mode de réalisation, la composition pharmaceutique selon l'invention est formulée sous la forme d'une composition hybride, pour une administration orale ou vaginale, contenant une formulation à libération immédiate et une formulation à libération prolongée. La composition pharmaceutique peut également contenir les excipients précédemment cités pour les comprimés à libération immédiate et ceux à libération prolongée. Lesdites formulations, à libération immédiate ou prolongée, peuvent avoir un dosage en stéroïde, en particulier en progestatif, identique ou différent. En particulier, la composition pharmaceutique peut comprendre :

- Une formulation à libération immédiate contenant entre 2 mg et 600 mg de stéroïde, en particulier de progestatif, avantageusement entre 20 mg et 450 mg, plus avantageusement entre 50 mg et 200 mg.
- Une formulation à libération prolongée contenant entre 2 mg et 600 mg de stéroïde, en particulier de progestatif, avantageusement entre 20 mg et 450 mg, plus avantageusement entre 50 mg et 200 mg.

La composition peut notamment être sous la forme de gélule ou de comprimé.

L'invention a également pour objet un procédé de co-micronisation d'un stéroïde, en particulier d'un progestatif, avec un polymère comprenant une unité constitutive portant le groupe pyrrolidone, caractérisé par le fait que l'on prépare un mélange d'un stéroïde, en particulier d'un progestatif, avec ledit polymère et que l'on effectue ensuite un broyage de ce mélange, avantageusement avec un broyeur homogénéisateur.

L'invention a enfin pour objet un stéroïde, en particulier un progestatif, co-micronisée avec un polymère comprenant une unité constitutive portant le groupe

pyrrolidone selon l'invention pour son utilisation dans le traitement d'une condition physiologique liée à l'insuffisance de la sécrétion de la progestérone, la testostérone ou la DHEA, ou autres conditions nécessitant un traitement par un stéroïde, en particulier la progestérone, la testostérone ou la DHEA. L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique selon l'invention pour son utilisation dans le traitement d'une condition physiologique liée à l'insuffisance de la sécrétion de la progestérone, la testostérone ou la DHEA, ou autres conditions nécessitant un traitement par un stéroïde, en particulier la progestérone, la testostérone ou la DHEA.

On peut citer comme exemples de conditions physiologiques liées à l'insuffisance de la sécrétion de la progestérone : l'insuffisance lutéale, l'irrégularité menstruelle, les syndromes prémenstruels, les mastodynies, les mastopathies bénignes, la préménopause, la stérilité par insuffisance lutéale, les troubles de la ménopause, la contraception locale, la prévention d'avortements répétés en cas d'insuffisance lutéale, les menaces d'accouchement prématuré, la prévention de l'ostéoporose, les hyperplasies, les cancers de l'endomètre et céphalées.

On peut citer comme exemples de conditions nécessitant un traitement par la testostérone : les déficits androgéniques, l'hypogonadisme masculin, les dysfonctions sexuelles, l'amélioration de la fonction sexuelle et du sentiment de bien-être, ainsi que les cas où une supplémentation en hormones androgènes a démontré un intérêt thérapeutique comme par exemple, l'ostéoporose, certains cancers, l'hormonothérapie substitutive, le contrôle de la fertilité masculine. En association à une estrogénothérapie, la testostérone est utilisée dans le traitement de la baisse du désir sexuel chez la femme qui a subi une ovariectomie bilatérale et une hystérectomie (ménopause induite chirurgicalement)

Enfin, on peut citer comme exemples de conditions nécessitant un traitement par la déhydroépiandrostérone (DHEA) : l'amélioration de la kératinisation de l'épiderme, la lutte contre l'aspect papyracé de la peau, la modulation de la pigmentation de la peau et des cheveux, l'action contre l'atrophie de l'épiderme, la prévention/le retard/le traitement de l'apparition des signes du vieillissement cutané, l'augmentation de la prolifération des fibroblastes, le traitement prophylactique et curatif du lupus érythémateux. Le traitement par la DHEA permet également de traiter la maladie d'Alzheimer, l'obésité, le diabète, le syndrome VIH, l'ostéoporose, la diminution de la

libido chez la femme et certains cancers, de stimuler l'immunité, et de favoriser la perte de poids.

L'invention a aussi pour objet une composition pharmaceutique, en particulier un comprimé, à libération immédiate et prolongée de stéroïde, en particulier de progestérone, de DHEA ou de testostérone. En effet, de par l'invention il est possible d'administrer dans une même composition une formulation à libération immédiate de stéroïde et une formulation à libération prolongée de stéroïde. Dans chaque formulation, la dose en stéroïde peut être identique ou différente.

Le stéroïde est avantageusement la progestérone, la DHEA ou la testostérone.

D'une façon générale, la posologie sera adaptée en fonction de la voie d'administration et du patient à traiter. La posologie pourra avantageusement être de une à deux unités posologiques par jour. Il pourra être particulièrement avantageux d'administrer une même unité posologique comprenant des formulations à profils de dissolutions différents, voire également à dosages différents.

Description des Figures :

La Figure 1 représente les résultats des analyses par diffraction X de la progestérone non micronisée (spectre du bas) en comparaison avec :

- la progestérone micronisée (Fig 1A- spectre du dessus)
- le co-micronisat progestérone co-micronisée - crospovidone[®] (Fig. 1B – spectre du dessus)
- le co-micronisat progestérone co-micronisée – povidone[®] K29/32 (Fig.1C – spectre du dessus).

La Figure 2 présente les résultats des analyses par calorimétrie différentielle à balayage (DSC). La Figure 2A représente la progestérone micronisée seule. La Figure 2B représente le co-micronisat progestérone co-micronisée – crospovidone[®] (Polyvinylpyrrolidone). La Figure 2C représente le co-micronisat progestérone co-micronisée - povidone[®] K29/32.

La Figure 3 représente le profil de dissolution d'un comprimé à libération immédiate (LI) selon l'invention, contenant 60 mg de progestérone.

La Figure 4 représente les profils de dissolution de trois comprimés à libération prolongée (LP) selon l'invention :

- la courbe grise claire/— correspond au comprimé CP1, contenant 60 mg de progestérone et 11,50% d'hydroxypropylméthylcellulose.
 - 5 - La courbe noire/● correspond au comprimé CP2, contenant également 60 mg de progestérone et 13,50% d'hydroxypropylméthylcellulose.
 - La courbe grise foncée/◆ correspond au comprimé CP3, contenant également 75 mg de progestérone et 12,00% d'hydroxypropylméthylcellulose.
- 10 La Figure 5 représente la courbe moyenne des concentrations plasmatiques en progestérone (pg/ml) en fonction du temps pour les comprimés selon l'invention quand ils sont administrés par voie orale. La Figure 5A présente le tracé linéaire de la concentration plasmatique en fonction du temps. La Figure 5B présente le tracé semilogarithmique de la concentration plasmatique en fonction du temps.
- 15 - La courbe en pointillé/● correspond au traitement A (1 comprimé LI de 60 mg + 1 comprimé LP CP1 de 60 mg).
 - La courbe noire/■ correspond au traitement B (1 comprimé LI de 60 mg + 1 comprimé LP CP2 de 60 mg).
 - La courbe grise /◇ correspond au traitement C (1 comprimé LI de 60 mg + 1 comprimé LP CP3 de 75 mg).
- 20

La Figure 6 représente la courbe moyenne des concentrations plasmatiques en progestérone (pg/ml) en fonction du temps pour les comprimés selon l'invention quand ils sont administrés par voie vaginale. La Figure 6A présente le tracé linéaire de la concentration plasmatique en fonction du temps. La Figure 6B présente le tracé semilogarithmique de la concentration plasmatique en fonction du temps.

25

- La courbe noire/● correspond au traitement A (1 comprimé LI de 60 mg + 1 comprimé LP CP1 de 60 mg).
- La courbe grise claire/■ correspond au traitement B (1 comprimé LI de 60 mg + 1 comprimé LP CP2 de 60 mg).
- 30 - La courbe en grise foncée/◆ correspond au traitement C (1 comprimé LI de 60 mg + 1 comprimé LP CP3 de 75 mg).

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne sont pas limitatifs.

Exemple 1 : progestérone co-micronisée selon l'invention et essais comparatifs

Les co-micronisats suivants, comprenant 100 mg de progestérone, ont été préparés soit sans excipient soit avec les excipients selon l'invention ou d'autres excipients à titre comparatif. Sauf indication contraire, les produits ont été micronisés.

Essai	Excipient	Ratio progestérone / excipient (m/m)	Formulation mg/capsule
Contôle :			
0	- et pas de micronisation	-	100,00
0'	-	-	100,00
Selon l'invention :			
1	PVP (plasdone [®] K17)	7:3	142,86
2	PVP (plasdone [®] K17)	8:2	125,00
3	PVP (plasdone [®] K29-32)	7:3	142,86
4	PVPP (polyplasdone [®] XL10)	7:3	142,86
5	PVP-PA (Plasdone [®] S630)	7:3	142,86
Essais comparatifs :			
6	Sodium lauryl sulfate (Empicol LX/N)	7:3	142,86
7	PVP (Plasdone [®] K17) : Sodium lauryl sulfate (Empicol [®] LX/N)	7:2,5:0,5	142,86
8	PVA-co-PEG (Kollicoat [®] IR)	7:3	142,86
9	Poloxamer (Lutrol [®] F127 μ)	7:3	142,86
10	PEG (Lipoxol [®] 6000)	7:3	142,86
11	Sodium croscarmellose (Ac-Di-Sol [®])	7:3	142,86
12	Sodium starch glycolate (explotab [®])	7:3	142,86

Tableau 1: co-micronisats testés

Procédé de préparation des co-micronisats testés :

- 10 La progestérone est mélangée avec l'excipient choisi. On mélange jusqu'à l'obtention d'un mélange d'aspect visuel homogène. (NB : Pour l'essai 0, on n'effectue pas de micronisation et on teste uniquement le mélange physique obtenu suite à cette étape.)

Ensuite, le mélange est micronisé dans un broyeur Precellys 24® (broyeur-homogénéiseur) à billes métalliques (3 périodes de 60 secondes à 6500 tr/min, avec un temps de repos de 120 secondes entre chaque période).

5 Profils de dissolution :

Le profil de dissolution de chaque co-micronisat du Tableau 1 est testé à une dose équivalente à 100 mg de progestérone. Le milieu de dissolution comprend 1000 ml d'eau à 0,2% de SLS (Sodium lauryl sulfate).

Les tests de dissolution sont conduits selon les paramètres suivants:

- 10 - appareil USP II, vitesse des pâles: 100 tours par minute
 - 37°C
 - 1000 ml d'eau, SLS 0,2%
 - retrait des échantillons: 5 min, 10 min, 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90 min pour certains essais 120 min, 180 min pour certains essais, 300 min pour certains essais
- 15 Les vitesses de dissolutions de chaque co-micronisat testés sont reportées dans les tableaux suivants :

Temps (min)	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180	300
0	0	2,5	9,6	17,0	27,5	33,0	36,5	40,9	44,0	-	-
0'	0	1,6	16,3	26,3	38,4	44,0	47,3	53,2	56,7	-	-

Tableau 2 : vitesses de dissolution - contrôles (sans excipient)

Temps (min)	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180	300
1	0	11,5	46,9	56,8	68,0	73,9	77,5	82,3	83,7	-	-
2	0	14,3	41,2	58,5	75,5	82,4	86,6	-	94,2	97	98,1
3	0	35,5	67,0	80,1	90,5	94,3	93,8	-	97,6	98,2	98,3
4	0	36,2	87,5	100,8	101,4	101,1	101,2	-	101,1	101,8	101,4
5	0	35,5	68,8	74,2	81,6	91,7	93,4	-	95,8	95,9	96,2

Tableau 3 : vitesses de dissolution - essais selon l'invention

Temps (min)	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180	300
6	0	21,2	51,3	65,5	80,7	85,7	87,7	90,6	91,2	-	-
7	0	6,3	17,8	24,6	34,3	41,1	46,3	-	60,3	69,2	73,4
8	0	0,4	15,8	32,9	50,7	56,2	61,7	67,7	72,0	-	-
9	0	32,0	55,5	61,1	68,0	69,6	70,8	72,1	72,1	-	-
10	0	4,8	10,7	14,0	20,1	22,4	25,7	32,9	37,2	-	-
11	0	1,3	2,0	3,8	21,2	40,0	54,8	-	76,3	80,4	82,6
12	0	10,2	42,6	48,3	60,3	67,2	71,6	-	78,6	81,7	84,3

Tableau 4 : vitesses de dissolution - essais comparatifs (autre excipient)

Ces résultats montrent que la seule micronisation de la progestérone n'a pas d'effet réellement significatif sur le profil de dissolution (essais 0 et 0') ; on constate seulement une légère amélioration de la dissolution lorsque la progestérone est sous forme micronisée.

De très bons résultats sont obtenus avec des polymères portant le groupe pyrrolidone, en particulier avec la polyvinylpyrrolidone à poids moléculaire d'environ 50 000 g/mol (essai 3) et le polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate (essai 5) et la crospovidone (essai 4). On constate que lorsque la progestérone est co-micronisée avec la crospovidone (essai 4) une dissolution complète des 100 mg de progestérone est obtenue en moins de 15 minutes.

Les essais avec d'autres super-désintégrants tels que le sodium croscarmellose et le sodium starch glycolate montrent que le profil de dissolution de la progestérone est moins rapide que celui obtenu lorsque la progestérone est co-micronisée avec la crospovidone. Ceci indique que le seul effet super-désintégrant de la crospovidone n'explique pas l'amélioration de la solubilité et de la vitesse de dissolution. Ces résultats démontrent que c'est la présence de groupe pyrrolidone sur le polymère qui est déterminante.

Ainsi, on remarque qu'avec d'autres polymères qui ne portent pas le groupe pyrrolidone le profil de dissolution n'est pas amélioré. Au contraire, la co-micronisation avec le PEG6000 (essai 10) réduit la vitesse de dissolution de la progestérone. Le profil de dissolution obtenu est même plus lent que celui de la progestérone non micronisée.

La co-micronisation avec une association polyvinylpyrrolidone et sodium lauryl sulphate (essai 7) montre un profil de dissolution plus lent que chaque co-micronisat comprenant soit la polyvinylpyrrolidone seul (essai 1) soit le sodium lauryl sulphate seul (essai 6).

- 5 La Demanderesse a également effectué des tests de dissolution directement à partir des mélanges physiques (progestérone + excipient selon l'invention) sans étape de co-micronisation. Les résultats obtenus montrent que :
- les mélanges physiques permettent déjà à eux seuls d'améliorer le profil de dissolution par rapport à la progestérone non micronisée,
 - 10 - les micronisats ont significativement un profil de dissolution plus rapide que les mélanges physiques respectifs.

Les résultats sont reportés dans le tableau suivant :

Temps (min)	0	5	10	15	30	45	60	120	180	300
3	0	35,5	67,0	80,1	90,5	94,3	93,8	97,6	98,2	98,3
3' non micronisé	0	4,4	22,5	39,3	69,1	81,3	87,3	94,5	96,2	96,6
4	0	36,2	87,5	100,8	101,4	101,1	101,2	101,1	101,8	101,4
4' non micronisé	0	2,5	37,2	53,2	74,1	83,6	88,4	94,4	95,7	96

Tableau 5

- 15 En conclusion, ces résultats montrent que la co-micronisation de la progestérone avec un polymère comprenant une unité constitutive portant le groupe pyrrolidone permet d'obtenir des micronisats montrant un profil de dissolution dans l'eau plus rapide que ceux obtenus avec la progestérone seule (micronisée ou non) ou micronisée avec un autre polymère ou un agent désintégrant autre que la crospovidone.

- 20 Les résultats les meilleurs sont obtenus avec le polyvinylpyrrolidone.

Détermination de l'état cristallin par diffraction X et par calorimétrie différentielle à balayage (DSC) :

Analyses par diffraction X :

- 25 La Figure 1 présente les résultats de l'analyse par diffraction X de la progestérone non micronisée en comparaison avec la progestérone micronisée et en comparaison avec

deux co-micronisats de progestérone co-micronisée avec un polymère 1 (crospovidone) ou un polymère 2 (povidone K29/32).

Les diffractogrammes montrent que la micronisation de la progestérone n'a aucune influence sur l'état cristallin de la progestérone.

- 5 La co-micronisation de la progestérone avec le polymère 1 (crospovidone) ou le polymère 2 (povidone K29/32) n'influence pas non plus l'état cristallin de la progestérone. Leur diffractogramme respectif est identique à celui de la progestérone non micronisée.

Analyses par calorimétrie différentielle à balayage (DSC) :

- 10 La Figure 2 présente les résultats des analyses par calorimétrie différentielle à balayage (DSC). La progestérone, micronisée ou non, présente un pic de température à environ 140°C et une enthalpie mesurée d'environ 82 J/g. Ceci démontre que la micronisation n'a aucun impact sur l'état cristallin de la progestérone.

Les résultats de la DSC avec les co-micronisats montrent une légère baisse du point de fusion. Ceci peut être attribué à la dilution de la progestérone dans le co-micronisat.

- 15 Ces résultats, combinés aux résultats de l'analyse par diffraction X, montrent que la micronisation ou co-micronisation avec le polymère 1 ou 2 de la progestérone n'aucune influence sur l'état cristallin de la progestérone. La progestérone reste intacte, non modifiée par la co-micronisation.

20

Exemple 2 : Formulation d'un comprimé à libération immédiate (LI) selon l'invention

Formulation :

- 25 La composition d'un composé à libération immédiate selon l'invention est présentée dans le Tableau 7.

Composant	Fonction
Progestérone	Co-micronisat = Principe actif
Crospovidone	
Lactose monohydraté	Diluant
Silice colloïdale anhydre	Liant
Stéarate de magnésium	Lubrifiant

Tableau 7 : Formulation d'un comprimé à libération immédiate contenant 60 mg de progestérone selon l'invention

Les comprimés sont fabriqués selon un procédé classique de compression.

Profil de dissolution :

Le profil de dissolution de la formulation du Tableau 7 est déterminé. Le milieu de dissolution est une solution d'eau déminéralisée contenant 0,4% de SLS (Sodium laurylsulfate), et éventuellement un acide ou une base pour ajuster le pH à 5.5. Les résultats sont reportés dans le Tableau 8 et la Figure 3 représentant le profil de dissolution d'un comprimé à libération immédiate selon l'invention contenant 60mg de progestérone.

Temps en minutes	0	2	5	10	15	30	45
% de progestérone dissout	0.0	41.0	99.5	99.3	98.7	99.4	100.0

Tableau 8 : profil de dissolution d'un comprimé à libération immédiate selon l'invention

10 contenant 60mg de progestérone

Conclusion : Le co-micronisat permet une dissolution de la progestérone très rapide en milieu aqueux. Il permet la solubilisation de la progestérone dans l'eau sans transformer son état cristallin. Le co-micronisat permet donc d'améliorer la biodisponibilité de la progestérone.

15

Exemple 3 : Formulation de comprimés à libération prolongée (LP) selon l'invention

Formulation :

Les compositions de trois composés à libération prolongée selon l'invention comprennent le co-micronisat progestérone-crospovidone en une teneur telle que le comprimé contienne 60 mg ou 75 mg de progestérone et les excipients suivants : Lactose monohydraté, Silice colloïdale anhydre, Hydroxypropylméthylcellulose, Stéarate de magnésium. On fait varier la teneur en Hydroxypropylméthylcellulose pour obtenir le profil de dissolution recherché. Les trois composés sont :

- 20
- 25
- CP1 = comprimé à libération prolongée en 120-250 minutes contenant 60 mg de progestérone.
 - CP2 = comprimé à libération prolongée en 120-400 minutes contenant 60 mg de progestérone.
 - CP3 = comprimé à libération prolongée en 120-400 minutes contenant 75 mg de progestérone.
- 30

Les comprimés sont fabriqués selon un procédé classique de compression.

Profil de dissolution :

Le profil de dissolution des formulations CP1, CP2 et CP3 sont déterminés. Le milieu de dissolution est une solution d'eau déminéralisée contenant 0,4% de SLS (Sodium lauryl sulfate), et éventuellement un acide ou une base pour ajuster le pH à 5.5. Les résultats sont reportés sur la Figure 4 représentant les profils de dissolution de 3 comprimés à libération prolongée selon l'invention.

Conclusion :

La co-micronisation permet de modifier et maîtriser la durée de dissolution du co-micronisat par des excipients.

La co-micronisation nous permet d'obtenir une formulation qui n'impacte pas sur la libération de la progestérone.

De plus, elle facilite la fabrication d'un comprimé à libération immédiate ou prolongée ainsi que d'un comprimé hybride comprenant une formulation à libération immédiate et une formulation à libération prolongée.

Exemple 4 : Evaluation de la pharmacocinétique de l'administration de Progestérone par voie orale ou vaginale (études cliniques)

Une étude pilote ouverte croisée randomisée a permis d'évaluer la pharmacocinétique de l'administration de progestérone par voie orale ou vaginale selon l'invention.

Cette étude avait pour objectifs ;

- L'évaluation de la pharmacocinétique de l'administration simple de trois formulations de progestérone, selon l'invention.
- L'évaluation de l'innocuité et de la tolérance de chaque formulation.

Chaque formulation évaluée se compose de deux comprimés, un à libération immédiate (LI) et un à libération prolongée (LP). Les deux comprimés étant administrés ensemble.

Les trois formulations de progestérone testées sont les suivantes :

- Traitement A (A) = 1 comprimé LI de 60mg + 1 comprimé LP CP1 de 60 mg
- Traitement B (B) = 1 comprimé LI de 60mg + 1 comprimé LP CP2 de 60 mg
- Traitement C (C) = 1 comprimé LI de 60mg + 1 comprimé LP CP3 de 75 mg

La population étudiée, par voie d'administration, se compose de douze femmes de 18 à 65 ans, en bonne santé, ménopausées ou ayant subi une ovariectomie bilatérale.

Le déroulement de l'étude clinique est le même pour les deux types d'administrations : chaque sujets reçoit une dose de progestérone de l'une des 3 formulations. 7 jours plus tard, elles reçoivent une autre dose de progestérone d'une autre des 3 formulations. Puis, encore 7 jours plus tard elles reçoivent encore une dernière dose de progestérone de la formulation restante. L'administration des 3 formulations est aléatoire et randomisée.

La pharmacocinétique des trois formulations est évaluée par détermination de la concentration maximale atteinte C_{max} , du temps à laquelle cette concentration maximale est atteinte T_{max} , le temps de demi-vie $T_{1/2}$, la constante de vitesse d'élimination k , les aires sous la courbe AUC_{0-t} , et $AUC_{0-\infty}$, ainsi que la constante d'absorption k_a , le volume de distribution V_d , la clairance Cl et le temps moyen de présence MRT . Ces données pourront être déterminées grâce à l'analyse de la concentration plasmatique de la progestérone.

Exemple 4a: Composés à administration orale.

15 Protocole de l'étude :

Pour chaque traitement, A, B et C, une dose de 120-135 mg de progestérone est administrée par voie orale avec au moins 240 ml d'eau chez les sujets à jeun depuis au moins 10h et qui le resteront pendant au moins 5h après administration. Les deux comprimés intacts sont administrés simultanément puis avalés.

20 L'étude est composée de 3 périodes, séparées de 7 jours entre elles. Les sujets doivent arriver la veille (avant 22h) de chacun des 3 jours d'admissions (un pour chaque période). Le tableau suivant (Tableau 9) présente la série d'analyses réalisées pendant ces périodes :

Jours	Phase clinique								
	1ère période			2ème période			3ème période		
	0	1	2-4	7	8	9-11	14	15	16-18
Examen physique		X			X			X	
Pression artérielle et fréquence cardiaque		X			X			X	
Electrocardiogramme		X			X			X	
Administration de progestérone		X			X			X	
Echantillons sanguins (pharmacocinétique)		X	X		X	X		X	X
Echantillons sanguins (pharmacogénétique)		X			X			X	
Evaluation des effets indésirables		X	X	X	X	X	X	X	X

Tableau 9 : analyses réalisées lors de l'étude clinique des comprimés à administration orale

Pour chaque volontaire, 22 échantillons sanguins sont prélevés. Pour les mesures de la progestérone, un échantillon est prélevé 1h avant l'administration et juste avant l'administration puis 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 36, 48, 72h après l'administration de progestérone.

5 **Résultats :**

Nombre de sujets:

12 sujets ont terminé l'étude, mais le sujet n°7 a été exclu des analyses pharmacocinétique et statistique en raison du manque de concentrations mesurables du médicament de référence.

10 **Résultats de la pharmacocinétique :**

Paramètres principaux (n=11)	Paramètres cinétiques – moyenne arithmétique (SD)		
	A	B	C
AUC _{0-t} (pg*h/ml)	13026.65 (10509.70)	8076.83 (4817.76)	10155.14 (8205.05)
AUC _{0-∞} (pg*h/ml)	9929.90 (5790.36)	7228.32 (4817.86)#	9304.95 (7053.84)
C _{max} (pg/ml)	1959.23 (1592.28)	1693.20 (1266.84)	1749.32 (1413.36)
T _{max} (h)*	1.50 (0.50 – 8.00)	1.00 (0.50 – 12.00)	3.00 (0.75 – 6.00)
T _{1/2} (h)	18.68 (35.09)	6.27 (5.29)	12.39 (18.03)
Vd (L)	165.52 (150.55)	169.74 (104.35))	287.56 (324.86)
Cl (L/h)	17.07 (15.31))	31.78 (44.95)	25.31 (21.65)
MRT (h)	28.64 (49.32)	9.37 (8.11)	15.22 (16.13)

*médiane (amplitude) # Statistiquement différent de A

Tableau 10 : Pharmacocinétique des comprimés à administration orale

La Figure 5 représente les courbes moyennes des concentrations plasmatiques en progestérone (pg / ml) en fonction du temps pour les comprimés selon l'invention.

15 **Résultats de l'innocuité :**

Aucun effet indésirable grave ni aucune importante anomalie au niveau du bilan sanguin attribuable à l'une des trois formulations pharmaceutiques à l'étude n'a été détecté. Les trois formulations montrent un profil similaire de sécurité et de tolérance.

20 **Exemple 4b: Composés à administration vaginale.**

Protocole de l'étude :

Pour chaque traitement, A, B et C, une dose de 120-135 mg de progestérone est administrée par voie vaginale. Les deux comprimés intacts sont administrés simultanément. Les sujets sont ensuite maintenu réveillés en position allongée sur le dos pendant les 3h suivant l'administration.

L'étude est composée de 3 périodes, séparées de 7 jours entre elles. Les sujets doivent arriver avant 7h30 les jours d'admissions (un pour chaque période). A 8h un petit-déjeuner standard leur est servi puis, les traitements sont administrés par voie vaginale à partir de 9h. Le tableau suivant (Tableau 11) présente la série d'analyses réalisées durant la phase clinique :

Jours	Phase clinique								
	1ère période			2ème période			3ème période		
	0	1	2-4	7	8	9-11	14	15	16-18
Examen physique		X			X			X	
Pression artérielle et fréquence cardiaque		X			X			X	
Electrocardiogramme		X			X			X	
Administration de progestérone		X			X			X	
Echantillons sanguins (pharmacocinétique)		X	X		X	X		X	X
Echantillons sanguins (pharmacogénétique)		X			X			X	
Evaluation des effets indésirables		X	X	X	X	X	X	X	X

Tableau 11 : analyses réalisées lors de l'étude clinique des comprimés à administration vaginale

Pour chaque volontaire, 23 échantillons sanguins sont prélevés. Pour les mesures de la progestérone, un échantillon est prélevé 1h avant l'administration et juste avant l'administration puis 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 18, 24, 36, 48, 72h après l'administration de progestérone.

Résultats :

Résultats de la pharmacocinétique :

Paramètres principaux	Paramètres cinétiques – moyenne arithmétique (SD)		
	A	B	C
AUC _{0-t} (pg*h/ml)	211249.59 (188363.70)	181751.97 (69976.34)	204002.83 (123555.86)
AUC _{0-∞} (pg*h/ml)	214275.61 (192525.85)	183889.99 (70986.25)	206348.65 (124495.40)
C _{max} (pg/ml)	12564.65 (4865.28)	13380.13 (4224.22)	13884.68 (5969.13)
T _{max} (h)*	14.00 (9.22)	12.42 (6.33)	10.33 (5.09)
T _{1/2} (h)	11.09 (3.05)	11.09 (2.05)	11.06 (2.89)
Vd (L)	16.94 (17.41)	12.38 (6.67)	22.20 (27.62)
Cl (L/h)	1.15 (1.20)	0.78 (0.38)	1.94 (3.84)
MRT (h)	16.83 (6.06)	16.15 (3.28)	15.92 (4.65)

* médiane (amplitude)

Tableau 12 : Pharmacocinétique des comprimés à administration vaginale

La Figure 6 représente les courbes moyennes des concentrations plasmatiques en progestérone (pg / ml) en fonction du temps pour les comprimés selon l'invention

Résultats de l'innocuité :

Aucun effet indésirable grave ni aucune importante anomalie au niveau du bilan sanguin attribuable à l'une des trois formulations pharmaceutiques à l'étude n'a été détecté. Les trois formulations montrent un profil similaire de sécurité et de tolérance.

5 Conclusion des études cliniques :

Ces études démontrent tout d'abord qu'il est possible de fabriquer des comprimés comprenant de la progestérone en utilisant des procédés de compression classiques. Par le choix des excipients, la vitesse de dissolution de la progestérone peut être contrôlée.

Ces formulations sont bien absorbées tant par voie orale que par voie vaginale. Par voie
10 orale, on constate que 24 heures après l'administration les concentrations plasmatiques mesurées sont encore compatibles avec la production d'un effet clinique. Il en va de même pour l'administration par voie vaginale où 36 heures après l'administration les concentrations plasmatiques mesurées sont encore compatibles avec la production d'un effet clinique.

15 L'exposition est donc suffisante, tant par voie orale que par voie vaginale, pour obtenir un effet thérapeutique efficace pour une dose de 120 mg ou 135 mg.

Ces résultats laissent présager une fréquence d'administration d'une à deux fois par jour.

L'efficacité de la formulation est indépendante de la voie d'administration, orale ou
20 vaginale.

REVENDICATIONS

1. Stéroïde co-micronisé avec un polymère comprenant une unité constitutive portant le groupe pyrrolidone, le stéroïde étant choisie dans le groupe constitué de la progestérone, la déhydroépiandrostérone (DHEA), la testostérone, l'estriol, l'estrone, l'estetrol, l'estradiol, l'androstanolone, l'androstènedione, la rétroprogestérone, le medrogestérone, la didrogestérone, la démégestone, la promégestone, l'acétate de médroxyprogestérone, l'acétate de chlormadidone, l'acétate de nomégestrol, avantagement parmi la progestérone, la déhydroépiandrostérone (DHEA), la testostérone.
2. Stéroïde co-micronisé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le polymère est choisi dans le groupe constitué par le polyvinylpyrrolidone, le polyvinypolypyrrolidone, le poly (1-vinylpyrrolidone-co-vinyl acétate), et leurs mélanges.
3. Stéroïde co-micronisé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, caractérisé en ce qu'il présente une teneur en stéroïde comprise entre 50,0% et 95,0% en poids, avantagement entre 60,0 % et 80,0 % en poids, par rapport au poids total du micronisat.
4. Stéroïde co-micronisé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le ratio massique stéroïde : polymère varie entre 9.5:0.5 et 5:5, avantagement entre 8:2 et 6:4, plus avantagement le ratio massique stéroïde : polymère est de 7:3.
5. Composition pharmaceutique comprenant le stéroïde co-micronisé avec un polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.
6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisée par le fait qu'elle présente une teneur en stéroïde comprise entre 10% et 95%, de préférence entre 10% et 90%, et plus préférentiellement encore entre 10% et 80% en poids par rapport au poids total de la composition.

7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 et 6, caractérisée par le fait qu'elle est adaptée pour une administration par voie orale, transdermique, nasale ou vaginale.
- 5
8. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisée en ce qu'elle est sous une forme unitaire à libération immédiate et/ou prolongée du stéroïde.
- 10
9. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, caractérisée par le fait qu'elle contient, outre le stéroïde co micronisé, un estrogène ou un de ces dérivés, sélectionné dans le groupe constitué par le 17- β estradiol, l'estrone, le 17- α éthinyl-estradiol, le valérate d'estradiol ou les phyto-estrogènes, de préférence le 17- β estradiol.
- 15
10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle comprend un estrogène ou dérivé en une teneur comprise entre 0,05% et 1%, de préférence entre 0,1% et 0,5%, en poids par rapport au poids total de la composition.
- 20
11. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 10, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un excipient choisi dans le groupe constitué par les agents désintégrant, les agents diluants, les agents liants, les colorants, et les lubrifiants.
- 25
12. Procédé de co-micronisation d'un stéroïde avec un polymère comprenant une unité constitutive portant le groupe pyrrolidone, caractérisé par le fait que l'on prépare un mélange d'un stéroïde avec ledit polymère et que l'on effectue ensuite un broyage de ce mélange, avantageusement avec un broyeur homogénéisateur.
- 30
13. Stéroïde co-micronisé avec un polymère comprenant une unité constitutive portant le groupe pyrrolidone selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour son utilisation dans le traitement ou la prévention d'une condition physiologique liée à

l'insuffisance de la sécrétion de la progestérone, la testostérone ou la DHEA, ou autres conditions nécessitant un traitement par un stéroïde.

14. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 11, pour son utilisation dans le traitement ou la prévention d'une condition physiologique liée à l'insuffisance de la sécrétion de la progestérone, la testostérone ou la DHEA, ou autres conditions nécessitant un traitement par un stéroïde.

15. Stéroïde co-micronisé avec un polymère selon la revendication 13 ou composition pharmaceutique selon la revendication 14, caractérisé en ce que la condition est choisie dans le groupe comprenant l'insuffisance lutéale, l'irrégularité menstruelle, les syndromes prémenstruels, les mastodynies, les mastopathies bénignes, la préménopause, la stérilité par insuffisance lutéale, les troubles de la ménopause, la contraception locale, la prévention d'avortements répétés en cas d'insuffisance lutéale, les menaces d'accouchement prématuré, la prévention de l'ostéoporose, les hyperplasies, les cancers de l'endomètre et céphalées.

16. Stéroïde co-micronisé avec un polymère selon la revendication 13 ou composition pharmaceutique selon la revendication 14, caractérisé en ce que la condition est choisie dans le groupe comprenant les déficits androgéniques, l'hypogonadisme masculin, les dysfonctions sexuelles, la baisse du désir sexuel chez la femme, l'amélioration de la fonction sexuelle et du sentiment de bien-être, l'ostéoporose, certains cancers, l'hormonothérapie substitutive, le contrôle de la fertilité masculine.

17. Stéroïde co-micronisé avec un polymère selon la revendication 13 ou composition pharmaceutique selon la revendication 14, caractérisé en ce que la condition est choisie dans le groupe comprenant l'amélioration de la kératinisation de l'épiderme, la lutte contre l'aspect papyracé de la peau, la modulation de la pigmentation de la peau et des cheveux, l'action contre l'atrophie de l'épiderme, la prévention/le retard/le traitement de l'apparition des signes du vieillissement cutané, l'augmentation de la prolifération des fibroblastes, le traitement prophylactique et curatif du lupus érythémateux, le traitement de la maladie d'Alzheimer, de l'obésité, du diabète, du syndrome VIH, de l'ostéoporose,

de la diminution de la libido chez la femme et de certains cancers, la stimulation de l'immunité, la perte de poids.

18. Composition pharmaceutique, en particulier comprimé, à libération immédiate et
5 prolongée de stéroïde, en particulier de progestérone, de DHEA ou de testostérone.

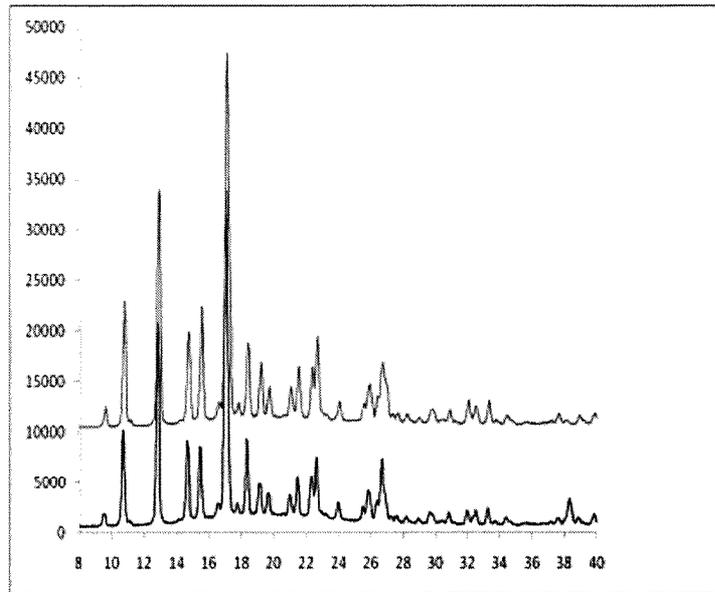


Fig. 1A

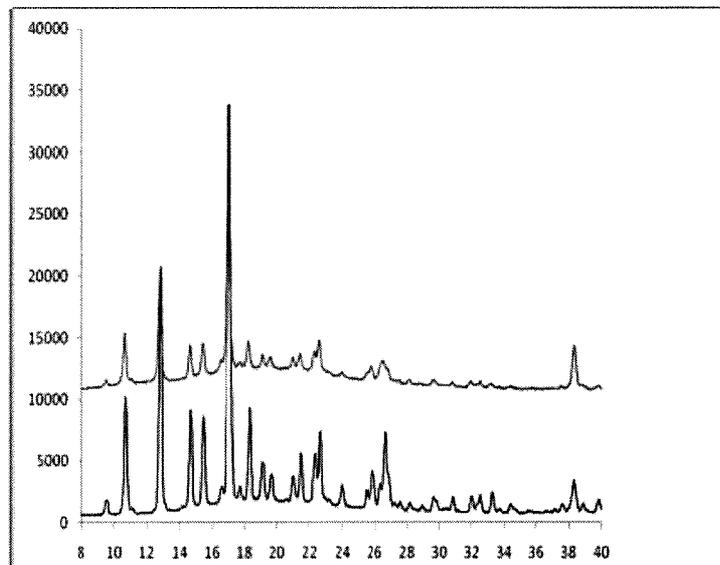


Fig. 1B

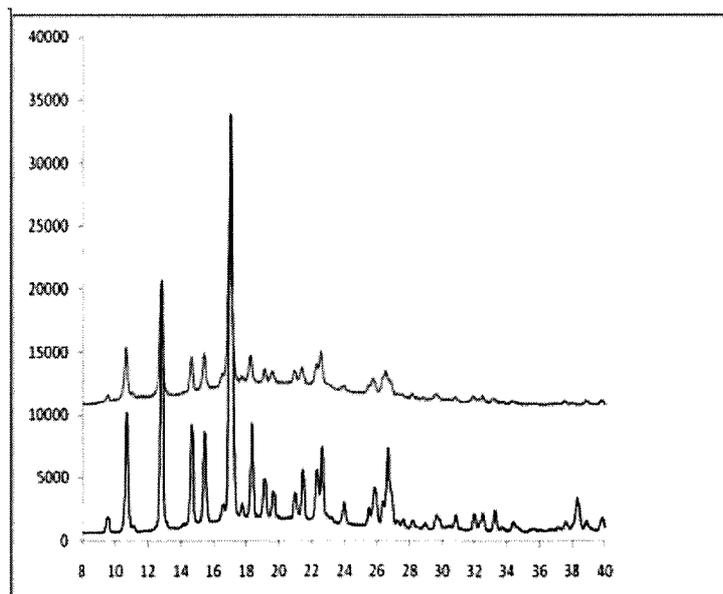


Fig. 1C

2/5

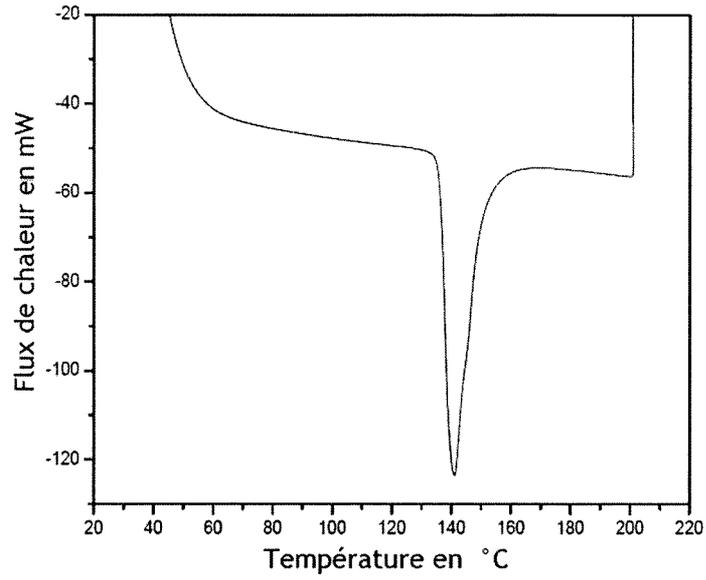


Fig. 2A

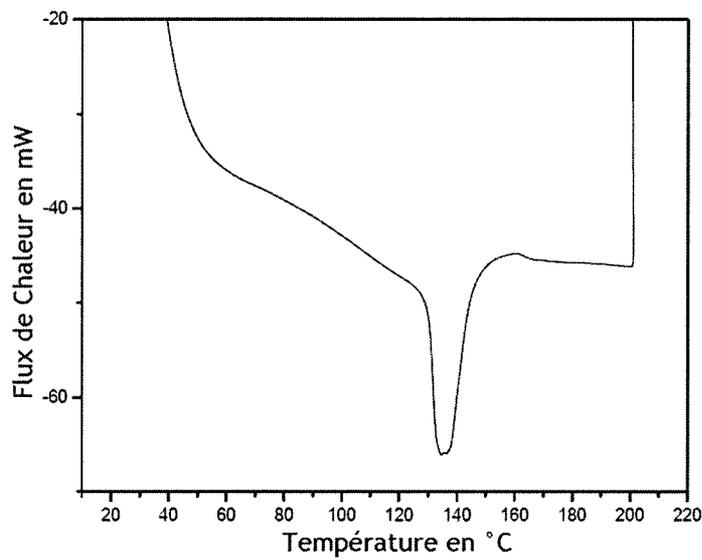


Fig. 2B

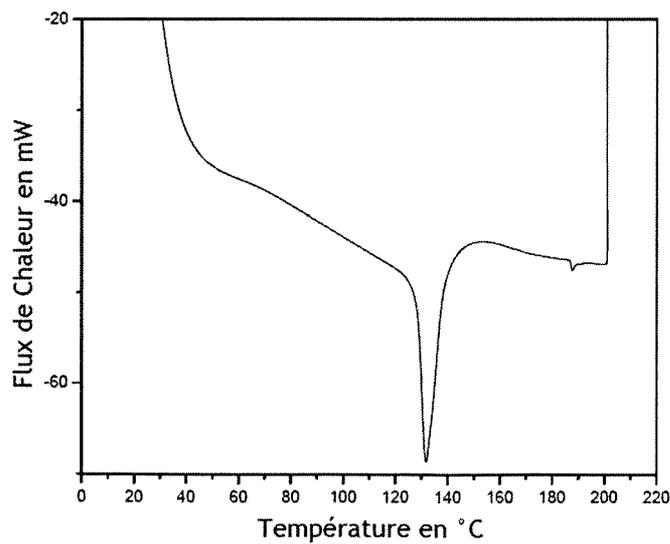


Fig. 2C

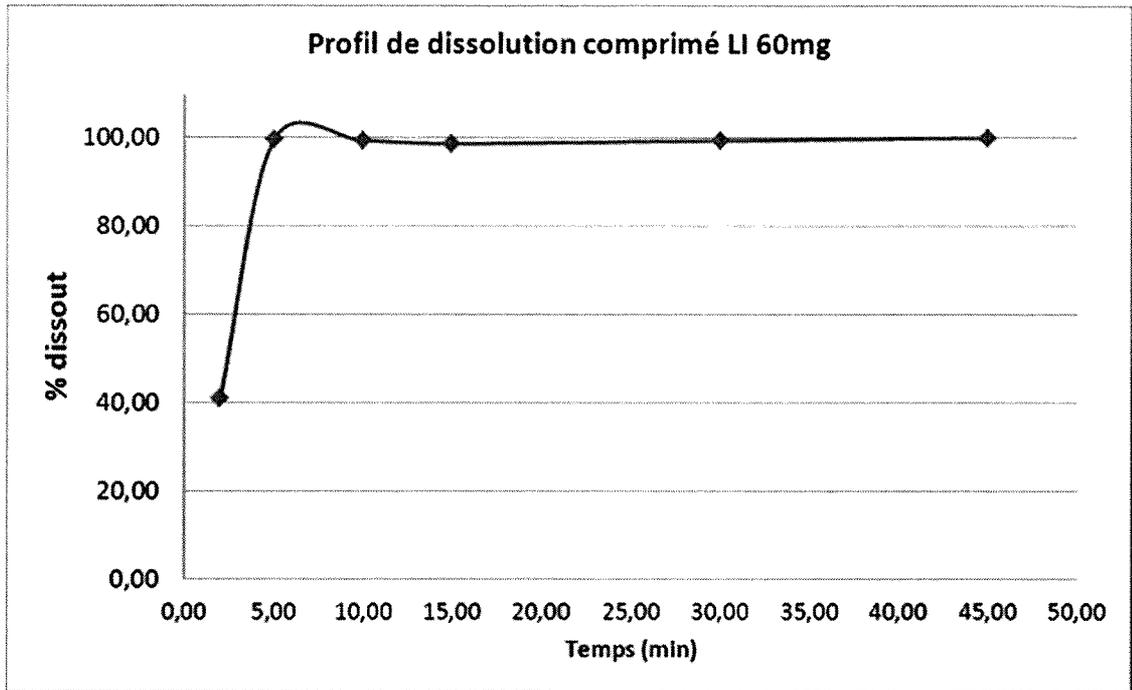


Fig. 3

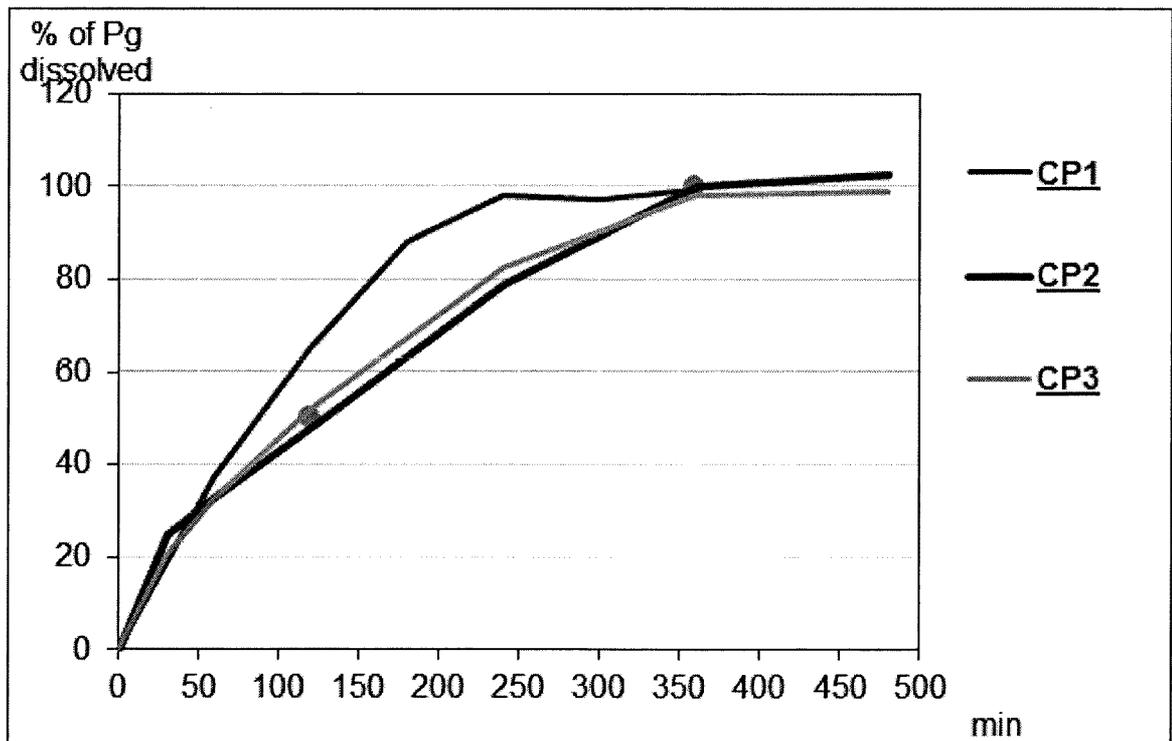


Fig. 4

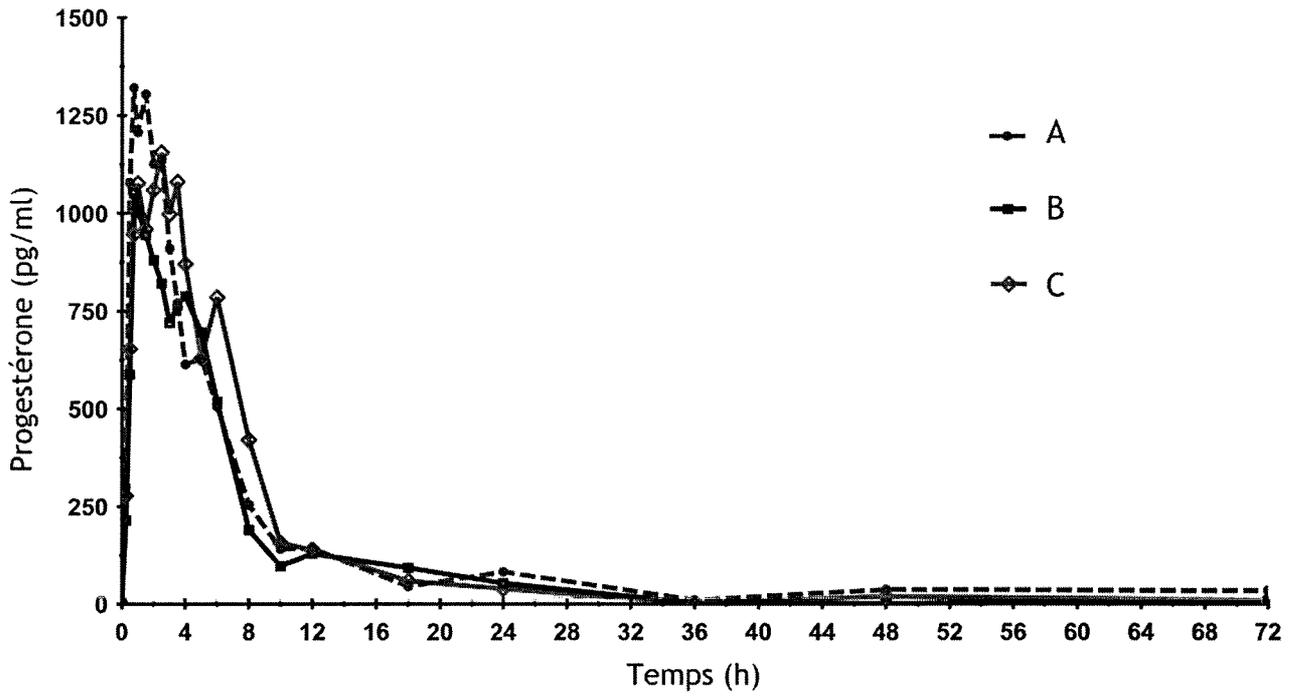


Fig. 5A

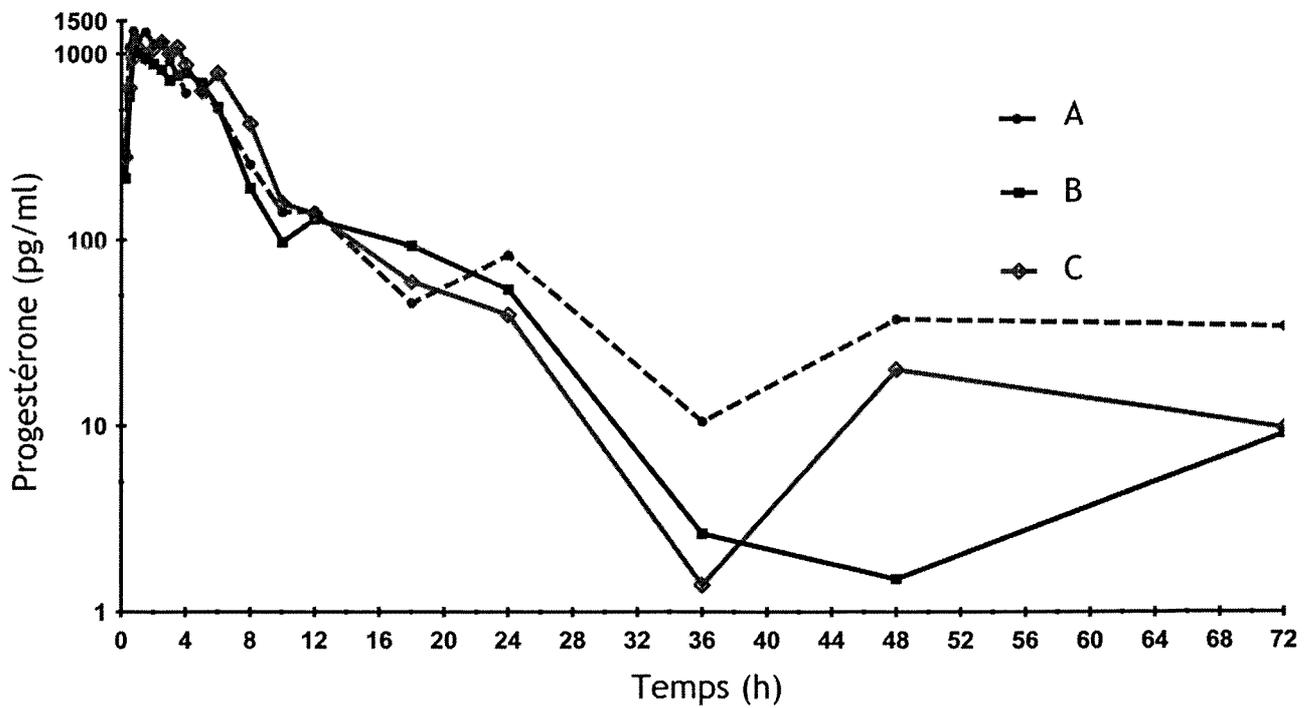


Fig. 5B

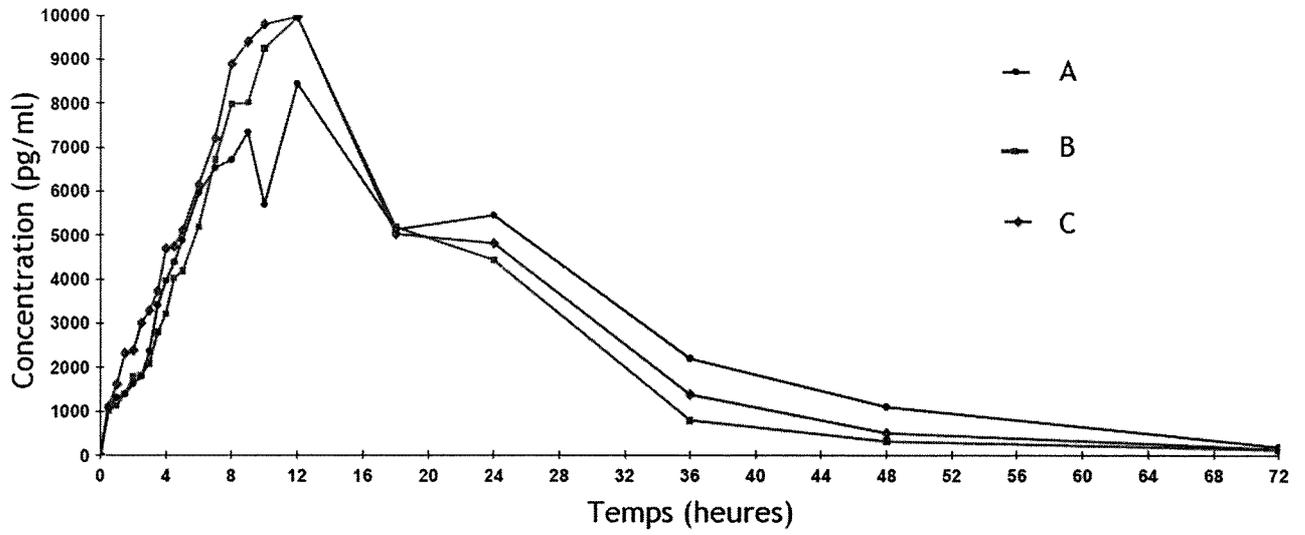


Fig. 6A

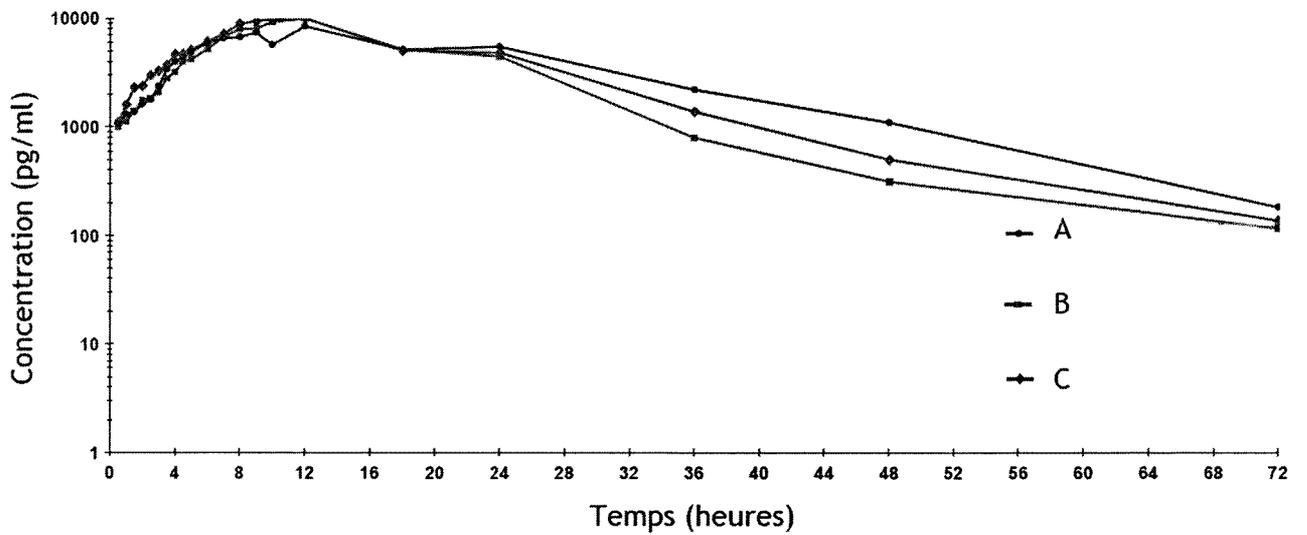


Fig. 6B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/056840

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K31/565 A61K31/566 A61K31/567 A61K31/57 A61K47/32
 A61P15/00
 ADD.
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VOGT ET AL: "Dissolution improvement of four poorly water soluble drugs by cogrinding with commonly used excipients", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 68, no. 2, 10 January 2008 (2008-01-10), pages 330-337, XP022415426, ISSN: 0939-6411, DOI: 10.1016/J.EJPB.2007.05.009 page 335 - paragraph 3.4; figure 5	1-18
X	WO 02/069978 A1 (BESINS INT LAB [FR]; BESSE JEROME [FR]) 12 September 2002 (2002-09-12) cited in the application	18
A	the whole document	1-17

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 31 May 2013	Date of mailing of the international search report 07/06/2013
--	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Trifilieff-Riolo, S
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/056840

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02069978	A1	12-09-2002	
		AT 307593 T	15-11-2005
		CA 2445308 A1	12-09-2002
		DE 60206883 D1	01-12-2005
		DE 60206883 T2	27-07-2006
		DK 1363641 T3	13-03-2006
		EP 1363641 A1	26-11-2003
		ES 2251577 T3	01-05-2006
		FR 2821555 A1	06-09-2002
		US 2004131553 A1	08-07-2004
		US 2007042038 A1	22-02-2007
		WO 02069978 A1	12-09-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2013/056840

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K31/565 A61K31/566 A61K31/567 A61K31/57 A61K47/32 A61P15/00 ADD. Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	VOGT ET AL: "Dissolution improvement of four poorly water soluble drugs by cogrinding with commonly used excipients", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 68, no. 2, 10 janvier 2008 (2008-01-10), pages 330-337, XP022415426, ISSN: 0939-6411, DOI: 10.1016/J.EJPB.2007.05.009 page 335 - alinéa 3.4; figure 5 -----	1-18
X	WO 02/069978 A1 (BESINS INT LAB [FR]; BESSE JEROME [FR]) 12 septembre 2002 (2002-09-12) cité dans la demande	18
A	le document en entier -----	1-17
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 31 mai 2013		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 07/06/2013
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Trifilieff-Riolo, S

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2013/056840

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 02069978	A1	12-09-2002	AT 307593 T 15-11-2005
			CA 2445308 A1 12-09-2002
			DE 60206883 D1 01-12-2005
			DE 60206883 T2 27-07-2006
			DK 1363641 T3 13-03-2006
			EP 1363641 A1 26-11-2003
			ES 2251577 T3 01-05-2006
			FR 2821555 A1 06-09-2002
			US 2004131553 A1 08-07-2004
			US 2007042038 A1 22-02-2007
			WO 02069978 A1 12-09-2002
