

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 32984 B1

(51) Cl. internationale :
**A61K 31/566; A61K 9/52;
A61P 15/02**

(43) Date de publication :
02.01.2012

(21) N° Dépôt :
34038

(22) Date de Dépôt :
18.07.2011

(30) Données de Priorité :
19.12.2008 ES P200803623

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2009/060304 07.08.2009

(71) Demandeur(s) :
**ITALFARMACO, S.A., Polígono Industrial Alcobendas San Rafael, 3 E-28108
Alcobendas MADRID (ES)**

(72) Inventeur(s) :
**ACEBRÓN FERNÁNDEZ, Álvaro ; BLANCO LOUSAME, Dolores ; MOSCOSO DEL
PRADO, Jaime ; NIETO MAGRO, Concepción**

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **TRAITEMENT DE L'ATROPHIE VAGINALE CHEZ DES FEMMES SOUFFRANT
D'UN RISQUE DE PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE L'UTILISATION D'ESTRIOL DANS LA PRÉPARATION D'UNE FORMULATION PHARMACEUTIQUE POUR ADMINISTRATION VAGINALE, AYANT LA CAPACITÉ D'AUTO-LIMITER L'ABSORPTION D'ESTRIOL. LADITE PRÉPARATION VISE À LA PRÉVENTION ET/OU AU TRAITEMENT DE L'ATROPHIE UROGÉNITALE CHEZ DES FEMMES PRÉSENTANT UNE PROBABILITÉ ÉLEVÉE D'ÊTRE ATTEINTES D'UNE PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE, OU DE SOUFFRIR OU D'AVOIR SOUFFERT D'UNE PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE.

ABRÉGÉ

5

La présente invention concerne l'utilisation de l'estriol dans la préparation d'une formulation pharmaceutique pour l'administration par voie vaginale avec la capacité d'autolimiter l'absorption d'estriol, pour la prévention et/ou le traitement de l'atrophie urogénitale chez les femmes, lesdites femmes ayant une élevée probabilité de souffrir d'une pathologie cardiovasculaire ou souffrant ou ayant souffert d'une pathologie cardiovasculaire.



1 32984 02 JAN 2012

TRAITEMENT DE L'ATROPHIE VAGINALE CHEZ LES FEMMES AYANT UN RISQUE DE PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE

DESCRIPTION

5 Cette invention concerne l'utilisation de l'estriol dans la préparation d'une formulation pharmaceutique pour administration par voie vaginale avec la capacité d'autolimiter l'absorption d'estriol. Cette formulation est utile dans la prévention et/ou le traitement de l'atrophie urogénitale chez les femmes qui ont une élevée probabilité de souffrir ou qui souffrent ou ont souffert d'une pathologie cardiovasculaire.

État de la technique

15 Les œstrogènes et autres hormones sexuelles féminines se produisent principalement dans les ovaires et agissent tout au long de la vie sur différents tissus et organes. Les cellules de ces organes, dont le sein et l'utérus se distinguent, ont des récepteurs d'œstrogènes et d'autres hormones. Les hormones de type œstrogènes exercent leur action en se liant aux dits récepteurs et en entamant différents processus physiologiques ou pathologiques. Parmi d'autres fonctions physiologiques, ils sont responsables du développement et des modifications subis par le sein et l'utérus à différentes périodes de la vie (puberté, grossesse, allaitement, ménopause). Mais les œstrogènes peuvent aussi être impliqués dans des processus pathologiques, induisant par exemple, des maladies coronariennes, des accidents vasculaires cérébraux ou des maladies thromboemboliques.

25 30 Durant le climatère féminin, il y a une diminution progressive de la production d'œstrogènes par les ovaires qui s'accompagne généralement d'une série de signes, symptômes et pathologies. Le signe principal est la disparition des menstruations (ménopause) et l'apparition de plusieurs symptômes hormonaux et psychiques, les troubles vasomoteurs

(bouffées de chaleur et transpiration) et l'atrophie urogénitale étant les plus courants.

5 Lorsque la production d'œstrogènes diminue, il y a une diminution progressive de la muqueuse vaginale, urétrale et vésicale. Lorsque cette atrophie devient plus prononcée, les symptômes génitaux (prurit et brûlure vaginale, vaginite atrophique, dyspareunie et saignement traumatique) et les symptômes urologiques (infections répétées, dysurie et incontinence urinaire). Le déficit hormonal déclenche par
10 ailleurs une diminution du tissu de soutien qui peut provoquer des prolapsus et l'incontinence urinaire à l'effort.

Bien que l'atrophie urogénitale soit une conséquence naturelle du climatère et de la ménopause, les troubles associés affectent fréquemment la qualité de vie de la femme,
15 c'est pourquoi il est important pour les médecins de détecter leur présence de façon précoce et de prescrire un traitement.

Il faut prendre en compte que plus la femme en post-ménopause est âgée, plus les symptômes de l'atrophie vaginale et la nécessité d'un traitement sont importants. Cependant,
20 plus l'âge est avancé, plus les chances de souffrir d'une pathologie cardiovasculaire sont élevés, étant donné que le risque de souffrir d'une maladie thromboembolique, coronarienne ou vasculaire cérébrale augmente avec l'âge.

25 Malgré le fait que l'oestrogénothérapie est en général très efficace pour inverser l'atrophie urogénitale due à un déficit hormonal, son utilisation chez les femmes avec atrophie vaginale qui ont des antécédents de pathologie thromboembolique veineuse (par exemple, la thrombose veineuse profonde ou la thromboembolie pulmonaire) ou de maladie coronarienne ou vasculaire cérébrale (comme l'infarctus du myocarde ou l'ictus) n'est pas recommandée à cause des risques qu'elle implique. Pour la même raison, son utilisation chez les femmes qui ont une élevée probabilité de souffrir d'une maladie cardiovasculaire, comme c'est le cas pour les femmes
30 âgées en post-ménopause, n'est pas recommandée non plus.
35

Bien que l'atrophie urogénitale due à un déficit en œstrogènes ne nécessite pas toujours de traitement systémique au moyen d'une thérapie hormonale substitutif par voie orale, mais que l'on préfère plutôt l'administration d'œstrogènes par voie vaginale, il faut prendre en compte que cette voie n'est pas sans risque. Administrés localement, les hormones de type œstrogènes peuvent être absorbées et passer au niveau systémique, augmentant le risque de provoquer des maladies coronariennes, des accidents vasculaires cérébraux (ictus) et/ou des maladies thromboemboliques.

L'estriol est un des œstrogènes utilisés dans le traitement de l'atrophie urogénitale, notamment par voie vaginale. Les formulations d'estriol vaginal actuellement commercialisées sont généralement administrées dans une dose de 0,5 mg/jour (500 µg/jour) durant les 2-3 premières semaines de traitement, suivie d'une dose de 0,5 mg 2 ou 3 fois/semaine mais, en raison des risques que cela entraînerait, leur administration chez les femmes qui ont souffert ou ont une élevée probabilité de souffrir d'une maladie cardiovasculaire n'est pas recommandée.

Par conséquent, le soulagement de l'atrophie urogénitale due à un déficit d'œstrogènes chez les femmes qui ont souffert d'une maladie coronarienne, d'un ictus ou d'une maladie thromboembolique veineuse ou qui ont une élevée probabilité de souffrir d'une maladie cardiovasculaire est un problème qui n'a toujours pas été résolu. En particulier, c'est un problème non résolu chez les femmes en post-ménopause qui sont plus loin de la ménopause, c'est-à-dire, les femmes âgées.

Exposé de l'invention

Les inventeurs de la présente invention ont étonnamment remarqué que certaines formulations d'estriol vaginal constituent un système capable d'autolimiter l'absorption d'estriol.

Ils ont vu que, dès le début du traitement avec les formulations de la présente invention, lorsque l'épithélium vaginal est atrophique, il y a une faible absorption d'estriol, qui est montré dans une aire sous la courbe (AUC) de la concentration d'estriol plasmatique par rapport au temps de 1000 pg/ml x h, de préférence inférieure à 750 pg/ml x h. Une fois que l'administration répétée de ces formulations a inversé l'atrophie vaginale, un fait qui, étonnamment, se produit quelques jours (entre 2 et 15 jours, particulièrement entre 2 et 10 jours, plus particulièrement entre 2 et 7 jours, encore plus particulièrement entre 2 et 5 jours) après le début du traitement, l'absorption d'estriol est insignifiante et l'aire sous la courbe a diminué significativement par rapport à l'initiale, devenant inférieure à 500 pg/ml x h, de préférence inférieure à 250 pg/ml x h. Par conséquent, les formulations de la présente invention peuvent être utilisées sans risque ou avec un risque significativement réduit pour le traitement ou la prévention de l'atrophie urogénitale chez les femmes avec une élevée probabilité de souffrir d'un risque cardiovasculaire ou chez les femmes qui souffrent ou ont souffert d'une maladie cardiovasculaire.

Les inventeurs de la présente invention ont aussi étonnamment remarqué que, avec le traitement de l'atrophie vaginale avec des formulations disponibles dans le commerce, l'exposition systémique à l'estriol ne montre pas de changements significatifs au cours du traitement (bien qu'à la fin l'épithélium soit devenu eutrophe), alors que, comme il a déjà été mentionné, avec le traitement avec les formulations de la présente invention, l'exposition systémique diminue considérablement durant le traitement.

Par conséquent, l'administration par voie vaginale des formulations d'estriol de la présente invention permet de prévenir et/ou de traiter l'atrophie urogénitale due au déficit en oestrogènes tout en parvenant à prévenir ou à diminuer de façon très significative le risque associé à la

thérapie par oestrogènes de provoquer une maladie cardiovasculaire.

5 Ainsi, un premier aspect de l'invention est l'utilisation de l'estriol dans la préparation d'une formulation pharmaceutique pour une administration par voie vaginale avec la capacité d'autolimiter l'absorption d'estriol, pour la prévention et/ou le traitement de l'atrophie urogénitale chez les femmes, lesdites femmes ayant une élevée probabilité de souffrir d'une pathologie cardiovasculaire ou souffrant ou ayant souffert d'une pathologie cardiovasculaire.

10 En d'autres termes, la présente invention concerne une formulation pharmaceutique comprenant de l'estriol pour une administration par voie vaginale avec la capacité d'autolimiter l'absorption d'estriol, pour être utilisée dans la prévention et/ou le traitement de l'atrophie urogénitale chez les femmes, lesdites femmes ayant une élevée probabilité de souffrir d'une pathologie cardiovasculaire ou souffrant ou ayant souffert d'une pathologie cardiovasculaire.

20 Un second aspect de la présente invention concerne une méthode pour prévenir ou traiter l'atrophie urogénitale chez les femmes qui comprend une administration par voie vaginale d'une formulation d'estriol avec la capacité d'autolimiter l'absorption de cette hormone, lesdites femmes ayant une élevée probabilité de souffrir d'une pathologie cardiovasculaire ou souffrant ou ayant souffert d'une pathologie cardiovasculaire.

Brève description des figures

30 Figure 1. Concentrations plasmatiques d'estriol en fonction du temps.

Description détaillée de l'invention

35 Dans le contexte de la présente invention, les femmes qui ont des antécédents de maladie cardiovasculaire, et/ou qui

ont au moins l'un des facteurs de risque établis, à savoir: un âge avancé (par exemple une femme de plus de 50, ou de plus de 60 ans), une susceptibilité génétique (par exemple, des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire, de mutations génétiques associées à des maladies cardiovasculaires), des pathologies concomitantes (grave migraine avec aura, hypertension, hypercholestérolémie, hypertriglycémie, diabète insulino-dépendant, cardiopathie, cardiopathie valvulaire etc.) et un mode de vie (tabagisme, sédentarité, obésité, alimentation riche en graisse, etc.), sont considérées comme étant des femmes avec une élevée probabilité de souffrir d'une maladie cardiovasculaire (CVD).

Plus précisément, dans le contexte de la présente invention, les pathologies vasculaires incluent toute maladie ou trouble du système cardiovasculaire lié à l'action des œstrogènes ou qui pourrait être considéré comme une contre-indication d'une thérapie par œstrogènes. Par exemple, la maladie coronarienne (ou cardiopathie coronarienne), l'accident vasculaire cérébral (CVD), la maladie thromboembolique veineuse (VTE, comprenant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire), la thrombophlébite superficielle ou thrombophilie.

En particulier, les femmes en post-ménopause, préférablement de plus de 55 ans, plus préférablement de plus de 60 ans, encore plus préférablement de plus de 65 ans, constituent une population avec une probabilité accrue de souffrir d'une maladie cardiovasculaire associée à une thérapie par œstrogènes et peuvent bénéficier d'un traitement avec les formulations autolimitatives de l'absorption d'estriol de la présente invention.

D'autre part, les femmes qui ont des antécédents personnels de pathologie thromboembolique veineuse (par exemple, de thrombose veineuse profonde, de thromboembolie pulmonaire, de thrombophlébite superficielle ou

thrombophilie), de maladie coronarienne ou vasculaire
cérébrale (tel que l'infarctus du myocarde ou l'accident
vasculaire cérébral) ou de migraine avec aura, peuvent aussi
bénéficier du traitement avec les formulations autolimitatives
5 de l'absorption d'estriol de la présente invention.

Il est bien entendu que lorsqu'il est fait référence à
«l'absorption d'estriol», cela signifie l'absorption d'estriol
dans le plasma.

10 Une réalisation de la présente invention concerne
l'utilisation desdites formulations autolimitatives de
l'absorption d'estriol dans la prévention et/ou le traitement
de l'atrophie urogénitale chez les femmes ayant une grande
probabilité de souffrir d'une pathologie cardiovasculaire.

15 Cela concerne également la méthode de prévention et/ou
de traitement de l'atrophie urogénitale chez les femmes avec
une élevée probabilité de souffrir d'une maladie
cardiovasculaire utilisant les formulations autolimitatives de
l'absorption d'estriol de la présente invention.

20 Une réalisation préférentielle concerne l'utilisation
desdites formulations chez les femmes en post-ménopause loin
de la ménopause (les femmes âgées). Dans des réalisations
particulières, lesdites femmes avaient commencé la ménopause
au moins 5 ans, préférablement 10, plus préférablement 15,
encore plus préférablement 20 ans avant ou plus, au début du
25 traitement.

Une autre réalisation concerne l'utilisation desdites
formulations autolimitatives de l'absorption d'estriol dans la
prévention et/ou le traitement de l'atrophie urogénitale chez
les femmes qui souffrent ou ont souffert d'une pathologie
30 cardiovasculaire.

Cela concerne également la méthode de prévention et/ou
traitement de l'atrophie urogénitale chez les femmes qui
souffrent ou ont souffert d'une maladie cardiovasculaire
utilisant les formulations autolimitatives de l'absorption
35 d'estriol de la présente invention.

5 Une réalisation préférentielle concerne l'utilisation desdites formulations chez les femmes, de préférence les femmes en post-ménopause, qui souffrent ou ont souffert d'une maladie coronarienne, d'un accident vasculaire cérébral, d'une thrombose veineuse profonde, d'une embolie pulmonaire, d'une thrombophlébite superficielle, d'une thrombophilie et/ou d'une grave migraine avec aura.

10 Une autre réalisation concerne également une méthode pour prévenir le risque de souffrir d'une maladie cardiovasculaire à un niveau systémique associé à une thérapie par œstrogènes qui comprend une formulation d'estriol administrée par voie vaginale avec la capacité d'autolimiter l'absorption de cette hormone.

15 Comme il a déjà été mentionné, les formulations pharmaceutiques utiles dans la méthode de traitement de la présente invention sont celles qui forment un système autolimitatif de l'absorption d'estriol. Dans le contexte de la présente invention, une formulation avec la capacité d'autolimiter l'absorption d'estriol est celle qui fournit une
20 faible absorption d'hormone (pics d'estriol plasmatique inférieurs à 150 pg/ml, de préférence inférieurs à 125 pg/ml) lorsque la muqueuse vaginales est atrophique et une absorption insignifiante (qui est montrée dans les pics d'estriol plasmatique proches des valeurs physiologiques de niveau
25 initial chez les femmes en post-ménopause) une fois que l'atrophie a été inversé par l'action locale de l'estriol.

30 En particulier, la formulation pharmaceutique peut être n'importe quelle formulation qui, dès qu'elle est administrée par voie vaginale, fournit des pics d'estriol plasmatique inférieurs à 50 pg/ml, préférablement inférieurs à 30 pg/ml, plus préférablement inférieurs à 25 pg/ml, encore plus préférablement inférieurs ou égaux à 20 pg/ml, après l'administration quotidienne répétée pendant une période entre
35 1 et 4 semaines, plus particulièrement entre 2 et 3 semaines, et après cette période si l'administration se poursuit.

Q

Selon une réalisation préférentielle, la formulation pharmaceutique de la présente invention peut être n'importe quelle formulation permettant une diminution significative de l'exposition systémique à l'estriol (quantifiée en utilisant l'AUC des concentrations d'estriol plasmatiques en fonction du temps) après son administration quotidienne répétée pendant plusieurs jours une fois que l'atrophie vaginale a été inversée. En particulier, c'est n'importe quelle formulation fournissant un AUC inférieur à 1000 pg/ml x h, préférablement inférieur à 750 pg/ml x h, plus préférablement inférieur à 600 pg/ml x h, au début du traitement, plus particulièrement durant la première journée de traitement, et un AUC inférieur à 750 pg/ml x h, préférablement inférieur à 500 pg/ml x h, plus préférablement inférieur à 300 pg/ml x h, encore plus préférablement inférieur à 250 pg/ml x h, après l'administration quotidienne répétée pendant une période entre 1 et 4 semaines, particulièrement entre 2 et 3 semaines, et après cette période si l'administration se poursuit.

Dans une réalisation particulièrement préférentielle, la formulation pharmaceutique de la présente invention peut être n'importe quelle formulation permettant une exposition systémique presque insignifiante une fois que l'atrophie urogénitale a été inversée. Il s'agit en particulier de n'importe quelle formulation qui fournit un AUC inférieur ou égal à 150 pg/ml x h après l'administration quotidienne répétée pendant une période entre 1 et 4 semaines, de préférence entre 2 et 3 semaines, et après cette période si l'administration se poursuit.

La formulation pharmaceutique peut être, par exemple, sous forme solide (pessaires, comprimés, etc.), semi-solide (gels, crèmes, etc.), liquide ou de mousse. Et elle peut contenir n'importe quel des excipients connus par un homme du métier.

Selon une réalisation préférentielle, les compositions pharmaceutiques de la présente invention sont des formulations semi-solides, par exemple des gels, crème gels ou crèmes.

5 Dans une réalisation préférentielle, il s'agit de gels, crème gels et crèmes mucoadhésifs contenant au moins un polymère bioadhésif (agent gélifiant et/ou épaississant) et une quantité d'estriol de manière à permettre d'administrer moins de 0,5 mg/jour.

10 Dans une réalisation plus préférentielle, les formulations mucoadhésives de la présente invention contiennent au moins deux polymères bioadhésifs et une quantité d'estriol de manière à permettre d'administrer moins de 0,3 mg/jour, préférablement moins de 0,1 mg/jour, encore plus préférablement entre 0,07 et 0,002 mg/jour. Par exemple, 15 les formulations peuvent contenir de l'estriol dans une quantité inférieure ou égale à 0,03% en poids, préférablement inférieure ou égale à 0,01% en poids, plus préférablement entre 0,007 et 0,0002% en poids, encore plus préférablement entre 0,005 et 0,001% en poids de la formulation.

20 Les polymères bioadhésifs utiles pour les formulations de la présente invention sont choisis parmi les polymères de cellulose, les gommes naturelles, l'alginate de sodium, les polyoxyéthylènes, les homopolymères ou copolymères acryliques, et les mélanges de ceux-ci.

25 Les polymères de cellulose peuvent être sélectionnés parmi la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium (CMC), l'hydroxyéthylcellulose (HEC), l'hydroxypropylcellulose (HPC) et l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC). Les gommes naturelles peuvent être choisies, par exemple, parmi la gomme 30 de guar, la gomme karaya, la gomme xanthane et la Veegum. Les polymères acryliques sont de préférence sélectionnés parmi les polymères du type de l'acide acrylique réticulé avec du divinyl glycol (commercialisé sous la marque Noveon® AA-1 Polycarbophil) et les polymères dérivés de l'acide acrylique 35 réticulé avec de l'allyl sucrose ou de l'allyl pentaérythritol

Q

dénommés des polymères de type carbomère (commercialisés sous la marque Carbopol®).

5 Carbomère est le nom générique adopté par un certain nombre d'agences, y compris le Formulaire National de la Pharmacopée des Etats-Unis (USP-NF), le Conseil des noms adoptés aux Etats-Unis (USAN) et la Pharmacopée européenne, pour désigner un type varié de polymères à base d'acide acrylique réticulé de haut poids moléculaire, qui sont commercialisés en tant que polymères Carbopol®. Les brevets des États-Unis Num. 2.798.053, 4.267.103, 5.349.030, 10 4.996.274, 4.509.949, 5.373.044 décrivent ces polymères d'acide polyacrylique, y compris le type Carbopol®, qui sont incorporés ici par référence. Le "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2006, décrit également les polymères de type 15 Carbopol® sous le titre "Carbomer", cette monographie étant également inclus ici par référence.

Les polymères de type carbomère et le polymère Polycarbophil sont fabriqués par un processus de réticulation. Selon le degré de réticulation et les conditions de fabrication, différentes qualités de Carbopol sont disponibles. Le Carbopol® 934 P est réticulé avec de l'allyl sucrose et polymérisé dans du benzène solvant. Le Carbopol 20 5984 EP est réticulé avec de l'allyl sucrose et polymérisé dans de l'acétate d'éthyle et du cyclohexane. Les Carbopol® 25 71G, 971 P, 974 P sont réticulés avec de l'allyl pentaérythritol et polymérisés dans de l'acétate d'éthyle. Les Carbopol® 980 et 981 sont réticulés avec de l'allyl pentaérythritol et polymérisés dans un mélange cosolvant d'acétate d'éthyle et de cyclohexane. Le Polycarbophil est un 30 polymère réticulé dans du divinyl glycol et polymérisé dans du benzène solvant ou de l'acétate d'éthyle. Tous les polymères fabriqués dans de l'acétate d'éthyle sont neutralisé par 1-3% d'hydroxyde de potassium.

35 Bien que le Carbopol® 971 P et le Carbopol® 974 P soient fabriqués par le même procédé dans des conditions similaires,

la différence entre eux est que le Carbopol® 971 P (USP29/NF24 carbomère homopolymère type A) a un niveau légèrement inférieur d'agent de réticulation que le Carbopol® 974 P (USP29/NF24 carbomère homopolymère type B). Par conséquent, le

5 Carbopol® 971 P NF a une viscosité entre 4000 et 11000 cP (mesurée par le viscosimètre de Brookfield RTV à 20 rpm, 25°C, dans un mucilage de 0,5% en poids, neutralisée à pH 7,3-7,8), tandis que le Carbopol® 974 P NF a une viscosité entre 29400 et 39400 cP (mesurée par le viscosimètre de Brookfield RTV à

10 20 rpm, 25°C, dans un mucilage de 0,5% en poids, neutralisée à pH 7,3-7,8). Pour des raisons similaires, le Carbopol® 981 NF a une viscosité entre 4.000 et 10.000 cP (mesurée par le viscosimètre de Brookfield RTV à 20 rpm, 25°C, dans un mucilage de 0,5% en poids, neutralisée à pH 7,3-7,8), tandis

15 que le Carbopol® 980 NF a une viscosité entre 40.000 et 60.000 cP (mesurée par le viscosimètre de Brookfield RTV à 20 rpm, 25°C, dans un mucilage de 0,5% en poids, neutralisée à pH 7,3-7,8).

Dans une réalisation encore plus préférentielle, les

20 formulations mucoadhesives utilisées dans les méthodes de la présente invention contiennent au moins un polymère de type carbomère sélectionné parmi les polymères d'acide acrylique réticulés avec des éthers d'allyl de pentaérythritol, au moins un acide polyacrylique réticulé avec du divinylglycol et de

25 l'estriol dans une quantité telle qu'elle permet une administration inférieure ou égale à 0,1 mg/jour.

Le polymère de type carbomère est préférentiellement choisi parmi ceux dont la synthèse ne requiert pas l'utilisation du benzène comme solvant, tels que le Carbopol® 71G NF, le Carbopol® 971P NF, le Carbopol® 974P NF, le Carbopol® 980 NF, le Carbopol® 981 NF et le Carbopol® 5984 EP. Plus

30 préférentiellement, le polymère de type carbomère est choisi parmi ceux polymérisés dans l'acétate d'éthyle ou dans un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane. Encore plus préférentiellement,

35 le polymère de type carbomère est choisi parmi ceux

polymérisés dans l'acétate d'éthyle ou dans un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane et avec une viscosité entre 4.000 et 11.000 cP.

5 Dans une réalisation particulièrement préférentielle, les formulations contiennent au moins deux polymères bioadhésifs, l'un est un homopolymère de type carbomère sélectionné du Carbopol® 971P NF et du Carbopol® 981 NF et l'autre est le Noveon® AA-1 Polycarbophil et une quantité d'estriol inférieure ou égale à 0,03% en poids de la formulation.

10 Dans une réalisation plus préférentielle les formulations contiennent au moins du Noveon® AA-1 Polycarbophil et du Carbopol® 971P NF et une quantité d'estriol inférieure ou égale à 0,03% en poids de la formulation.

15 Chacun des polymères est incorporé dans la quantité nécessaire pour fournir à la formulation les propriétés physicochimiques et organoleptiques appropriées pour l'administration par voie vaginale. Dans le cas de polymères acryliques, la quantité sera entre 0,05 et 5% en poids de la formulation, préférentiellement entre 0,1 et 2%, plus préférentiellement entre 0,25 et 1,5%.

20 La formulation peut contenir en outre d'autres excipients pharmaceutiquement acceptables tels que des agents hydratants, des agents d'humectation, des agents de solubilisation, des émulsifiants, des conservateurs, des substances grasses ou lipophiliques, etc. dans des quantités connues par l'homme du métier.

25 Lesdites formulations peuvent être préparées par des procédés connus par un homme du métier.

30 Les formulations utilisées dans les méthodes de la présente invention sont préférentiellement administrées dans une quantité suffisante pour former une couche sur la surface vaginale totale et pour obtenir un régime posologique efficace

et sûr. Par exemple, dans le cas des formulations semi-solides, habituellement entre 1 et 5 grammes.

5 Les dispositifs qui peuvent être utilisés pour l'administration des formulations semi-solides utilisés dans la méthode de la présente invention sont tous les applicateurs d'une seule dose ou de dose individuelle connus dans l'état de la technique, par exemple un applicateur avec un plongeur ou avec un soufflet.

10 La dose d'estriol à administrer aux patientes traitées avec les méthodes de la présente invention sera inférieure à 0,5 mg/jour, préférablement inférieure à 0,3 mg/jour, plus préférablement inférieure à 0,1 mg/jour.

15 Dans une réalisation particulière de la présente invention, l'estriol est administré dans des doses entre 0,002 et 0,07 mg/jour (2 et 70 µg/jour), préférablement entre 0,002 et 0,05 mg/jour (2 et 50 µg/jour), plus préférablement entre 0,01 et 0,05 mg/jour (10 et 50 µg/jour), de manière spécialement préférentielle entre 0,02 et 0,05 mg/jour (20 et 50 µg/jour), pour la prévention et/ou le traitement de
20 l'atrophie urogénitale due a un déficit en œstrogènes chez les femmes avec une élevée probabilité de souffrir d'une pathologie cardiovasculaire, préférablement chez les femmes en post-ménopause qui sont loin de la ménopause.

25 Dans une autre réalisation particulière, l'estriol est administré dans des doses entre 0,002 et 0,07 mg/jour (2 et 70 µg/jour), préférablement entre 0,002 et 0,05 mg/jour (2 et 50 µg/jour), plus préférablement entre 0,01 et 0,05 mg/jour (10 et 50 µg/jour), de manière spécialement préférentielle entre 0,02 et 0,05 mg/jour (20 et 50 µg/jour), pour le
30 traitement de l'atrophie urogénitale due à un déficit en œstrogènes chez les femmes qui ont souffert ou souffrent d'une pathologie cardiovasculaire, préférablement chez les femmes qui ont souffert ou souffrent d'une maladie coronarienne, d'un

accident vasculaire cérébral et d'une maladie thromboembolique veineuse.

5 Étant donné la grande sécurité des formulations utilisées dans les méthodes de la présente invention, le traitement et/ou la prévention de l'atrophie vaginale peuvent être réalisés de façon simultanée au traitement de la maladie cardiovasculaire.

10 La durée du traitement et/ou prévention de l'atrophie urogénitale et le régime posologique des présentes formulations dépendront de la condition de la patiente, la réponse au traitement et la thérapie concomitante. Par exemple, une dose entre 0,002 et 0,07 mg, préférablement entre 0,01 et 0,05 mg, par jour pendant 2 ou 3 semaines sera administrée, et ceci continuera avec une dose entre 0,002 et 15 0,07 mg, préférablement entre 0,01 et 0,05 mg, deux fois par semaine pendant le temps nécessaire pour maintenir l'état trophique de la muqueuse vaginale, sans arrêter le traitement. Alternativement, une dose entre 0,002 et 0,07 mg, préférablement entre 0,01 et 0,05 mg, par jour pendant 2 ou 3 20 semaines sera administrée, et ceci t continuera avec une dose entre 0,002 et 0,07 mg, préférablement entre 0,01 et 0,05 mg deux fois par semaine pendant quelques semaines, par exemple entre 6 et 10 semaines, en arrêtant donc le traitement jusqu'à ce que les symptômes apparaissent à nouveau. Alternativement, 25 étant donné la grande sécurité des formulations utilisées dans les méthodes de la présente invention, son administration peut continuer avec une dose quotidienne, ou deux fois par semaine, entre 0,002 et 0,07 mg, préférablement entre 0,01 et 0,05 mg, pendant plus de 3 semaines, ou plus de 10 semaines, respectivement. 30

Un exemple illustratif de l'invention est décrit ci-après. Ceci ne doit être considéré en aucun cas comme étant limitatif pour l'interprétation des revendications.

35 Essai



Pharmacocinétique et efficacité comparatives de deux formulations d'estriol de l'invention par rapport à une formulation d'estriol commerciale (crème Ovestinon®, Organon) chez des femmes en post-ménopause.

5

Description

Les formulations soumises à l'essai étaient deux gels vaginaux basés sur l'estriol T1 (0,002% ITFE) et T2 (0,005% ITFE) avec la composition suivante:

	Composé	quantité	quantité
Substance active	Estriol	0,002%	0,005%
Excipients	Carbopol® 971 (0,5%)		
	Polycarbophil Noveon®	2%	2%
	AA-1 (1,5%)		
	Glycérine	10%	10%
	Méthylparabène	0,16%	0,16%
	Propylparabène	0,02%	0,02%
	Hydroxyde de sodium	q.s. pH=4,5	q.s. pH=4,5
	Eau	q.s. 100%	q.s. 100%

10

Ces formulations ont été comparées avec une formulation placebo, sans estriol, et avec une formulation disponible dans le commerce (crème Ovestinon®, avec 0,1% d'estriol).

15

Soixante-dix femmes en post-ménopause avec atrophie vaginale ont participé à l'essai, et elles ont été réparties au hasard dans quatre groupes, 3 avec 20 patientes chacun et un avec 10 patientes.

20

Les femmes ont reçu un traitement quotidien pendant 21 jours consécutifs. 1 g de gel par jour par voie vaginale a été administré à chaque patiente des groupes B, C et D et 0,5 g de crème par jour par voie vaginale ont été administrés à chaque patiente du groupe A.

Groupe A: traité avec Ovestinon (référence "R") (n = 20)

Groupe B: traité avec 0,005% ITFE (n = 20)

Groupe C: traité avec 0,002% ITFE (n = 20)

Groupe D: traité avec 0% ITFE (Placebo "P") (n = 10)

5 L'étude pharmacocinétique a été réalisée dans un sous-groupe de 42 femmes constitué de 12 patientes de chacun des groupes qui ont reçu le traitement actif (n=12 groupe A, n=12 B, n=12 C).

10 Le jour avant le début du traitement, les patientes ont été soumises à un examen gynécologique et à une cytologie cervico-vaginale.

15 Le premier jour de traitement, la formulation correspondant au groupe attribué a été administrée par voie vaginale à toutes les patientes et des échantillons de sang ont été prélevés au moment 0 (pre-dose), 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 et 24 h (post-dose) seulement des 42 volontaires de l'étude pharmacocinétique.

20 Le deuxième jour, l'administration à toutes les patientes a été répétée et du sang a été prélevé seulement des 42 volontaires.

25 Les jours 3 à 20 du traitement, la formulation correspondant a été administrée par voie vaginale de façon quotidienne à toutes les patientes. Les jours 7 et 14, l'efficacité subjective et la tolérance immédiatement avant l'administration ont été évaluées.

30 Le jour 21, toutes les patientes ont reçu la dernière dose du traitement et des échantillons de sang ont été prélevés au moment 0 (pre-dose), 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 et 24 h (post-dose) seulement des 42 volontaires de l'étude pharmacocinétique. La tolérance locale a été évaluée 12 heures après l'administration.

35 Le jour 22, toutes les patientes ont été soumises à un examen gynécologique et à une cytologie cervico-vaginale et des échantillons de sang ont été prélevés aux moments mentionnés ci-dessus seulement des 42 volontaires.

Évaluation de l'effet sur l'atrophie vaginale

Les frottis vaginaux prélevés pendant l'examen gynécologique des jours 0 et 22 ont été fixés avec une solution soluble dans l'eau pour un cytodiagnostics (éthanol/méthanol EDTA) et colorés selon la technique de Papanicolaou pour l'évaluation qualitative de l'état cytologique et le compte de cellules superficielles (SC), cellules intermédiaires (IC) et cellules parabasales (PC), qui seront utilisées dans la détermination postérieure de l'index de maturation (MI) et de la valeur de maturation (MV).

La valeur de maturation (MV) est calculée à partir de l'index de maturation (MI) de la façon suivante = $0,2 \times \% \text{ de cellules parabasales} + 0,6 \times \% \text{ de cellules intermédiaires} + 1,0 \times \% \text{ de cellules superficielles}$.

Les données des évaluations qualitatives et quantitatives (MI et MV) sont montrées dans les tableaux I, II et III.

Tableau I Fréquence du motif cytologique le jour 0 (niveau initiale) et le jour 22 (après l'administration des formulations T1, T2, R ou placebo).

Motif cytologique	T1		T2		R		P	
	Jour 0	Jour 22	Jour 0	Jour 22	Jour 0	Jour 22	Jour 0	Jour 22
	Atrophique	7	1	7	0	7	0	2
Légèrement prolifératif	5	5	4	5	5	3	4	4
Prolifératif	1	2	0	1	0	3	0	0
Très prolifératif	0	5	0	5	0	6	0	0
Total	13	13	11	11	12	12	6	6

Tableau II Index de maturation (MI) basé sur le compte différentiel de cellules superficielles (SC), cellules intermédiaires (IC) et cellules parabasales (PC) les jours 0

et 22 et différence avec les niveaux initiaux (ΔSC , ΔIC et ΔPC) après l'administration des formulations T1, T2, R et P.

	SC/300: Valeur moyenne \pm DS			IC/300: Valeur moyenne \pm DS			PC/300: Valeur moyenne \pm DS		
	Jour 0	Jour 22	ΔSC	Jour 0	Jour 22	ΔIC	Jour 0	Jour 22	ΔPC
T1	12,92 \pm 23,67	110,08 \pm 79,80	97,15 \pm 79,44	177,00 \pm 117,11	174,00 \pm 72,36	-3,00 \pm 107,71	110,08 \pm 126,83	15,92 \pm 43,98	-94,15 \pm 118,65
T2	10,75 \pm 12,17	111,25 \pm 71,45	100,50 \pm 76,84	207,00 \pm 105,51	187,75 \pm 71,25	-19,25 \pm 71,38	82,25 \pm 112,73	1,00 \pm 3,46	-81,25 \pm 111,46
R	9,50 \pm 14,00	150,75 \pm 73,55	141,25 \pm 66,39	209,00 \pm 95,82	149,25 \pm 73,55	59,75 \pm 126,06	81,50 \pm 102,24	0,00 \pm 0,00	-81,50 \pm 102,24
P	15,50 \pm 14,63	23,00 \pm 18,26	7,50 \pm 4,55	198,00 \pm 123,90	206,50 \pm 94,21	8,50 \pm 34,12	86,50 \pm 135,48	70,50 \pm 109,2	-16,00 \pm 32,40

5 Tableau III Valeur de maturation (MV) les jours 0 et 22 et différence avec le niveau initial (ΔMV) après l'administration des formulations T1, T2, R et P.

Traitement	MV: Valeur moyenne \pm DS		
	Jour 0	Jour 22	ΔMV
T1	47,12 \pm 18,73	72,51 \pm 14,34	25,38 \pm 22,85
T2	50,13 \pm 15,89	74,70 \pm 9,57	24,57 \pm 23,43
R	50,50 \pm 14,47	80,08 \pm 9,84	29,58 \pm 15,63
P	50,53 \pm 19,68	53,67 \pm 16,68	3,13 \pm 4,17

10 On peut donc conclure que la méthode de traitement de la présente invention est efficace pour inverser l'atrophie vaginale.

Évaluation des niveaux plasmatiques d'estriol

15 La concentration d'estriol plasmatique a été déterminée par chromatographie liquide/spectrométrie de masses (LC-MS/MS) dans les échantillons de sang prélevés au moment 0 (pre-dose), 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 et 24 h (post-dose) les jours 0, 1, 21 et 22 à partir des 42 patientes volontaires.



Les niveaux plasmatiques obtenus le premier jour de traitement et le jour 21 sont montrés dans les tables IV et VI et dans le graphique 1.

5 Les paramètres pharmacocinétiques calculés à partir de ces valeurs sont montrés dans les tableaux V et VII.

Tableau IV Niveaux plasmatiques d'estriol après l'administration d'une seule dose des formulations T1, T2 et R. Jour 1

Heure (h)	Niveaux plasmatiques d'estriol: valeur moyenne \pm DS (pg/mL)		
	T1	T2	R
0	1,48 \pm 3,46	5,17 \pm 17,90	10,33 \pm 35,80
0,5	65,24 \pm 45,54	87,59 \pm 79,24	62,45 \pm 78,01
1	72,43 \pm 45,46	108,57 \pm 79,76	83,36 \pm 72,14
2	48,63 \pm 25,79	105,20 \pm 64,12	161,40 \pm 98,58
3	35,53 \pm 30,05	92,81 \pm 64,15	180,88 \pm 85,98
4	20,46 \pm 12,27	57,78 \pm 25,77	165,34 \pm 68,88
6	5,57 \pm 6,30	21,82 \pm 17,83	106,43 \pm 46,98
8	1,56 \pm 3,67	9,02 \pm 10,82	65,02 \pm 52,91
12	1,65 \pm 3,86	3,86 \pm 10,02	34,20 \pm 45,02
24	1,89 \pm 5,12	3,85 \pm 9,25	0,56 \pm 1,92

10

Tableau V Paramètres pharmacocinétiques (\pm DS) d'estriol après l'administration d'une seule dose quotidienne des formulations T1, T2 et R. Jour 1

	C_{max} (pg/mL) Dose corrigée	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (pg/mL \times h) Dose corrigée	$AUC_{0-\infty}$ (pg/mL \times h) Dose corrigée	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
T1	60,57 \pm 27,21	1,29 \pm 0,89	171,65 \pm 80,18	194,29 \pm 73,81	1,59 \pm 0,82	3,99 \pm 3,33
T2	106,40 \pm 63,01	2,38 \pm 1,23	406,75 \pm 199,53	461,53 \pm 176,88	1,65 \pm 0,82	4,57 \pm 2,59

R	210,06 ±	3,04 ±	1221,97 ±	1431,21 ±	2,52 ±	5,79 ±
	82,36	1,10	549,06	807,57	2,30	3,38

Tableau VI Niveaux plasmatiques d'estriol après l'administration de doses quotidiennes des formulations T1, T2 et R. Jour 21

Heure (h)	Niveaux plasmatiques d'estriol: valeur moyenne ± DS (pg/mL)		
	T1	T2	R
0	BLQL	BLQL	4,98±6,45
0,5	5,18± 8,07	2,48±6,14	4,92± 6,54
1	8,40± 10,29	10,56±14,39	7,33± 8,28
2	11,20± 9,92	17,79±17,01	23,94± 11,60
3	13,00± 7,25	19,32±13,88	38,58± 21,40
4	8,47± 6,28	16,30±9,16	60,08± 25,51
6	1,63± 4,21	7,28±5,62	72,36± 39,18
8	0,87± 3,00	1,85±3,43	76,17± 34,78
12	BLQL	BLQL	74,81± 41,68
24	BLQL	BLQL	3,47± 7,40

5 BLQL=en dessous de la limite de quantification inférieure (5 pg/mL)

10 Tableau VII Paramètres pharmacocinétiques (±DS) d'estriol après l'administration de doses quotidiennes des formulations T1, T2 et R. Jour 21

	C _{ssmax} (pg/mL) Dose corrigée	T _{ssmax} (h)	C _{ssmin} (pg/mL)	AUC _{ssmax} (pg/mL×h) Dose corrigée
T1	13,77±8,03	2,17±0,94	0,0±0,0	36,33±30,52
T2	22,80±15,78	3,25±1,14	0,0±0,0	73,71±46,86
R	89,95±38,55	7,67±3,06	2,97±5,49	800,11±363,51

On peut donc conclure que le profil de sécurité des formulations de la présente invention est très favorable étant donné que l'exposition systémique à l'estriol après

l'administration répétée est quasiment insignifiante (extrêmement faible). De plus, l'exposition systémique est significativement inférieure à celle qui se produise après l'administration du produit de référence.

5 De plus, même si l'exposition systémique à l'estriol est significativement inférieure, les formulations de la présente invention causent une augmentation similaire de la valeur de maturation le jour 22 par rapport au jour 0, ce qui indique un effet similaire à celui du produit de référence sur la

10 muqueuse vaginale.



REVENDICATIONS

1. Utilisation de l'estriol dans la préparation d'une formulation pharmaceutique pour administration par voie vaginale avec la capacité d'autolimiter l'absorption d'estriol, pour la prévention et/ou le traitement de l'atrophie urogénitale chez les femmes, lesdites femmes ayant une élevée probabilité de souffrir d'une pathologie cardiovasculaire ou souffrant ou ayant souffert d'une pathologie cardiovasculaire.
2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle la formulation pharmaceutique fournit une aire sous la courbe de concentration d'estriol plasmatique en fonction du temps inférieure à 500 pg/ml x h après l'administration de doses quotidiennes répétées pendant une période entre 1 et 4 semaines.
3. Utilisation selon la revendication 2, dans laquelle la formulation pharmaceutique fournit une aire sous la courbe inférieure à 300 pg/ml x h.
4. Utilisation selon la revendication 3, dans laquelle la formulation pharmaceutique fournit une aire sous la courbe inférieure à 250 pg/ml x h.
5. Utilisation selon la revendication 4, dans laquelle la formulation pharmaceutique fournit une aire sous la courbe inférieure ou égale à 150 pg/ml x h après l'administration de doses quotidiennes répétées pendant une période entre 2 et 3 semaines.
6. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle la formulation pharmaceutique fournit des niveaux plasmatiques d'estriol inférieurs à 50 pg/ml après l'administration quotidienne répétée pendant une période entre 1 et 4 semaines.
7. Utilisation selon la revendication 6, dans laquelle la formulation pharmaceutique fournit des niveaux plasmatiques d'estriol inférieurs à 25 pg/ml après



l'administration quotidienne répétée pendant une période entre 2 et 3 semaines.

- 5
8. Utilisation selon la revendication 7, dans laquelle la formulation pharmaceutique fournit des niveaux plasmatiques d'estriol inférieurs ou égaux à 20 pg/ml.
- 10
9. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle l'absorption d'estriol est faible lorsque l'épithélium vaginal est atrophique et l'absorption d'estriol devient insignifiante une fois que l'administration répétée de la formulation a inversé l'atrophie vaginale.
- 15
10. Utilisation de l'estriol selon la revendication 9, dans laquelle l'aire sous la courbe de concentration d'estriol plasmatique par rapport au temps est inférieure à 1000 pg/ml x h lorsque l'épithélium vaginal est atrophique, et inférieure à 500 pg/ml x h une fois que l'atrophie vaginale a été inversée.
- 20
11. Utilisation de l'estriol selon la revendication 10, dans laquelle l'aire sous la courbe de concentration d'estriol plasmatique par rapport au temps est inférieure à 750 pg/ml x h lorsque l'épithélium vaginal est atrophique, et inférieure à 250 pg/ml x h une fois que l'atrophie vaginale a été inversée.
- 25
12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, dans laquelle l'atrophie vaginale est inversée entre 2 et 10 jours, plus particulièrement entre 2 et 7 jours, encore plus particulièrement entre 2 et 5 jours après le début du traitement.
- 30
13. Utilisation de l'estriol selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle les femmes ayant une élevée probabilité de souffrir d'une pathologie cardiovasculaire sont des femmes en post-ménopause de plus de 55 ans, et/ou des femmes ayant des antécédents familiaux de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral, de thrombose veineuse
- 35
- profonde, d'embolie pulmonaire, de thrombophlébite

superficielle, de thrombophilie et/ou de grave migraine avec aura.

- 5 14. Utilisation de l'estriol selon les revendications 1 à 12, dans laquelle les femmes souffrent ou ont souffert d'une maladie coronarienne, d'un accident vasculaire cérébral, d'une thrombose veineuse profonde, d'une embolie pulmonaire, d'une thrombophlébite superficielle, d'une thrombophilie et/ou d'une grave migraine avec aura.
- 10 15. Utilisation selon les revendications précédentes, dans laquelle la formulation pharmaceutique permet d'administrer une dose d'estriol inférieure ou égale à 0,3 mg/jour.
- 15 16. Utilisation selon la revendication 15, dans laquelle la dose d'estriol est inférieure ou égale à 0,1 mg/jour.
17. Utilisation selon la revendication 16, dans laquelle la dose d'estriol est entre 0,002 et 0,07 mg/jour.
18. Utilisation selon la revendication 17, dans laquelle la dose d'estriol est entre 0,01 et 0,05 mg/jour.
- 20 19. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la formulation pharmaceutique est un gel muco-adhésif, une crème gel ou crème contenant au moins un polymère bioadhésif.
- 25 20. Utilisation selon la revendication 19, dans laquelle ledit polymère bioadhésif est sélectionné parmi le groupe constitué de polymères de cellulose, de gommes naturelles, d'alginate de sodium, de polyoxyéthylènes, de polymères acryliques et de mélanges de ceux-ci.
- 30 21. Utilisation selon la revendication 20, dans laquelle ledit polymère bioadhésif est sélectionné parmi le groupe constitué de méthylcellulose, carboxyméthylcellulose de sodium (CMC), hydroxyéthylcellulose (HEC), hydroxypropylcellulose (HPC) et hydroxypropylméthylcellulose (HPMC).

- 5 22. Utilisation selon la revendication 20, dans laquelle ledit polymère bioadhésif est sélectionné parmi le groupe constitué de polymères du type de l'acide acrylique réticulé avec du divinyl glycol et de polymères dérivés de l'acide acrylique réticulé avec de l'allyl sucrose ou de l'allyl pentaérythritol.
- 10 23. Utilisation selon les revendications 19, 20 ou 22, dans laquelle la formulation pharmaceutique contient au moins un acide polyacrylique réticulé avec du divinyl glycol et au moins un polymère d'acide acrylique réticulé avec des éthers d'allyl de pentaérythritol.
- 15 24. Utilisation selon la revendication 23, dans laquelle l'acide acrylique réticulé avec des éthers d'allyl de pentaérythritol sont ceux polymérisés dans l'acétate d'éthyle ou dans un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane.
- 20 25. Utilisation selon la revendication 24, dans laquelle l'acide acrylique réticulé avec des éthers d'allyl de pentaérythritol et polymérisé dans l'acétate d'éthyle ou dans un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane a une viscosité entre 4.000 et 11.000 cP.
- 25 26. Utilisation selon les revendications 22 à 25, dans laquelle les quantités dudit polymère acrylique réticulé avec du divinyl glycol et/ou lesdits polymères dérivés de l'acide acrylique réticulé avec des éthers d'allyl de sucrose ou des éthers d'allyl de pentaérythritol sont individuellement compris entre 0,05 et 5% en poids de la formulation, de préférence entre 0,1 et 2%, de plus grande préférence entre 0,25 et 1,5%.
- 30 27. Méthode de prévention et/ou traitement de l'atrophie urogénitale chez la femme comprenant l'administration par voie vaginale de formulations pharmaceutiques d'estriol avec la capacité d'autolimiter l'absorption d'estriol, lesdites femmes ayant une élevée probabilité de souffrir d'une pathologie cardiovasculaire ou
- 35



souffrant ou ayant souffert d'une pathologie
cardiovasculaire.



Figura 1

