

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 44206 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/565; A61P 5/24; A61P 15/18; A61K 9/20**
- (43) Date de publication : **30.04.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **44206**
- (22) Date de Dépôt : **20.06.2016**
- (30) Données de Priorité : **18.06.2015 EP 15172755**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/064181 20.06.2016**
- (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: EP16733352.5**
-
- (54) Titre : **COMPRIMÉ ORODISPERSIBLE COMPRENANT ESTETROL**
- (57) Abrégé : L'invention concerne une unité de dosage pharmaceutique solide orodispersible ayant un poids compris entre 30 et 1 000 mg, cette unité de dosage contenant au moins 100 µg d'un composant d'estétrol choisi à partir de l'estétrol, d'esters d'estétrol et de combinaisons de ceux-ci; l'unité de dosage solide pouvant être obtenue par un procédé comprenant les étapes consistant : · à fournir un liquide aqueux comprenant de l'eau, un composant d'estétrol et éventuellement un ou plusieurs autres ingrédients pharmaceutiquement acceptables ; · à mélanger 1 partie en poids du liquide aqueux avec 0,5 à 20 parties en poids des particules porteuses pour produire des particules humides; · à éliminer l'eau des particules humides pour produire des particules chargées; · éventuellement, à mélanger 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 le ou les excipients de fabrication de comprimés dans une unité de dosage solide. L'unité de dosage solide est facile à fabriquer et parfaitement adaptée à une administration sublinguale, buccale ou sublabiale.

REVENDICATIONS

- 1 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
5 d'estétrol choisi parmi l'estétrol, les esters d'estétrol et des combinaisons de ceux-ci ; dans
laquelle l'unité posologique solide peut être obtenue par un procédé comprenant :
- se procurer des particules de support ayant un diamètre médian en volume de 10 µm
à 400 µm ;
 - se procurer un liquide aqueux comprenant au moins 60 % en poids d'eau, 1 à 40 %
10 en poids de composant d'estétrol et facultativement 0 à 40 % en poids d'un ou
plusieurs autres ingrédients pharmaceutiquement acceptables ;
 - mélanger 1 partie en poids du liquide aqueux avec 0,5 à 20 parties en poids des
particules de support pour produire des particules humides ;
 - éliminer l'eau des particules humides pour produire des particules chargées ;
 - 15 • facultativement mélanger les particules chargées avec un ou plusieurs excipients
pour compression ; et
 - former les particules chargées ou le mélange de particules chargées et le ou les
excipients pour compression en une unité posologique solide.
- 20 2 Unité posologique selon la revendication 1, dans laquelle l'unité posologique a un
poids compris entre 40 et 500 mg.
- 3 Unité posologique selon l'une des revendications 1 ou 2, dans laquelle l'unité
posologique contient 0,3 à 100 mg du composant d'estétrol.
- 25 4 Unité posologique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans
laquelle le composant d'estétrol est l'estétrol.
- 5 Unité posologique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans
30 laquelle l'unité posologique contient au moins 20 % en poids de mannitol.
- 6 Unité posologique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans
laquelle l'unité posologique contient 0,1 à 20 % en poids d'un agent de désintégration choisi

parmi les amidons modifiés, la polyvinylpyrrolidone réticulée, la carmellose réticulée et des combinaisons de ceux-ci.

7 Unité posologique solide selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour
5 une utilisation dans un traitement médical, ladite utilisation comprenant l'administration
sublinguale, buccale ou sublabiale de l'unité posologique.

8 Unité posologique solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour une
utilisation dans l'hormonothérapie substitutive féminine, ladite utilisation comprenant
10 l'administration sublinguale, buccale ou sublabiale de l'unité posologique.

9 Unité posologique solide pour l'utilisation selon l'une des revendications 7 ou 8, ladite
utilisation comprenant l'administration une fois par jour pendant une période d'au moins 1
semaine.

15

10 Méthode de contraception féminine, ladite méthode comprenant l'administration
sublinguale, buccale ou sublabiale d'une unité posologique selon l'une quelconque des
revendications 1 à 6.

20 11 Méthode selon la revendication 10, ladite méthode comprenant l'administration une
fois par jour pendant une période d'au moins 1 semaine.

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

25

- se procurer des particules de support ayant un diamètre médian en volume de 10 μm
à 400 μm ;
- se procurer un liquide aqueux comprenant au moins 60 % en poids d'eau, 1 à 40 %
en poids de composant d'estérol et facultativement 0 à 40 % en poids d'un ou
plusieurs autres ingrédients pharmaceutiquement acceptables ;

30

- mélanger 1 partie en poids du liquide aqueux avec 0,5 à 20 parties en poids des
particules de support pour produire des particules humides ;
- éliminer l'eau des particules humides pour produire des particules chargées ;

- facultativement mélanger les particules chargées avec un ou plusieurs excipients pour compression ; et
- former les particules chargées ou le mélange de particules chargées et le ou les excipients pour compression en une unité posologique solide.

5

13 Procédé selon la revendication 12, dans lequel les particules de support contiennent au moins 30 % en poids de glucide hydrosoluble choisi parmi les monosaccharides, les disaccharides, les trisaccharides, un alcool de sucre en C₄-C₁₂ et des combinaisons de ceux-ci.

10 14 Procédé selon la revendication 13, dans lequel les particules de support contiennent au moins 50 % en poids du glucide hydrosoluble.

15 Procédé selon l'une des revendications 13 ou 14, dans lequel le glucide hydrosoluble est choisi parmi le maltose, le fructose, le saccharose, le lactose, le glucose, le galactose, le
15 tréhalose, le xylitol, le sorbitol, l'érythritol, le maltitol, le mannitol et des combinaisons de ceux-ci.

16 Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 15, dans lequel les particules de support contiennent au moins 20 % en poids de mannitol.

20

17 Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 16, dans lequel les particules de support contiennent au moins 10 % en poids de lactose.

18 Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 17, dans lequel le liquide
25 aqueux contient de l'estérol dispersé ayant un diamètre médian en volume inférieur à 50 µm.

19 Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 18, dans lequel le liquide aqueux comprend 1,5 à 30% en poids du composant d'estérol.

30 20 Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 19, dans lequel le liquide aqueux contient 0,5 à 40 % en poids de liant choisi parmi les dérivés cellulosiques, l'amidon pré-gélatinisé, l'alcool polyvinylique, la polyvinylpyrrolidone, l'agar, la gélatine, la gomme de guar, la gomme arabique, l'alginate, le polyéthylène glycol, le glucose, le saccharose, le sorbitol et des combinaisons de ceux-ci.

- 21 Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 20, dans lequel les particules humides sont produites en combinant le liquide aqueux et les particules de support dans un granulateur à fort cisaillement, un granulateur à faible cisaillement ou un granulateur à lit fluidisé.
- 5
- 22 Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 21, dans lequel les particules humides sont préparées en mélangeant le liquide aqueux avec les particules de support dans un rapport pondéral qui est dans la plage allant de 1:0,8 à 1:12.
- 10
- 23 Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 22, dans lequel les particules chargées ont un diamètre médian en volume dans la plage allant de 100 à 4000 μm .
- 24 Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 23, 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.
- 15
- 25 Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 24, dans lequel le ou les excipients pour compression contiennent au moins 30 % en poids des excipients pour compression 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.
- 20
- 25 26 Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 à 25, dans lequel l'unité posologique solide est formée par compression directe ou moulage par compression.