

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 44205 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/565; A61P 5/30; A61P 15/18; A61K 9/20**
- (43) Date de publication : **30.04.2021**
- 
- (21) N° Dépôt : **44205**
- (22) Date de Dépôt : **17.06.2016**
- (30) Données de Priorité : **18.06.2015 EP 15172751**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/064071 17.06.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Estetra SPRL, Rue Saint-Georges 5-7 4000 Liège (BE)**
- (72) Inventeur(s) : **PLATTEEUW, Johannes Jan ; JASPART, Séverine Francine Isabelle ; VAN DEN HEUVEL, Denny Johan Marijn**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP16729601.1**
- 
- (54) Titre : **COMPRIMÉ ORODISPERSIBLE COMPRENANT ESTETROL**
- (57) Abrégé : L'invention concerne une unité posologique pharmaceutique solide orodispersible ayant un poids compris entre 30 et 1 000 mg, ladite unité posologique contenant au moins 100 µg d'un composant estétrol choisi parmi l'estétrol, des esters d'estétrol et des combinaisons de ceux-ci; l'unité posologique solide pouvant être obtenue par un procédé qui comprend les étapes consistant à: fournir un liquide de charge comprenant un solvant organique; le composant estétrol et éventuellement un ou plusieurs autres ingrédients acceptables sur le plan pharmaceutique; mélanger 1 partie en poids du liquide de charge avec 0,5 à 20 parties en poids de particules porteuses pour produire des particules humides; à éliminer le solvant organique des particules humides pour produire des particules chargées; mélanger éventuellement les particules chargées avec un ou plusieurs excipients de fabrication de comprimés; et à former les particules chargées ou le mélange de particules chargées et les un ou plusieurs excipients de fabrication de comprimés en une unité posologique solide. L'unité posologique solide de la présente invention est facile à fabriquer et parfaitement adaptée à une administration sublinguale, buccale ou sublabiale.

**REVENDEICATIONS**

1. Unité posologique pharmaceutique solide orodispersible ayant un poids compris entre 30 et 1 000 mg, ladite unité de dosage contenant au moins 100 µg d'un composant d'estérol choisi  
5 parmi l'estérol, les esters d'estérol et des combinaisons de ceux-ci ; dans lequel l'unité posologique solide peut être obtenue par un procédé comprenant les étapes consistant à :
- fournir des particules de support ayant une taille de particule moyenne pondérée en volume de 10 µm à 400 µm ;
  - fournir un liquide de charge comprenant au moins 50 % en poids de solvant  
10 organique choisi parmi le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'acétone et des combinaisons de ceux-ci ; 1 à 50 % en poids de composant d'estérol et facultativement 0 à 49 % en poids d'un ou plusieurs autres ingrédients pharmaceutiquement acceptables ;
  - mélanger 1 partie en poids du liquide de charge avec 0,5 à 20 parties en poids des  
15 particules de support pour produire des particules humides ;
  - éliminer le solvant organique à partir des particules humides pour produire des particules chargées ;
  - mélanger facultativement les particules chargées avec un ou plusieurs excipients pour compression; et
  - former les particules chargées ou le mélange des particules chargées et des un ou  
20 plusieurs excipients pour compression en une unité posologique solide.
2. Unité posologique selon la revendication 1, dans laquelle l'unité posologique a un poids compris entre 40 et 500 mg.  
25
3. Unité posologique selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle l'unité posologique contient 0,3 à 100 mg du composant d'estérol.
4. Unité posologique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle  
30 le composant d'estérol est l'estérol.
5. Unité posologique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'unité posologique contient 30 à 99,9% en poids de glucides hydrosolubles choisis parmi le

maltose, le fructose, le saccharose, le lactose, le glucose, le galactose, le tréhalose, le xylitol, le sorbitol, l'érythritol, le maltitol, le mannitol, l'isomalt et des combinaisons de ceux-ci.

6. Unité posologique selon la revendication 5, dans laquelle l'unité posologique contient au  
5 moins 20 % en poids de mannitol.
7. Unité posologique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle  
l'unité posologique contient de 0,1 à 20 % en poids d'un liant choisi parmi les dérivés de  
cellulose, le polyéthylène glycol et des combinaisons de ceux-ci.
- 10
8. Unité posologique selon la revendication 7, dans laquelle le liant est un dérivé de  
cellulose.
9. Unité posologique selon la revendication 7 ou 8, dans laquelle les dérivés de cellulose  
15 sont choisis parmi l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose,  
l'hydroxyméthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la méthylcellulose,  
l'éthylcellulose, la carboxyméthylcellulose et des combinaisons de celles-ci.
10. Unité posologique selon la revendication 9, dans laquelle le dérivé de cellulose est  
20 l'éthylcellulose.
11. Unité posologique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle  
l'unité posologique contient de 0,1 à 20 % en poids d'un agent de désintégration choisi parmi  
les amidons modifiés, la polyvinylpyrrolidone réticulée, la carmellose réticulée, et des  
25 combinaisons de ceux-ci.
12. Unité posologique solide selon l'une quelconque des revendications précédentes pour une  
utilisation dans un traitement médical, ladite utilisation comprenant une administration  
sublinguale, buccale ou sous-labiale de l'unité posologique.
- 30
13. Unité posologique solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour une  
utilisation dans l'hormonothérapie substitutive féminine, ladite utilisation comprenant une  
administration sublinguale, buccale ou sublabiale de l'unité posologique.

14. Unité posologique solide pour l'utilisation selon la revendication 12 ou 13, ladite utilisation comprenant une administration une fois par jour pendant une période d'au moins 1 semaine.

5 15. Méthode de contraception féminine, ladite méthode comprenant une administration sublinguale, buccale ou sous-labiale d'une unité posologique selon l'une quelconque des revendications 1 à 11.

10 16. Méthode selon la revendication 15, ladite méthode comprenant une administration une fois par jour pendant une période d'au moins 1 semaine.

17. Procédé de préparation d'une unité posologique solide selon l'une quelconque des revendications précédentes, ledit procédé comprenant les étapes consistant à :

- 15 • fournir des particules de support ayant une taille de particule moyenne pondérée en volume de 10  $\mu\text{m}$  à 400  $\mu\text{m}$  ;
- fournir un liquide de charge comprenant au moins 50 % en poids de solvant organique choisi parmi le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'acétone et des combinaisons de ceux-ci ; 1 à 50 % en poids de composant d'estérol et 0 à 49 % en poids d'un ou plusieurs autres ingrédients pharmaceutiquement acceptables ;
- 20 • mélanger 1 partie en poids du liquide de charge avec 0,5 à 20 parties en poids des particules de support pour produire des particules humides ;
- éliminer le solvant organique à partir des particules humides pour produire des particules chargées ;
- mélanger facultativement les particules chargées avec un ou plusieurs excipients pour compression; et
- 25 • former les particules chargées ou le mélange des particules chargées et des un ou plusieurs excipients pour compression en une unité posologique solide.

30 18. Procédé selon la revendication 17, dans lequel les particules de support contiennent au moins 30 % en poids de glucides hydrosolubles choisis parmi les monosaccharides, les disaccharides, les trisaccharides, un alcool de sucre en C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> et des combinaisons de ceux-ci.

19. Procédé selon la revendication 18, dans lequel les particules de support contiennent au moins 50 % en poids de glucides hydrosolubles.
20. Procédé selon la revendication 18 ou 19, dans lequel les glucides hydrosolubles sont choisis parmi le maltose, le fructose, le saccharose, le lactose, le glucose, le galactose, le tréhalose, le xylitol, le sorbitol, l'érythritol, le maltitol, le mannitol, et des combinaisons de ceux-ci.
21. Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 à 20, dans lequel les particules de support contiennent au moins 20 % en poids de mannitol.
22. Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 à 20, dans lequel les particules de support contiennent au moins 10 % en poids de lactose.
23. Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 à 22, dans lequel plus de 90% en poids du composant d'estérol dans le liquide de charge sont dissous lorsque le liquide de charge est mélangé avec les particules de support.
24. Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 à 23, dans lequel le liquide de charge comprend 2 à 40 % en poids du composant d'estérol.
25. Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 à 24, dans lequel le liquide de charge contient de 0,5 à 40 % en poids d'un liant choisi parmi les dérivés de cellulose, le polyéthylène glycol et des combinaisons de ceux-ci.
26. Procédé selon la revendication 25, dans lequel le liant est l'éthylcellulose.
27. Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 à 26, dans lequel les particules humides sont produites en combinant le liquide de charge et les particules de support dans un granulateur à cisaillement élevé, un granulateur à cisaillement bas ou un granulateur à lit fluidisé.
28. Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 à 27, dans lequel le solvant organique est éliminé des particules humides dans un granulateur à lit fluidisé.

29. Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 à 28, dans lequel le liquide de charge contient au moins 60 % en poids d'éthanol.
- 5 30. Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 à 29, dans lequel les particules humides sont préparées en mélangeant le liquide de charge avec les particules de support selon un rapport pondéral qui est dans la plage de 1:0.8 à 1:12.
- 10 31. Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 à 30, dans lequel les particules chargées ont un diamètre moyen en volume dans la plage de 100 à 4 000  $\mu\text{m}$ .
- 15 32. Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 à 31, dans lequel les excipients pour compression contiennent 0 à 15 % en poids de l'unité posologique d'un agent de désintégration choisi parmi les amidons modifiés, la polyvinylpyrrolidone réticulée, la carmellose réticulée, et des combinaisons de ceux-ci.
- 20 33. Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 à 32, dans lequel le ou les excipients pour compression contiennent au moins 30 % en poids de l'unité posologique d'un excipient choisi parmi le lactose, le mannitol, le xylitol, la cellulose microcristalline, l'amidon, la croscarmellose sodique, la polyvinylpyrrolidone et des combinaisons de ceux-ci.
34. Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 à 33, dans lequel l'unité posologique solide est formée par compression directe ou moulage par compression.