

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 45972 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/565; A61P 5/00; A61P 15/18; A61K 9/20**
- (43) Date de publication : **30.06.2020**
-
- (21) N° Dépôt : **45972**
- (22) Date de Dépôt : **17.06.2016**
- (30) Données de Priorité : **18.06.2015 EP 15172767**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/064065 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**
-
- (54) Titre : **UNITÉ POSOLOGIQUE ORODISPERSIBLE CONTENANT UN COMPOSANT D'ESTÉTROL**
- (57) Abrégé : L'invention concerne une unité galénique pharmaceutique solide orodispersible d'un poids compris entre 30 et 1 000 mg, ladite unité galénique étant composée de: 0,1 à 25 % en poids de particules d'estetrol contenant au moins 80 % d'un composant estetrol choisi entre l'estetrol et les esters d'estetrol ou d'une combinaison de ces derniers; et 75 à 99,9 % en poids d'un ou de plusieurs ingrédients pharmaceutiquement acceptables; l'unité galénique solide comprend au moins 100 µg du composant estetrol; et l'unité galénique solide peut être obtenue par un traitement comprenant une granulation par voie humide de particules d'estetrol présentant une taille de particule pondérée en moyenne de 2 µm à 50 µm. L'unité galénique solide est facile à fabriquer et parfaitement appropriée pour une administration sublinguale, buccale ou sous-labiale

REVENDICATIONS

1. Unité galénique pharmaceutique solide orodispersible de poids compris entre 30 et 1000 mg, ladite unité galénique étant constituée de :

- 5
- 0,1 à 25 % en poids de particules d'estérol contenant au moins 90 % en poids d'un composant estérol choisi parmi l'estérol, les esters d'estérol et des combinaisons de ceux-ci ; et
 - 75 à 99,9 % en poids d'un ou plusieurs ingrédients pharmaceutiquement acceptables ;
- 10
- l'unité galénique solide comprenant au moins 100 µg du composant estérol ; dans laquelle l'unité galénique solide peut être obtenue par un procédé comprenant :
- fournir des particules d'estérol contenant au moins 90 % en poids du composant estérol et présentant un diamètre volumique médian compris entre 2 µm et 50 µm ;
- 15
- mélanger les particules d'estérol à un ou plusieurs excipients de granulation pour produire un mélange de granulation ;
 - mélanger le mélange de granulation à un liquide de granulation pour produire des granules contenant de l'estérol, ledit liquide de granulation contenant au moins 60 % en poids de solvant liquide ;
- 20
- éliminer le solvant liquide des granules contenant de l'estérol pour produire des granules sèches contenant de l'estérol ;
 - éventuellement, mélanger les granules sèches à un ou plusieurs excipients pour la fabrication de comprimés ; et
 - mettre les granules secs ou le mélange des granules sèches et les un ou plusieurs
- 25
- excipients pour la fabrication de comprimés sous forme d'unité galénique solide.

2. Unité galénique selon la revendication 1, dans laquelle l'unité galénique a un poids compris entre 40 et 500 mg.

30 3. Unité galénique selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle l'unité galénique contient entre 0,5 et 25 % en poids du composant estérol.

4. Unité galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'unité galénique contient entre 0,3 et 100 mg du composant estétrol.
- 5 5. Unité galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le composant estétrol est l'estétrol.
6. Unité galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle les particules d'estétrol ont un diamètre volumique médian compris entre 3 et 35 μm .
- 10 7. Unité galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'unité galénique contient entre 50 et 99,9 % en poids de glucides solubles dans l'eau choisis parmi le maltose, le fructose, le sucrose, le lactose, le glucose, le galactose, le tréhalose, le xylitol, le sorbitol, l'érythritol, le maltitol, le mannitol, l'isomalt et des
- 15 combinaisons de ceux-ci.
8. Unité galénique selon la revendication 7, dans laquelle l'unité galénique contient au moins 20 % en poids de mannitol.
- 20 9. Unité galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, contenant entre 0,1 et 20 % en poids d'un agent désintégrant choisi parmi les amidons modifiés, la polyvinylpyrrolidone réticulée, la carmellose réticulée et des combinaisons de ceux-ci.
- 25 10. Unité galénique solide selon l'une quelconque des revendications précédentes pour une utilisation dans un traitement médical ou pour une utilisation en hormonothérapie substitutive chez la femme, ladite utilisation comprenant une administration sublinguale, buccale ou sous-labiale de l'unité galénique.
- 30 11. Unité galénique solide destinée à une utilisation selon la revendication 10, ladite utilisation comprenant une administration unique quotidienne pendant une période d'au moins 1 semaine.

12. Méthode de contraception féminine, ladite méthode comprenant l'administration sublinguale, buccale ou sous-labiale d'une unité galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.

5 13. Méthode selon la revendication 12, ladite méthode comprenant une administration unique quotidienne pendant une période d'au moins 1 semaine.

14. Procédé de préparation d'une unité galénique solide selon l'une quelconque des revendications précédentes, ledit procédé comprenant les étapes :

- 10
- fournir des particules d'estétrol contenant au moins 90 % en poids d'un composant estétrol choisi parmi l'estétrol, les esters d'estétrol et des combinaisons de ceux-ci et présentant un diamètre volumique médian compris entre 2 μm et 50 μm ;
 - mélanger les particules d'estétrol à un ou plusieurs excipients de granulation pour produire un mélange de granulation ;
- 15
- mélanger le mélange de granulation à un liquide de granulation pour produire des granules contenant de l'estétrol, ledit liquide de granulation contenant au moins 60 % en poids de solvant liquide ;
 - éliminer le solvant liquide des granules contenant de l'estétrol pour produire des granules sèches contenant de l'estétrol ;
- 20
- éventuellement, mélanger les granules sèches à un ou plusieurs excipients pour la fabrication de comprimés ; et
 - mettre les granules secs ou le mélange des granules sèches et les un ou plusieurs excipients pour la fabrication de comprimés sous forme d'unité galénique solide.

25 15. Procédé selon la revendication 14, dans lequel les particules d'estétrol présentent un diamètre volumique médian compris entre 3 et 35 μm .

16. Procédé selon la revendication 14 ou 15, dans lequel le mélange de granulation contient entre 0,1 et 20 % en poids d'un agent désintégrant choisi parmi les amidons modifiés, la PVP réticulée, la carmellose réticulée et des combinaisons de ceux-ci.

30

17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 16, dans lequel le mélange de granulation est produit par combinaison des particules d'estérol avec les un ou plusieurs excipients de granulation selon un rapport massique compris entre 1:4 et 1:1000.
- 5 18. Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 17, dans lequel les granules contenant de l'estérol sont produites par mélange du mélange de granulation avec le liquide de granulation selon un rapport massique compris entre 0,5:1 et 20:1.
19. Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 18, dans lequel les granules
10 contenant de l'estérol sont produits par mélange du mélange de granulation avec le liquide de granulation dans un granulateur à fort taux de cisaillement, un granulateur à faible taux de cisaillement ou un granulateur à lit fluidisé.
20. Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 19, dans lequel le liquide de
15 granulation contient au moins 60 % en poids d'un solvant polaire choisi parmi l'eau, le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'acétone et des combinaisons de ceux-ci.
21. Procédé selon la revendication 20, dans lequel le liquide de granulation contient au
20 moins 60 % en poids de solvants polaires choisis parmi l'eau, l'éthanol et des combinaisons de ceux-ci.
22. Procédé selon la revendication 20 ou 21, dans lequel le solvant polaire contient au
moins 80 % en poids d'eau.
- 25 23. Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 22, dans lequel le liquide de granulation contient entre 0.5 et 40 % en poids de liant, ledit liant étant choisi parmi les dérivés de cellulose, l'amidon et les dérivés de l'amidon, l'alcool polyvinylique, la polyvinylpyrrolidone, la géllose, la gélatine, la gomme de guar, la gomme arabique, l'alginate, le polyéthylène glycol, le glucose, le sucrose, le sorbitol et des combinaisons
30 de ceux-ci.

24. Procédé selon la revendication 23, dans lequel le liant est choisi parmi les dérivés de cellulose, l'amidon pré-gélatinisé, la polyvinylpyrrolidone et des combinaisons de ceux-ci.
- 5 25. Procédé selon la revendication 23 ou 24, dans lequel les dérivés de cellulose sont choisis parmi l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la méthylcellulose, l'éthylcellulose, la carboxyméthylcellulose et des combinaisons de celles-ci.
- 10 26. Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 25, dans lequel les granules sèches contenant de l'estérol présentent un diamètre volumique médian compris entre 100 et 4000 μm .
- 15 27. Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 26, dans lequel les un ou plusieurs excipients pour la fabrication de comprimés comprennent le lactose, le mannitol, le xylitol, la cellulose microcristalline, l'amidon, la croscarmellose sodique, la polyvinylpyrrolidone et des combinaisons de ceux-ci.
- 20 28. Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 27, dans lequel l'unité galénique solide est formée par compression directe ou moulage par compression.