(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 667 070**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **90 11687**

(51) Int Cl[5] : C 07 J 1/00, 5/00, 9/00, 71/00; A 61 K 31/56, 31/715; C 08 B 37/16; C 08 L 5/16

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt** : 21.09.90.

(30) **Priorité** :

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande** : 27.03.92 Bulletin 92/13.

(56) **Liste des documents cités dans le rapport de recherche** : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés** :

(71) **Demandeur(s)** : *Société Anonyme dite : LABORATOIRES BESINS ISCOVESCO* — FR.

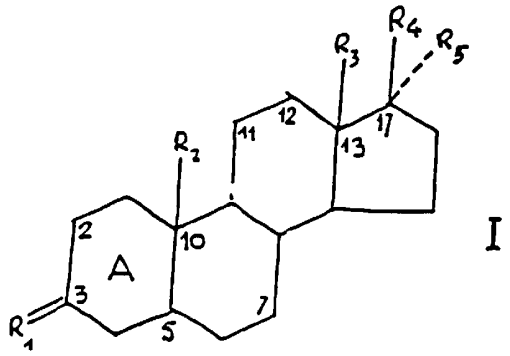
(72) **Inventeur(s)** : Agnus Benoît, Wouessidjewe Denis, Duchene Dominique et Sebille Bernard.

(73) **Titulaire(s)** :

(74) **Mandataire** : Bruder Michel Conseils en Brevets d'Invention.

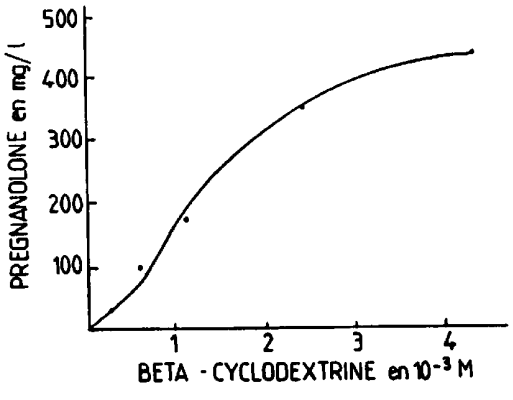
(54) Stéroïdes inclus dans des cyclodextrines procédé pour leur préparation complexes et formes goléniques correspondants et leurs applications thérapeutiques.

(57) La présente invention concerne des stéroïdes inclus dans des cyclodextrines, caractérisés par le fait qu'ils ont de 18 à 27 atomes de carbone et sont du type suivant où le noyau est saturé



I

Procédé d'inclusion desdits stéroïdes dans des cyclodextrines, formes galéniques et complexes ainsi obtenus et leurs applications thérapeutiques.



FR 2 667 070 - A1

La présente invention a trait à des inclusions de stéroïdes à noyau A saturé et de leurs métabolites dans les cyclodextrines, inclusions qui peuvent présenter la forme de complexes et qui s'appliquent en particulier à des stéroïdes sexuels endogènes. Elle concerne également un procédé pour leur fabrication.

Les stéroïdes ont généralement une très faible solubilité dans l'eau, ce qui rend leur utilisation très difficile, sinon impossible dans de nombreux cas, par exemple pour leur administration par voie intraveineuse. Il est connu d'augmenter la solubilité des stéroïdes en ajoutant des agents solubilisants tels que la lécithine, mais cette technique est peu satisfaisante en raison de l'instabilité chimique qui en résulte.

On remarquera également que, toujours en raison de leur mauvaise solubilité dans l'eau, les stéroïdes administrés par voie orale ont une mauvaise biodisponibilité et un faible taux de dissolution.

Il est connu que, lorsqu'on dissous, dans une solution aqueuse de cyclodextrine, une autre substance dont les molécules sont au moins partiellement apolaires, cette fraction moléculaire apolaire présente une tendance à s'insérer dans les cavités de la cyclodextrine également apolaires. Mais il est bien connu que les complexes d'inclusion ainsi obtenus sont beaucoup plus difficilement solubles dans l'eau que la cyclodextrine libre elle-même (voir Chem.Berichte, 90,2561-2573(1957)). Mais, comme la cyclodextrine elle-même ne présente qu'une solubilité faible à température ordinaire, les complexes ainsi formés ont tendance à se séparer des solutions sous formes cristallines

d'où la quasi impossibilité de les administrer oralement et plus encore par injection.

L'utilisation de diméthyl-béta-cylodextrine proposée par le brevet français 2 484 252 permet d'augmenter la solubilité de composés tels que la nortestostérone, l'hydrocortisone, l'androstène-dione, l'oestrone, la méthyltestostérone ou la progestérone, tous ces composés étant des stéroïdes dont le noyau A est insaturé ; ce procédé ne semble pas avoir donné de résultats satisfaisants avec d'autres types de stéroïdes et en particulier il ne semble pas avoir pu être appliqué à des stéroïdes dont le noyau A est saturé. Il en va de même avec la solution utilisée par le brevet américain 4 877 774 (PITHA) qui utilise de la gammacyclodextrine pour complexer de la testostérone, de l'oestradiol ou de la progestérone caractérisés par leurs noyaux A insaturés. Les mêmes remarques s'imposent pour le brevet américain 326 196 (AKZO) ou encore le brevet belge 894 825 (RICHTER Gédéon) qui concerne également des inclusions, dans une gammacyclodextrine, de méthyltestostérone, de spironolactone, d'hydrocortisone, de prednisolone, dexaméthasone et de triamcinolone, stéroïdes présentant tous un noyau A insaturé.

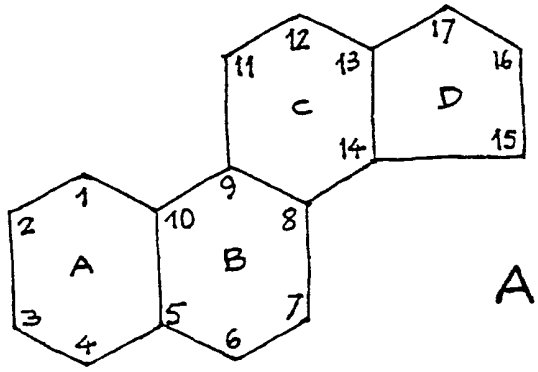
On peut donc considérer que les techniques antérieures étaient inapplicables à des stéroïdes à noyau A saturé et estimer qu'actuellement, il n'existe pas de solution réellement satisfaisante pour rendre suffisamment solubles des stéroïdes à noyau A saturé, par exemple pour les administrer par voie orale et plus encore par injection et notamment par voix intraveineuse.

La présente invention concerne donc plus

particulièrement la mise en solution de stéroïdes comprenant de 18 à 27 atomes de carbone et présentant un noyau A saturé. Par ailleurs, comme on le verra ci-après, la présente invention s'applique tout particulièrement aux stéroïdes de ce type présentant :

- au moins un groupe méthyle en position 10 et/ou 13
- éventuellement un autre radical méthyle en position 1 ou 2,
- en position 17, l'hydrogène et/ou un radical hydrocarbure linéaire ou ramifié,
- éventuellement en positions 3,7,11,12,14,17 ou sur ladite chaîne hydrocarbure, au moins une fonction alcool et/ou cétone et/ou acide.
- éventuellement un radical acide en position 2.
- éventuellement un hétérocycle nitré entre les positions 2 et 3.

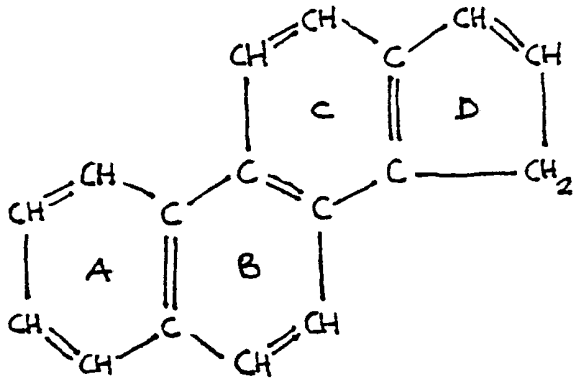
Il convient de rappeler à ce sujet que les stéroïdes présentent comme structure de base celle du perhydrocyclopentanophénanthrène



PERHYDROCYCLOPENTANOPHENANTHRENE

A

qui est le dérivé saturé du cyclo(a) phénanthrène

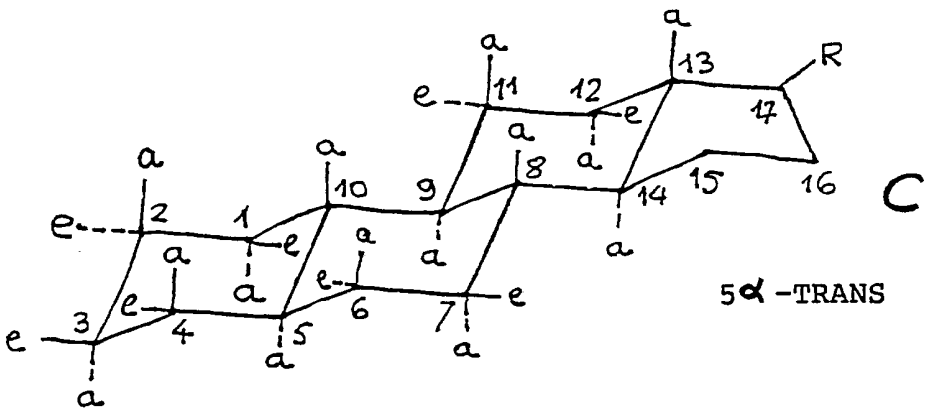


CYCLO(A) PHENANTHRENE

B

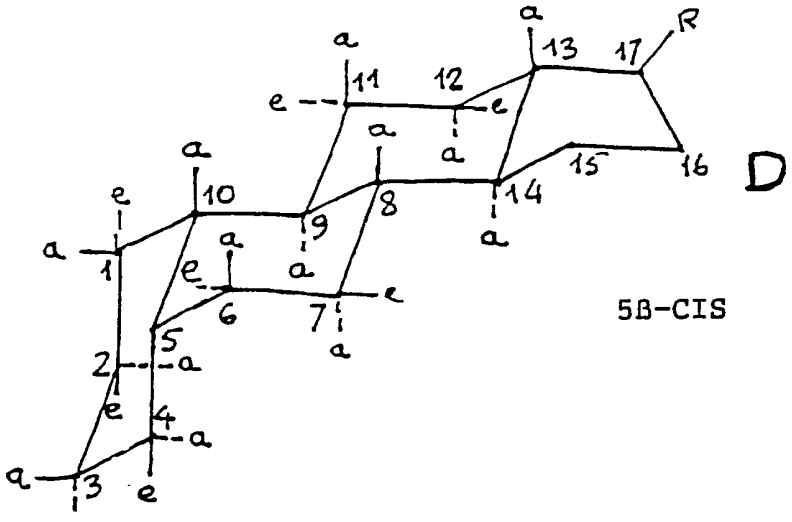
Les repères numériques des positions sont portés sur la formule A.

Dans la plupart des cas, les cycles de ces molécules de type cyclohexane sont conformés en "chaises de pont" c'est-à-dire qu'ils présentent des plis extrêmes opposés par rapport à la partie centrale, comme on le voit sur les formules suivantes :



C

5α-TRANS



D

5β-CIS

Selon l'orientation du noyau cyclohexane A extrême (à gauche sur les formules) par rapport aux autres cycles de la molécule, on distingue les formes 5alpha-trans(formule C) qui correspondent aux séries allo et les formes 5béta-cis (formule D) qui correspondent aux séries normales.

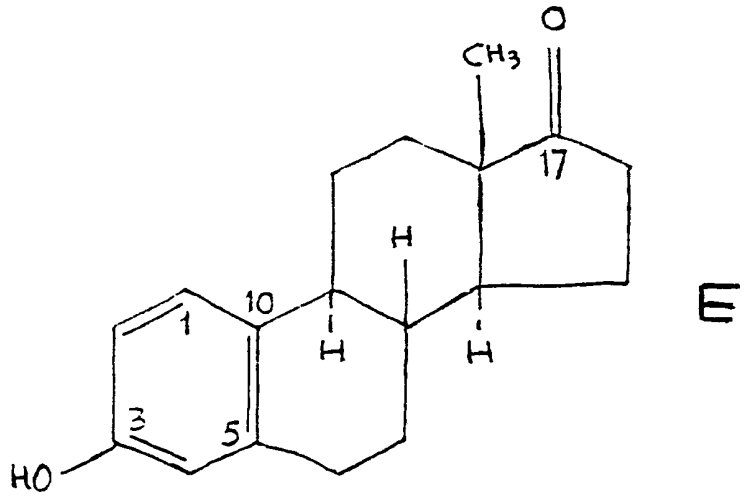
On a également représenté sur ces formules C et D l'orientation des substitués axiaux (a) et équatoriaux (e). Sur un carbone donné, la liaison (a) et (e) la plus proche de l'observateur est généralement représentée en traits pleins (béta) et l'autre en pointillés (alpha). Si l'orientation est inconnue, on la représente en zigzag (xi).

Dans les stéroïdes naturels, les cycles B et C sont toujours en position respective trans et les cycles C et D presque toujours également en position respective trans.

La présente invention concerne les stéroïdes à cycle A saturé, ce qui exclut, par exemple, l'oestrone ou hydroxy-3-oestratriène 1,3,5(10)-one-17,

OESTRONE

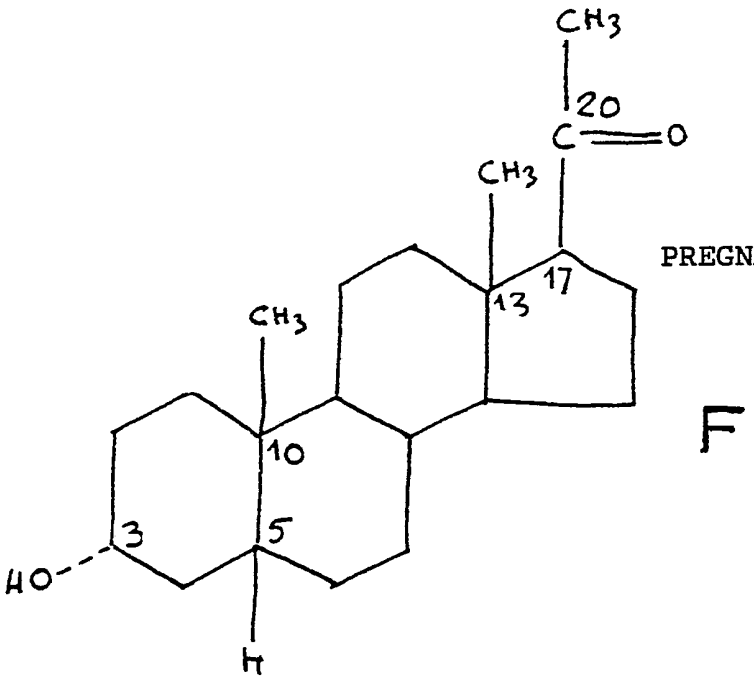
HYDROXY-3-OESTRATRIENE 1,3,5(10)-ONE-17



E

mais inclut en particulier les trois composés suivants que l'on retrouvera dans les exemples :

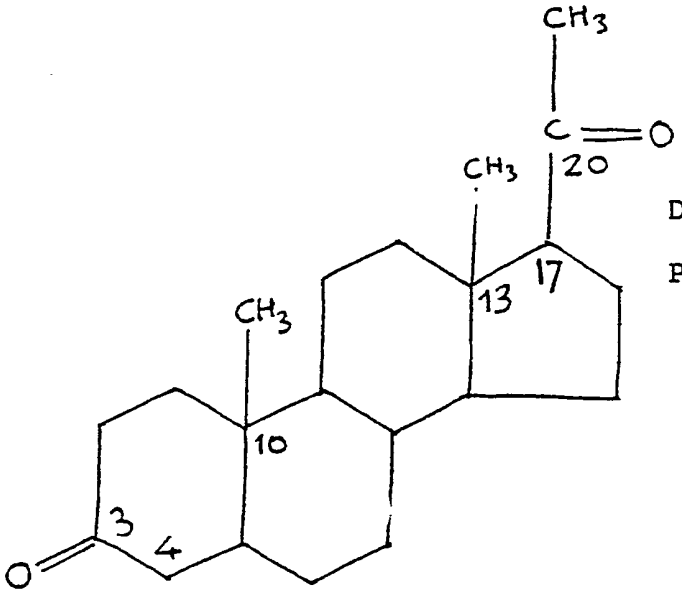
1) la prégnanol-3alpha-one-20.



PREGNANOL-3ALPHA-ONE-20

F

2)la dihydro-4-progestérone ou prégnane-diol-3,20

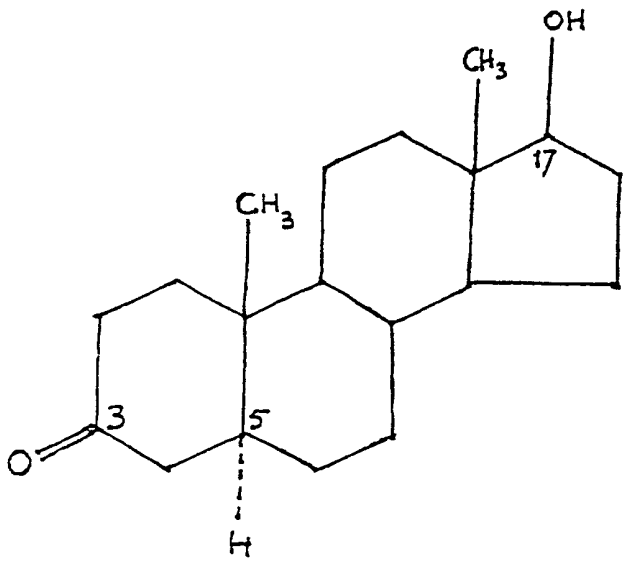


DIHYDRO-4-PROGESTERONE

PREGNANE-DIOL-3,20

G

3) la dihydro-4-testotérone ou stanolone ou encore hydroxy-17ß-androstane-5alpha-one-3



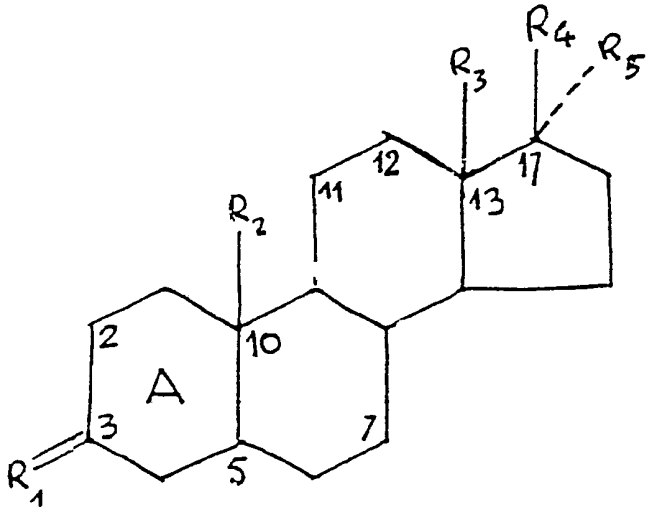
STANOLONE

HYDROXY-17ß-ANDROSTANE -5ALPHA-ONE-3

DIHYDRO-4-TESTOTERONE

H

Les stéroïdes visés par l'invention présentent de 18 à 27 atomes de carbone et répondent à la formule générale



I

dans laquelle :

- le noyau A est saturé (cyclohexane);

  R1 est de l'hydrogène et/ou un radical alcool (-OH) ou un radical cétone (=OH);

- l'un au plus de R2 et R3 est un hydrogène, au

moins l'un de R2 et R3 étant un radical méthyle;

- R4 est un hydrogène, un alcool ou une chaîne hydrocarbure aliphatique éventuellement ramifiée et portant éventuellement une ou plusieurs fonctions alcool et/ou cétone et/ou acide;
- R5 est un atome d'hydrogène, un radical alcool ou un hydrocarbure aliphatique;
- R4 et/ou R5 peuvent être un radical cétone;
- un hétérocycle éventuellement aminé peut être formé entre les positions 2 et 3 en incluant les deux atomes de carbone correspondants et un ou plusieurs atomes d'azote et éventuellement d'oxygène,
- un radical méthyle peut être fixé en positon 1 ou 2,
- un radical acide peut être fixé en position 2,
- une double liaison peut exister entre les positions 5 et 6.
- une fonction cétone, et/ou une fonction alcool et/ou un hydrogène peuvent être fixés en positions 7 et/ou 11 et/ou 12.

Les principaux stéroïdes répondant à la définition qui vient d'être donnée sont présentés dans le tableau suivant avec indication des différents radicaux ou fonctions selon les positions numérotées en tête du tableau.

TABLEAU 1

	(1)	(2)	R_1(3)	(5)	(7)	R_2(10)	(11)	(12)	R_3(13)	R_4(17)	R_5(17)
OESTRANE									CH_3		
ANDROSTANE						CH_3			CH_3		
PREGNANE						CH_3			CH_3	C_2H_5	
CHOLESTANE						CH_3			CH_3	$(CH-CH_3)-(CH_2)_3-CH(CH_3)_2$	
PREGNANOLONE			OH	=		CH_3			CH_3	$CO-CH_3$	
TETRAHYDROCORTISOL			OH			CH_3			CH_3	$CO-CH_2OH$	OH
TETRAHYDROCORTISONE			OH			CH_3	O			$CO-CH_2OH$	OH
CORTOL			OH			CH_3	OH			$CHOH-CH_2OH$	OH
CORTOLONE			OH			CH_3	O			$CHOH-CH_2OH$	OH
HYDROXY-11-CHOLANOLONE			OH			CH_3	OH		CH_3	$CHOH-CH_2OH$	OH
KETO-11-CHOLANOLONE			OH			CH_3	O		CH_3	$CHOH-CH_2OH$	OH
HYDROXY-11béta-ANDROSTERONE			OH			CH_3	OH		CH_3	R_4+R_5 : =0	
KETO-11béta-ANDROSTERONE			OH			CH_3	O		CH_3	R_4+R_5 : =0	
ACIDE DESOXYCHOLIQUE			OH			CH_3		OH	CH_3	$(CH-CH_3)-(CH_2)_2-COOH$	
ACIDE CHOLIQUE			OH		OH	CH_3		OH	CH_3	$(CH-CH_3)-(CH_2)_2-COOH$	
PREGNANE-DIOL			OH			CH_3			CH_3	$CHOH-CH_3$	
CHOLESTEROL			OH	=		CH_3			CH_3	$(CH-CH_3)-(CH_2)_3-CH(CH_3)_2$	
HYDROXYPREGNANOLONE			OH	=		CH_3			CH_3	$CO-CH_3$	OH
DEHYDROXYEPIANDROSTERONE			OH	=		CH_3			CH_3	R_4+R_5 : =0	

2667070

TABLEAU 2

	(1)	(2) R_1(3)	(5)	(7)	R_2(10)	(11)	(12)	R_3(13)	R_4(17)	R5(17)
ANDROSTENE-DIOL		OH	=		CH_3			CH_3	OH.	
ANDROSTERONE		OH			CH_3			CH_3	R_4+R_5 : = 0	
ANDROSTANE-5béta-DIOL-3alpha, 17béta		OH			CH_3				OH	
DIHYDROTESTOSTERONE		O			CH_3			CH_3	OH	
DIHYDROPROGESTERONE		O			CH_3			CH_3	$CO-CH_3$.	
DIHYDROCORTISONE		O			CH_3	O		CH_3	$CO-CH_2OH$.	OH
DIHYDROCORTISOL		O			CH_3	OH		CH_3	$CO-CH_2OH$.	OH
ETHYL-17alpha-OESTRENE-5(6)-DIOL-3béta,17béta		O						CH_3	OH	C_2H_5
MESTEROLONE	CH_3	O			CH_3			CH_3	OH	
DROSTANOLONE		CH_3 O			CH_3			CH_3	OH	
METHYL-17alpha-DROSTANOLONE		CH_3 O			CH_3			CH_3	OH	CH_3
OXYMETHOLONE		COOH O			CH_3			CH_3	OH	CH_3
METHYL-17alpha-ANDROSTANOL-17béta		O			CH_3			CH_3	OH	CH_3
ANDROISOXAZOLE					CH_3			CH_3	OH	CH_3
STANAZOLOL					CH_3			CH_3	OH	CH_3
ANDROFURAZANOL					CH_3			CH_3	OH	CH_3

2667070

TABLEAU 3

	(1)	(2) R_1(3)	(5)	(7)	R_2(10)	(11)	(12)	R_3(13)	R_4(17)	R_5(17)
HYDROXY-17béta-METHYL-17alpha-ANDROSTANO-5alpha-AMINO-PURIMIDINE-[3,2-d]-2'.					CH_3			CH_3	OH	CH_3

2667070

En ce qui concerne les cyclodextrines, on rappellera qu'il s'agit d'oligosaccharides cycliques composés généralement de 6 à 8 unités de glucoses (alpha, béta, gamma cyclodextrine) reliés entre eux par une liaison covalente alpha 1-4.

Les types de cyclodextrines auxquels fait appel la présente invention sont notamment la bétacyclodextrine, la gammacyclodextrine et l'hydroxypropylbétacyclodextrine, en tout ou partie substituée. Les cyclodextrines sont caractérisées par le fait que la partie intérieure des molécules est apolaire, tandis que la partie extérieure est polaire. Les stéroïdes en solution aqueuse (ou hydroalcoolique dans un rapport judicieusement choisi) s'incluent dans la cyclodextrine par interaction hydrophobe, que l'on peut assimiler dans une certaine mesure à une microencapsulation. L'expérience amène à considérer que les inclusions obtenues sont des complexes qui constituent une forme galénique; on en vient actuellement à considérer le complexe principe actif/bétacyclodextrine comme une entité propre ; les propriétés physiques de la molécule deviennent différentes dans la molécule complexée. De ce fait, on peut donner le nom "d'excipient actif" à la cyclodextrine.

En ce qui concerne l'inclusion elle-même dans les types de cyclodextrine précédemment cités, l'expérience a montré que les stéroïdes à noyau A saturé et en particulier les stéroïdes du type 5ß ci-dessus représenté (stéroïdes sexuels endogènes et autres) permettent d'obtenir des résultats particulièrement significatifs.

Pour mieux faire comprendre les caractéristiques techniques et les avantages de la présente invention, on va

décrire des exemples de réalisation étant bien entendu que ceux-ci ne sont pas limitatifs quant à leurs modes de mise en oeuvre et aux applications qu'on peut en faire.

On se référera aux figures suivantes qui représentent schématiquement des courbes de solubilité :

La figure 1, la solubilité de la prégnane 5-béta-ole-3-alpha-one-20 ou prégnanolone (en mg/l) en fonction de la concentration de la bétacyclodextrine (en 10^{-3}M) dans l'eau ;

la figure 2, la solubilité de cette même prégnanolone en fonction de la concentration de l'hydroxypropylcyclodextrine dans l'eau (mêmes unités que pour la figure 1) ;

la figure 3, la solubilité de la dihydro-4-testostérone (en mg/l) en fonction de la concentration de la bétacyclodextrine dans l'eau (en 10^{-3}M) ;

la figure 4, la solubilité de cette même dihydro-testostérone (en mg/l) en fonction de la concentration de l'hydroxypropylbétacyclodextrine dans l'eau (en 10^{-3}M) ;

la figure 5, la solubilité de la dihydro-4-progestérone (en mg/l) en fonction de la concentration de la bétacyclodextrine dans l'eau (en 10^{-3}M) ;

la figure 6, la solubilité de la dihydro-4-progestérone (en mg/l) en fonction de la concentration de l'hydroxypropylbétacyclodextrine dans l'eau (en 10^{-3}M) ;

la figure 7, la solubilité de la prégnane-5-béta-ole-3-alpha-one-20 (en %) en fonction du temps dans divers cas comparés ;

la figure 8, la solubilité de la dihydro-4-testostérone (en %) en fonction du temps, dans divers cas comparés ;

EXEMPLE 1

SOLUBILITE DE LA PREGNANE 5-BETA-OL-3-ALPHA-ONE-20 EN FONCTION DE LA CONCENTRATION DE BETACYCLODEXTRINE DANS L'EAU.

On réalise des solutions de bétacyclodextrines à différentes concentrations de 0 à 5mM. A ces différentes solutions, on ajoute de la prégnane-5-béta-ol-3alpha-one-20 par pincées et ce jusqu'à apparition d'un précipité. On met sous agitation magnétique à 25° pendant 72 heures en prenant soin de vérifier à intervalles réguliers qu'il y a toujours saturation en stéroïdes. Au bout de 72 heures, on filtre les solutions ainsi réalisées et on dose le surnageant. Les résultats obtenus font l'objet de la courbe de la figure 1.

EXEMPLE 2

SOLUBILITE DE LA PREGNANE-5BETA-OLE-3ALPHA-ONE 20 EN FONCTION DE LA CONCENTRATION D'HYDROXYPROPYLBETACYCLODEXTRINE DANS L'EAU.

Excepté la concentration en ladite cyclodextrine qui varie de 0 à 32mM, on procède selon le même protocole qu'à l'exemple 1 ; les résultats sont illustrés par la courbe de la figure 2.

EXEMPLE 3

SOLUBILITE DU DIHYDRO-4-TESTOSTERONE EN FONCTION DE LA CONCENTRATION EN BETACYCLODEXTRINE DANS L'EAU.

On procède selon le même protocole qu'à l'exemple 1. Les résultats sont représentés par la courbe de la figure 3.

EXEMPLE 4

SOLUBILITE DE LA DIHYDRO-4-TESTOSTERONE EN FONCTION DES CONCENTRATIONS D'HYDROXYPROPYLBETACYCLODEXTRINE DANS L'EAU.

On travaille selon les mêmes conditions qu'à l'exemple 1. Les résultats obtenus sont schématisés par la courbe de la figure 4.

EXEMPLE 5

SOLUBILITE DE LA DIHYDRO-4-PROGESTERONE EN FONCTION DE LA CONCENTRATION DE LA BETACYCLODEXTRINE DANS L'EAU.

On suit encore le même protocole qu'à l'exemple 1 sauf en ce que la concentration en bétacyclodextrine varie de 0 à 4mM et les résultats font l'objet de la courbe de la figure 5.

EXEMPLE 6

SOLUBILITE DE LA DIHYDRO-4-PROGESTERONE EN FONCTION DE LA CONCENTRATION DE L'HYDROXYPROPYLBETACYCLODEXTRINE DANS L'EAU.

Ici encore on suit le même protocole qu'à l'exemple 1 sauf en ce que la concentration en hydroxypropybéta-cyclodextrine varie de 0 à 32mM et les résultats sont représentés par la courbe de la figure 6.

Les solubilités optimales des trois stéroïdes faisant l'objet des exemples précédents pour les concentrations adéquates de bétacyclodextrine et d'hydroxy-béta-cyclodextrine que l'on peut relever sur les courbes précédentes sont notées au tableau 2 suivant :

TABLEAU 2 : SOLUBILITE DES STEROIDES

STEROIDES	SOLUBILITE EN GRAMMES PAR LITRE		
	dans l'eau	dans eau + bétacyclo-dextrine	dans eau + hydroxypropyl-bétacyclo-dextrine
Prégnanolone	0,005	0,44	3
Dihydrotesto-stérone	0,003	0,045	1,2
Dihydroproges-térone	0,005	0,06	1,4

EXEMPLE 7

PREPARATION D'UN COMPLEXE DE LA PREGNANE-5-BETA-OLE-3-ALPHA-ONE-20 ET COMPARAISONS.

On dissout 0,5 gramme de bétacyclodextrine dans 50ml d'eau et 50mg de prégnane-5béta-ole-3alpha-one-20 dans 50ml d'éthanol à 95% V/V. On réunit les deux fractions que l'on place sous agitation magnétique pendant 30 minutes à environ 25°C. On évapore l'éthanol. Un précipité se forme. On place la fraction aqueuse restante et son précipité sous agitation magnétique pendant 24 heures à 25°C $\pm$ 1°C. On filtre la solution. On élimine l'eau; on homogénéise la poudre ainsi obtenue. On effectue sur le complexe une dissolution après avoir dosé le taux de stéroïdes qui est de 5%. Les résultats sont illustrés par les courbes de la figure 7 qui permettent de comparer la solubilité de la prégnane-5béta-ole-3alpha-one-20 ou prégnanolone seule (courbe inférieure) (courbe intermédiaire) avec celle du simple mélange physique de ce stéroïde et de la bétacyclodextrine (courbe intermédiaire) et avec la solubilité du complexe stéroïde/bétacyclodextrine

(courbe supérieure). On remarquera d'ailleurs que dès la mise en contact des constituants c'est-à-dire ce qui est nommé ici le mélange physique, avant même que ne se complète l'inclusion une première augmentation de la solubilité apparaît de façon extrêmement nette.

EXEMPLE 8

PREPARATION D'UN COMPLEXE DE LA DIHYDRO-4-TESTOSTERONE ET COMPARAISONS.

On suit le même protocole qu'à l'exemple 7 et on constate que le taux de stéroïdes est également de 5%. Les courbes de solubilité sont représentées à la figure 8 comme à la figure 7 la courbe inférieure représente la solubilité du stéroïde seul, c'est-à-dire de la dihydro-4-testostérone, la courbe intermédiaire correspond au mélange physique stéroïde + cyclodextrine avec la même remarque que précédemment, et la courbe supérieure représente la solubilité du complexe dihydro-4-testostérone/hydroxypropylbétacyclodextrine.

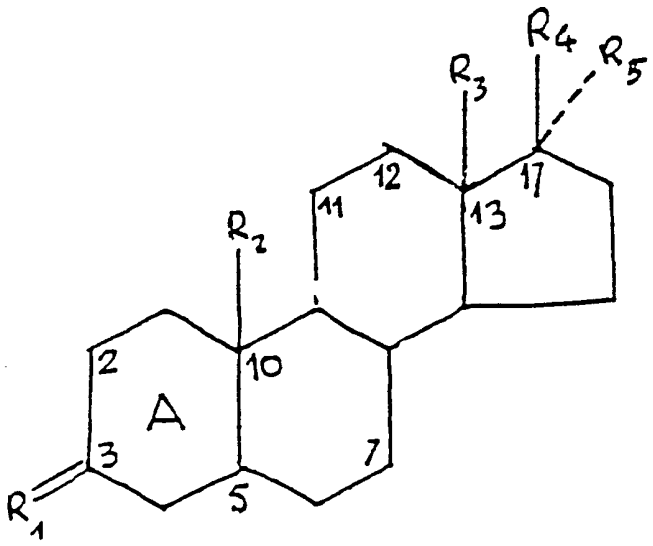
Il ressort de tous les exemples précédents que le choix très particulier d'une bétacyclodextrine, et en notamment de l'hydroxypropylbétacyclodextrine, convient tout particulièrement à la solubilisation des stéroïdes appartenant à la famille plus haut définie. Il en va d'ailleurs de même avec la gammacyclodextrine. Comme on vient de le remarquer la simple mise en présence physique des constituants augmente déjà la solubilité mais lorsque la complexation ou des phénomènes équivalents se produisent on obtient une augmentation considérable de la solubilité, puisque dans certains cas on a constaté une multiplication du taux de solubilité par un coefficient de plusieurs centaines

(voir, par exemple, au tableau 2 la solubilité la dihydro-4-testostérone).

L'invention concerne les formes galéniques des produits ainsi obtenus et les applications thérapeutiques des stéroïdes actifs ainsi inclus.

REVENDICATIONS

1.- Stéroïde inclus dans une cyclodextrine, caractérisé par le fait qu'il comprend de 18 à 27 atomes de carbone et répond à la formule suivante :



I

dans laquelle :

- le noyau A est saturé,
- R_1 est de l'hydrogène et/ou un radical alcool (-OH) ou cétone (=OH),
- l'un au plus de R_2 et R_3 est un hydrogène, l'un au moins de R_2 et R_3 étant un radical méthyle,
- R_4 est un hydrogène, un alcool ou une chaîne hydrocarbure alipathique éventuellement ramifiée et portant éventuellement une ou plusieurs fonctions alcool et/ou cétone et/ou acide;
- R_5 est un atome d'hydrogène, ou un radical alcool ou un hydrocarbure aliphatique.

2.- Stéroïde suivant la revendication 1 caractérisé en ce que la cyclodextrine est la bétacyclodextrine.

3.- Stéroïde suivant la revendication 1 caractérisé en ce que la cyclodextrine est l'hydroxypropylcyclodextrine.

4.- Stéroïde suivant la revendication 1 caractérisé en ce que la cyclodextrine est la gamma cyclodextrine.

5.- Stéroïde suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisé en ce qu'au moins l'un de R_4 et R_5 de la formule est un radical cétone.

6.- Stéroïde suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce qu'entre les positions 2 et 3 est formé un hétérocycle incluant les deux atomes de carbone desdites positions.

7.- Stéroïde suivant la revendication 6 caractérisé en ce que l'hétérocycle est aminé et comprend au moins un atome d'azote.

8.- Stéroïde suivant la revendication 6 ou la revendication 7 caractérisé en ce que l'hétérocycle comprend un atome d'oxygène.

9.- Stéroïde suivant l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce qu'au moins un radical méthyle est fixé en position 1 et/ou 2.

10.- Stéroïde suivant l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce qu'un radical acide est fixé en position 2.

11.- Stéroïde suivant l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce qu'une double liaison relie les positions 5 et 6.

12.- Stéroïde suivant l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce qu'une fonction cétone et/ou une fonction alcool et/ou un hydrogène sont fixés en positions 7 et/ou 11 et/ou 12.

13.- Complexe caractérisé par le fait qu'il en résulte de l'inclusion d'un stéroïde inclus dans une

cyclodextrine selon l'une des revendications 1 à 12.

14.- Procédé d'inclusion d'un stéroïde dans une cyclodextrine caractérisé par le fait que le stéroïde et la cyclodextrine sont choisis selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 et mis en solution dans l'eau.

15.- Procédé suivant la revendication 14 caractérisé en ce que la solution est hydroalcoolique.

16.- Forme galénique caractérisée par le fait qu'elle résulte des produits et procédés selon l'une quelconque des revendications 1 à 15.

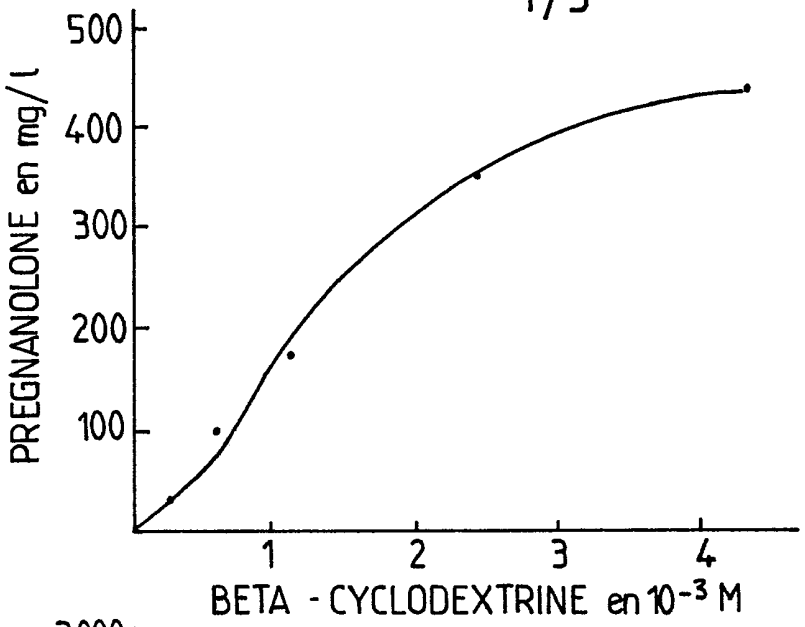


FIG. 1

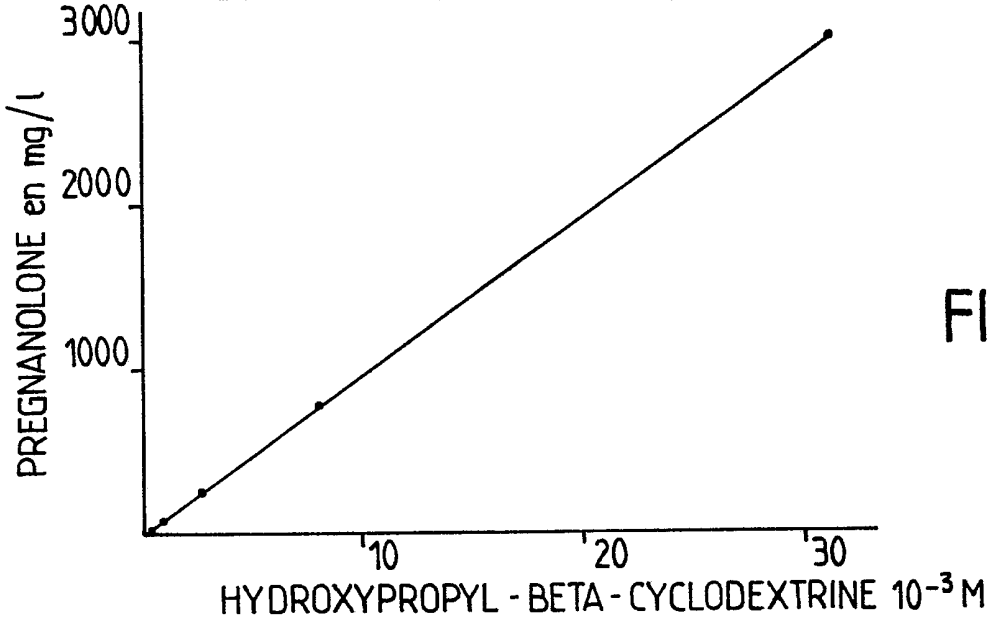


FIG. 2

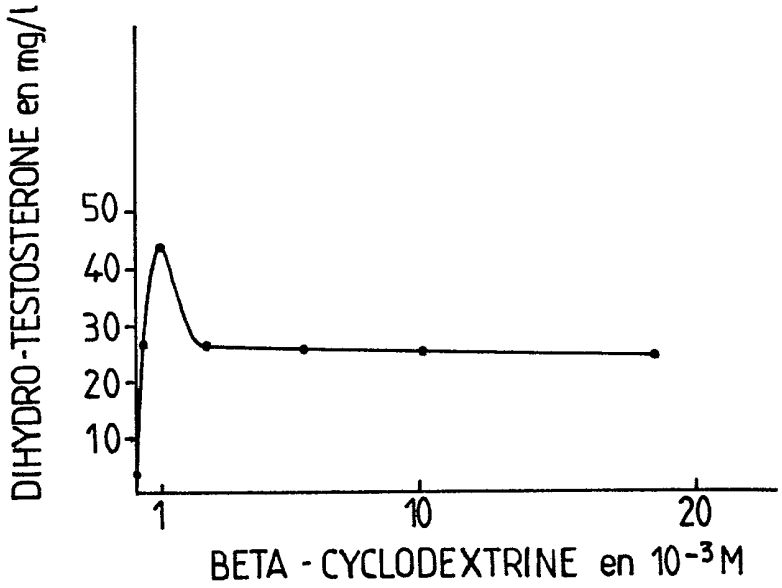


FIG. 3

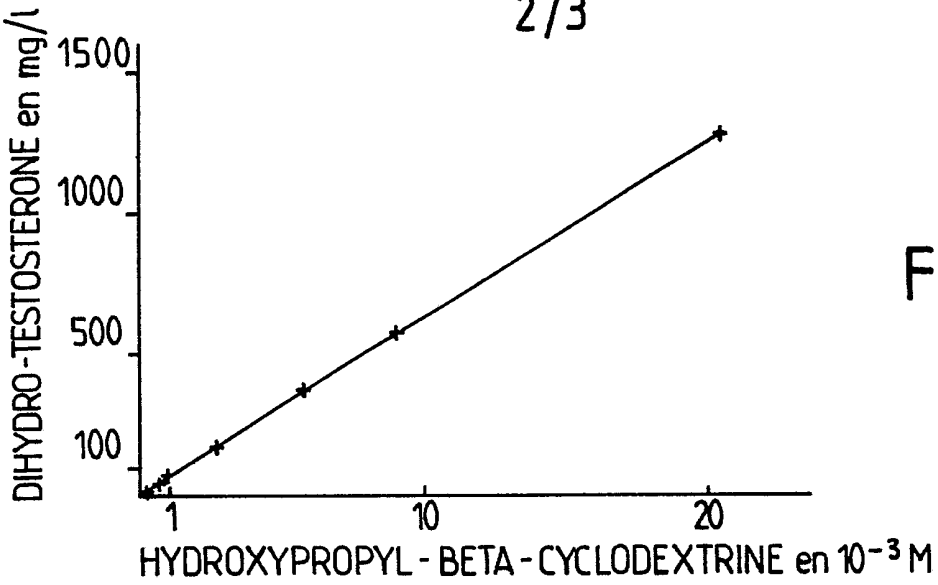


FIG. 4

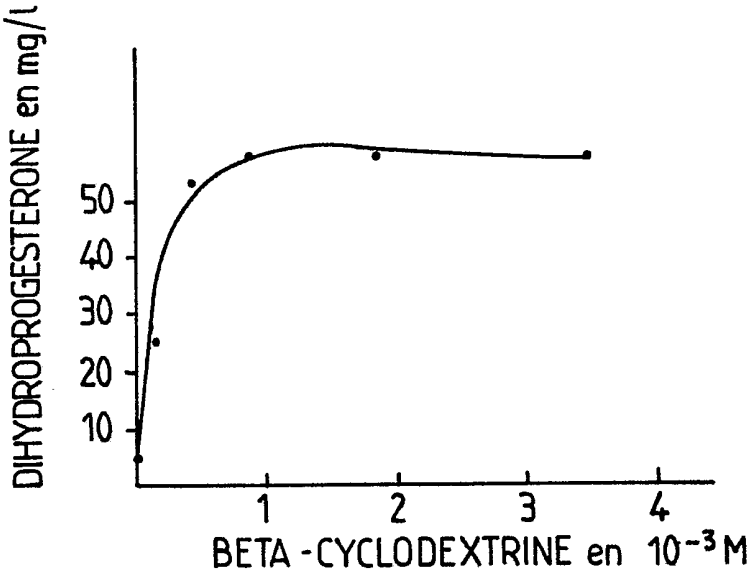


FIG. 5

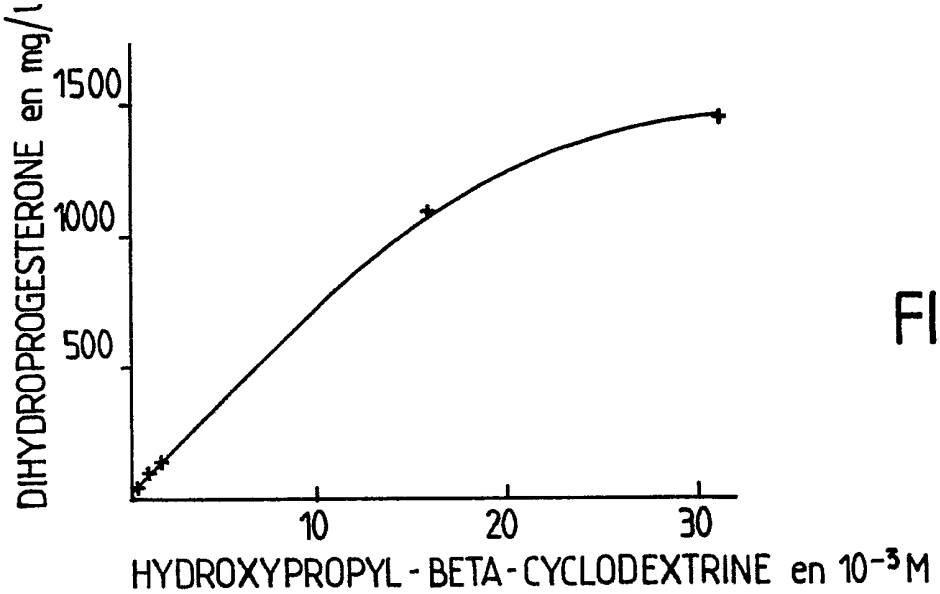


FIG. 6

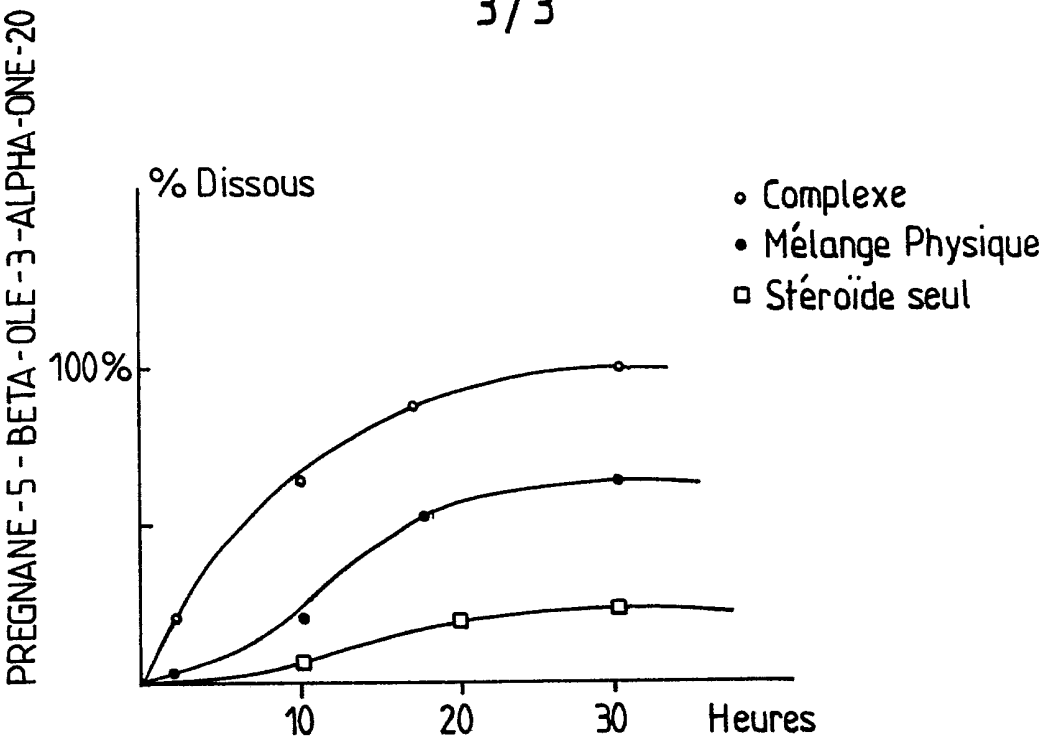

PREGNANE-5-BETA-OLE-3-ALPHA-ONE-20
% Dissous
100%
10
20
30
Heures
Complexe
Mélange Physique
Stéroïde seul

FIG. 7

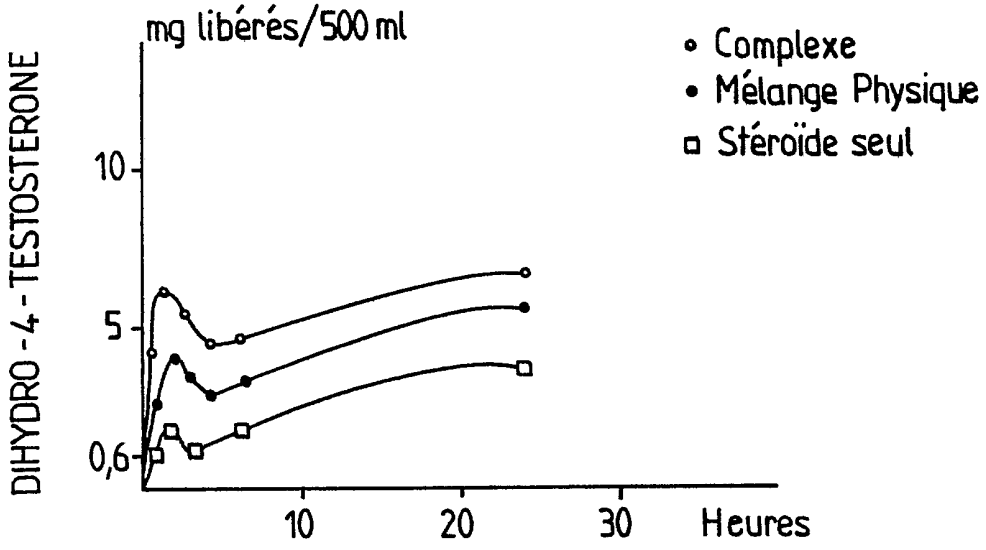

DIHYDRO-4-TESTOSTERONE
mg libérés/500 ml
10
5
0,6
10
20
30
Heures
Complexe
Mélange Physique
Stéroïde seul

FIG. 8

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

2667070
N° d'enregistrement national

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

FR 9011687
FA 447838

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendications concernées de la demande examinée
X	US-A-4 383 992 (JOHN M. LIPARI) * Colonne 5; lignes 5-15; revendications 1,2 * ---	1,2,5-8 ,12-14, 16
X	WO-A-9 001 320 (AMERICAN MAIZE-PRODUCTS CO.) * Revendications 1,3,6 * ---	1,11-14 ,16
E	EP-A-0 399 716 (INNOVET INC.) * Revendications 1,5,8 * -----	1,3,5, 12,14

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)

A 61 K

Date d'achèvement de la recherche: 04-06-1991

Examinateur: LEHERTE C.F.M.

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)