

UNIDAD DE DISPOSITIVO DE DROGA QUE CONTIENE QUINAGOLIDA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una unidad sólida de dispositivo de droga polimérico de liberación controlada formada de un copolímero de bloque de poliuretano y que comprende el agonista de dopamina quinagolida, particularmente en la forma de un anillo vaginal destinado para liberación sostenida de droga a un paciente. La unidad de dispositivo de droga polimérica es particularmente, aunque no exclusivamente, destinada para el tratamiento de endometriosis.

ANTECEDENTES

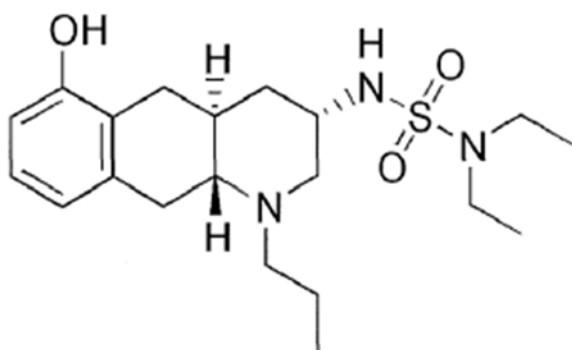
La endometriosis es una enfermedad ginecológica crónica dependiente de estrógeno patológicamente caracterizada por la presencia de tejido similar a endometrial fuera del útero principalmente ubicado en el peritoneo que bordea la cavidad abdominal, ovarios, y septo rectovaginal. La endometriosis es un principal contribuidor del dolor pélvico y la fertilidad reducida. Las células similares de endometriales en áreas fuera del útero (endometriosis) están influenciadas por cambios hormonales y responden en una forma que es similar a las células encontradas dentro del útero, lo que resulta en una respuesta inflamatoria acompañada por angiogénesis, adhesiones, fibrosis, cicatrices, infiltración neuronal, y distorsión anatómica. La endometriosis está asociada con varios síntomas de dolor que incluyen dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico e infertilidad. En una subpoblación de pacientes, la endometriosis puede desarrollarse en enfermedad agresiva y debilitante.

No hay cura para la endometriosis pero en varias mujeres se disminuye después de la menopausia. En pacientes en los años reproductivos, la endometriosis simplemente se maneja e involucra cursos repetidos de terapia médica, terapia quirúrgica, o ambas. El objetivo es suministrar alivio del dolor, restringir el progreso de la enfermedad, y restaurar o preservar la fertilidad cuando

se necesite. Las terapias médicas para endometriosis incluyen: tratamiento con progesterona o progestinas, terapia de contracepción hormonal, esteroides de supresión con actividad androgénica, tal como danazol y gesterona, tratamiento agonista de hormona que libera gonadotropina, e inhibidores de aromatasa que bloquean la formación de estrógeno. Estas terapias médicas todas tienen un efecto anti-ovulatorio que impacta negativamente en la fecundidad.

El uso de quinagolida para el tratamiento de endometriosis se sugiere en las patentes US2012/0157489, US2010/0113499 y US2008/0293693. En particular, US2012/0157489 propone el tratamiento de endometriosis mediante la entrega de quinagolida por administración vaginal, por ejemplo por pesario o tableta vaginal, o por anillo vaginal.

La quinagolida es un receptor de dopamina D2 agonista que se utiliza para el tratamiento de niveles elevados de prolactina. Está disponible comercialmente bajo el nombre comercial de NORPROLAC® y se fabrica y se utiliza en forma de sal de clorhidrato. La quinagolida tiene la fórmula:



y es N,N-dietil-N'- [(3S, 4aS, 10aR) -6-hidroxi-1-propil-1, 2,3,4,4a, 5,10,10a-octahidrobenzo [g] quinolin-3-il] sulfamida. El uso de quinagolida para tratar la hiperprolactinemia se describe en Eur. J. Endocrinol 1 de febrero de 2006 154, páginas 187-195.

El uso de anillos vaginales para administrar fármacos de una manera de liberación sostenida se conoce a partir de una serie de referencias anteriores. WO2009/094573 describe el uso de anillos vaginales de poliuretano para la entrega de progesterona. Otras publicaciones describen el uso de anillos de poliuretano

vaginales para el suministro sostenido de varias drogas, incluyendo WO2010 / 019226, WO2004 / 096151, US 4,235,988 y WO2005 / 004837, WO2013 / 013172. Terapéuticas controladas anteriores a la publicación WO2008 / 007046 describen el uso de polímeros de elastómero de poliuretano termoplástico hidrófilo que son
5 adecuados para la producción de composiciones de liberación controlada para la liberación de agentes farmacéuticamente activos durante un período prolongado de tiempo; y en particular su uso en pesarios, supositorios o anillos vaginales. El uso de elastómeros de uretano de poliéter para la entrega de fármacos anti-VIH se describe también en M.R Clark et al, Diario de Ciencias Farmacéuticas, Vol. 101,
10 No. 2, febrero de 2012 y también WO2012 / 066000.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se basa en la identificación de una cohorte de copolímeros de bloques de poliuretano que son particularmente adecuados para su uso en unidades de dispositivos de fármaco polimérico farmacéutico y que ofrecen
15 un mejor control de la liberación del fármaco. Específicamente, los polímeros facilitan el control y la manipulación de ambos la cinética de liberación inicial y sostenida y/o de las características/propiedades. Cuando se carga con quinagolida, se han encontrado los copolímeros de bloques de poliuretano identificados para ofrecer un mejor control sobre su liberación inicial y su liberación a largo plazo. La
20 presente invención reside además en el sorprendente descubrimiento de que la quinagolida entregada en una forma de liberación sostenida usando un anillo vaginal formado de (o comprendido de) los polímeros descritos en el presente documento, es eficaz en el tratamiento y/o prevención de la enfermedad crónica, endometriosis.

La presente invención proporciona unidades del dispositivo de liberación
25 controlada de fármaco polimérico controlado farmacéutico que comprenden, cargado o tiene dispersado en él, quinagolida. Específicamente, las unidades del dispositivo de fármaco polimérico de esta invención son para el suministro

controlado y/o sostenido de quinagolida y se forman, diseñan y adaptan para ser utilizados, administrados por vía intravaginal.

Las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención encuentran una aplicación particular en el tratamiento y/o prevención de la endometriosis. Debe entenderse que los términos "tratamiento" y "prevención" abarcan cualquier reducción o la ablación de los síntomas experimentados por mujeres que sufren de endometriosis, así como cualquier inhibición y/o ralentización general de la progresión/desarrollo de la endometriosis. Por ejemplo, los términos "tratamiento" y/o "prevención" pueden abarcar cualquier reducción, mejora o ablación de los síntomas asociados con o atribuibles a, dolor pélvico (por ejemplo dismenorrea y dolor pélvico no menstrual (NMPP)). Sin desear estar ligado por la teoría, se sugiere que el grado de dolor pélvico (y cambios de los mismos) se puede evaluar mediante el análisis de los cambios en la media escala de calificación numérica diaria (NRS) que anota el dolor pélvico en general (incluyendo dolor asociado con la dismenorrea y/o NMPP). Tal análisis se puede producir durante un período de equiparación o correspondientes a 1-12 por ejemplo, 1 -10, 1-8, 1-6, 1 -4, o incluso, por ejemplo, 4-6 ciclos menstruales. La efectividad o eficacia de cualquier tratamiento basado en la unidad de dispositivo de fármaco y/o prevención de la endometriosis pueden estar más lejos o alternativamente evaluados por análisis de los NRS diarios de puntuación media para la dispareunia durante un período correspondiente o que equivale a aproximadamente, por ejemplo, 1 -12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-4 o incluso, por ejemplo, 4-6 ciclos menstruales. Adicional o alternativamente, la efectividad o eficacia de cualquier tratamiento basado en la unidad de dispositivo de fármaco y/o prevención de la endometriosis pueden ser evaluados después de o por encima de aproximadamente 2, 3, 4, 5 y/o 6 ciclos menstruales, por ejemplo, por análisis o determinación del síntoma individual total y compuesto medio y firmar las puntuaciones de gravedad de la Escala Biberoglu y Behrman (B & B), cuestionarios de calidad de vida (tales como EHP-5) o de mejora

de paciente en categorías globales (PGIC), y reducción del uso (frecuencia y cantidad) de la medicación analgésica.

Un experto apreciará que cuando la evaluación de la eficacia de la unidad del dispositivo del fármaco y/o la eficacia se evalúa en referencia a un estado de dolor (como se describió anteriormente), una reducción en el monte de dolor experimentado por un sujeto administrado o que usa una unidad de dispositivo de fármaco de esta invención, podría indicar el tratamiento y/o prevención con éxito de la endometriosis.

De acuerdo con un primer aspecto, se proporciona una unidad de dispositivo de fármaco polimérico que comprende:

(i) un copolímero de bloques de poliuretano que se puede obtener haciendo reaccionar conjuntamente:

(a) un poli (óxido de alquileno);

(b) un compuesto difuncional;

(c) un isocianato difuncional; y

(d) opcionalmente un copolímero de bloques que comprende poli bloques (óxido de alquileno); y

(ii) la quinagolida como un agente farmacéuticamente activo.

Una unidad de fármaco y un dispositivo polimérico de la presente invención pueden ser denominados como una unidad de combinación de dispositivo de fármaco polimérico - se debe entender que estos dos términos son sinónimos.

En vista de lo anterior, una unidad de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención puede comprender un bloque de poliuretano co-polímero y un agente activo (por ejemplo quinagolida), cuyo agente activo está contenido o dispersado dentro del polímero. Así, las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención han de ser considerados como dispositivos que contienen fármaco o ingredientes / agentes activos. Más bien, las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención funcionan activamente como liberación controlada de

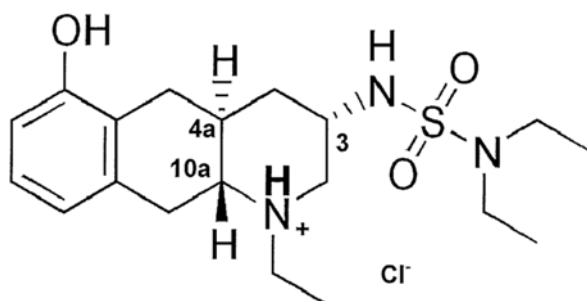
drogas-portadoras o dispositivos. El término "unidad de dispositivo de fármaco polimérico" pretende significar un producto de combinación de fármaco y dispositivo/portador (donde el dispositivo o vehículo puede actuar activamente o pasivamente) en virtud de su diseño, las características físicas y/o propiedades de formulación, permiten liberar la droga de una manera controlada. Una unidad de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención es una unidad integrada que puede comprender un sistema polimérico cargado de fármaco (agente activo) o un dispositivo polimérico cargado de fármaco (agente activo) que, en uso es capaz de dispensar y/o eluir un agente activo. Las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención pueden ser para la administración controlada y/o sostenida de un agente activo. Cabe señalar que si bien esta invención se describe con referencia a una unidad de dispositivo de fármaco polimérico, otras formas de unidad de dispositivo de drogas (cada una que comprende quinagolida) puede ser contemplada, incluyendo, por ejemplo, parches transdérmicos (y similares) impregnados con o que contienen quinagolida.

Como se describe en más detalle a continuación, las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención pueden tomar la forma de anillos poliméricos cargados de fármaco (agente activo) y/o pesarios poliméricos para uso intravaginal. Sin desear estar ligado por la teoría, se afirma que, además de ventajas asociadas con el control de cualquier liberación inicial y sostenida de drogas, las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención ofrecen ciertas mejoras con respecto a las formulaciones para administración oral. Por ejemplo, el uso de una unidad de dispositivo de fármaco polimérico intravaginal como se describe en este documento facilita la distribución favorable del agente activo (por ejemplo quinagolida) en lesiones vaginales a lesiones de la endometriosis en la cavidad pélvica sin ningún efecto de primer paso. Además, los inventores han demostrado que las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención son seguros y bien tolerados por los usuarios (como se muestra en el

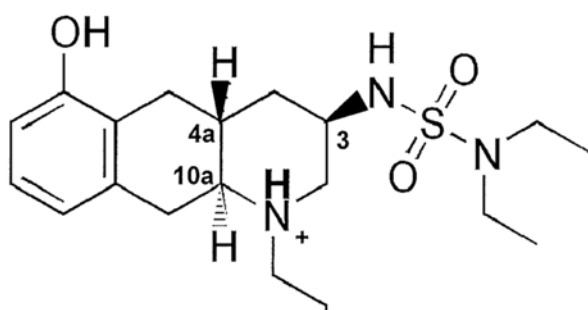
estudio clínico 000155; un estudio aleatorio controlado con placebo, doblemente ciego, paralelo; véase la página 38 para una descripción adicional). Además, las unidades de medicamento del dispositivo están formadas y adaptadas de tal manera que están retenidas dentro de la vagina durante períodos de tiempo prolongados.

5 Además, las unidades de dispositivo de fármaco polimérico son de auto-retención. La quinagolida ($C_{20}H_{33}N_3O_3S$) es un D_2 selectivo agonista de los receptores con una masa molecular de aproximadamente 395 g / mol. La presente invención concierne unidades de dispositivo de fármaco polimérico que se cargan con quinagolida o que tienen quinagolida dispersa en los mismos. La quinagolida está disponible bajo el
10 nombre comercial Norprolac® y como se utiliza aquí, el término "quinagolida" incluye todas las formas disponibles en el mercado, así como derivados funcionales y variantes de los mismos. El término "quinagolida" también abarca todas las sales farmacéuticamente aceptables (y activos) y ésteres, incluyendo, por ejemplo, clorhidrato de quinagolida. El clorhidrato de quinagolida es un polvo cristalino de
15 color blanco de punto de fusión alto (231-237 ° C bajo descomposición), que es escasamente soluble en agua.

El término "quinagolida" también abarca cualquier enantiómeros activos identificados (por ejemplo el (-) enantiómero (véase la fórmula 1 a continuación). Como se muestra en la fórmula 1 y 2 a continuación, el clorhidrato de quinagolida
20 ($C_{20}H_{33}N_3O_3S$, HCl) es un racemato que contiene los dos enantiómeros con la configuración absoluta (3S, 4aS, 10aR) y (3R, 4aR, 10aS), respectivamente, en una relación 1: 1.



Fórmula 1 (Quinagolida (3S, 4aS, 10aR: activa))



Fórmula 2 (Quinagolida (3R, 4aR, 10aS))

Los dos metabolitos principales de quinagolida, N-desetil (también referidos como M1 o SDZ 214-368) y N, N-didesetil N-desetil (también denominado como M1 o SDZ 214-368) y N, N-didesetil (también llamado M2 o SDZ 214-992), pueden tener afinidad de unión D_{2s} similares y potencia como quinagolida; como tal, el término "quinagolida" como se usa en el presente documento, se puede extender a metabolitos de quinagolida - incluyendo, por ejemplo los metabolitos M1 y M2. El término puede extenderse a cualquier análogo quinagolida o derivado que se metaboliza in vivo a una o ambos de los metabolitos de M1 y/o M2.

Dado que los metabolitos de quinagolida (M1/M2) son activos (y estos útiles en el tratamiento y/o prevención de la endometriosis, la presente invención puede extenderse a la quinagolida (metabolitos de M1/ M2) (o de hecho cualquier otra de las sales de quinagolida activas, derivados y/o enantiómeros descritos en la presente descripción) para uso en el tratamiento y/o prevención de la endometriosis. Además, la invención se puede extender a la utilización de metabolitos de quinagolida (M1/ M2) (o de hecho cualquier otra de las sales de quinagolida activas, derivados y/o enantiómeros descritos en este documento) en la fabricación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de la endometriosis. La invención puede abarcar además métodos de tratamiento o prevención de la endometriosis, comprendiendo dichos métodos la etapa de administrar, a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente cantidad eficaz de un metabolito de quinagolida (M1/ M2) (o de hecho cualquier otra de las sales de quinagolida activas, derivados y/o enantiómeros descritos en este documento).

Como tal, una unidad de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención puede comprender un copolímero en bloque de poliuretano como se describe anteriormente y una cantidad de clorhidrato de quinagolida cargado o dispersado en la misma.

Cabe señalar que en toda esta especificación el término "que comprende" se utiliza para denotar que las modalidades de la invención "comprenden" las características indicadas y, como tal, también pueden incluir otras características. Sin embargo, en el contexto de esta invención, el término "que comprende" también puede abarcar modalidades en las que la invención "se compone esencialmente de las características relevantes o" consta de las características relevantes.

El componente puede comprender uno o más poli (óxido de alquileno)s. Poli (óxido de alquileno)s contiene el enlace éter repetido $-R-O-R-$ y pueden tener dos o más grupos hidroxilo como grupos funcionales terminales. Pueden ser fabricados por la adición catalizada de éteres cíclicos a un iniciador en una reacción de polimerización por apertura de anillo aniónico. Por ejemplo, éteres cíclicos, tales como óxido de etileno y óxido de propileno, reaccionan con compuestos que contienen hidrógeno activo (iniciadores), tales como agua, glicoles, polioles y aminas. En algunos casos, un catalizador puede ser utilizado. Por ejemplo, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio a menudo se emplean como catalizadores básicos. Después que se ha logrado el grado deseado de polimerización, el catalizador puede ser neutralizado, se eliminó por filtración y aditivos tales como antioxidantes se pueden añadir.

Una amplia variedad de copolímeros de bloques de poliuretano útiles de estructuras variables, longitudes de cadena y pesos moleculares se puede hacer. Por ejemplo, seleccionando el óxido o los óxidos, iniciador, y las condiciones de reacción y los catalizadores, es posible polimerizar una serie de polioles de poliéter que van desde poli (óxido de alquileno)s de peso molecular bajo a polímeros de alto

peso molecular. Estos polímeros se denominan también glicoles como de polialquileno o poliglicoles.

En los copolímeros de bloques de poliuretano empleados en la presente invención, el poli (óxido de alquileno) puede ser un polietilenglicol (PEG), un
5 polipropilenglicol (PPG), un poli (óxido de tetrametileno) (PTMO) o poli (óxido de hexametileno) (PHMO). El poli (óxido de alquileno) puede ser polipropilenglicol.

Los polietilenglicoles contienen la unidad de repetición ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) y pueden tener la estructura $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ en la que n es un número entero de tamaño variable en función del peso molecular del polietilenglicol. Los polietilenglicoles
10 usados en la presente invención son generalmente polietilenglicoles lineales y/o generalmente un peso molecular de 200 a 35.000 g/mol, en particular 1,000 a 10,000 g / mol y, especialmente, 1,500 a 5,000 g / mol. Por ejemplo, el polietilenglicol puede tener un peso molecular de aproximadamente 2,000 g / mol.

Los glicoles de polipropileno contienen la unidad de repetición
15 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$) y puede tener la estructura $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_n\text{H}$, donde n es un número entero de tamaño variable dependiendo del peso molecular del polipropilenglicol. Los glicoles de polipropileno usados en la presente invención son generalmente polipropilenglicoles lineales y/o, en general tienen un peso molecular de 200 a 35,000 g / mol, en particular 1,000 a 10,000 g / mol y, especialmente, 1,500
20 a 5,000 g / mol. Por ejemplo, el glicol de polipropileno puede tener un peso molecular de aproximadamente 2,000 g / mol.

El polipropilenglicol tiene propiedades físicas y químicas únicas, debido a la co-ocurrencia de ambos grupos hidroxilo primario y secundario durante la polimerización, y a la multiplicidad de cadenas laterales de metilo en los polímeros.
25 La polimerización convencional del propilenglicol resulta en un polímero atáctico. Los polímeros isotácticos existen principalmente en el laboratorio. También pueden producirse mezclas de polímeros atácticos e isotácticos. El polipropileno tiene muchas propiedades en común con el polietilenglicol. Los glicoles de polipropileno

de todos los pesos moleculares son líquidos generalmente claros, viscosos con el punto de fluidez mínimo, y que muestran una relación temperatura-solubilidad inversa, junto con una rápida disminución de la solubilidad en agua a medida que aumenta el peso molecular. Los grupos hidroxilo terminales se someten a las reacciones típicas de los alcoholes primarios y secundarios. El grupo hidroxilo secundario de glicoles de polipropileno no es tan reactivo como el grupo hidroxilo primario en polietilenglicoles.

Los copolímeros en bloque de poliuretano usados en la presente invención pueden ser obtenibles también por la reacción de un copolímero de bloques que comprende un bloque de poli (óxido de alquileo) junto con los componentes (a), (b) y (c). El copolímero de bloques que comprende un bloque de poli (óxido de alquileo) puede ser un copolímero de bloques de poli (óxido de alquileo). El copolímero de bloques puede comprender bloques de polietilenglicol, polipropilenglicol, un poli (óxido de tetrametileno) (PTMO), poli (óxido de hexametileno) (PHMO), y/o polisiloxanos, tales como polidimetilsiloxano (PDMS). El copolímero de bloques puede comprender bloques de polietilenglicol y polipropilenglicol.

La producción de copolímeros de bloque a base de óxido de propileno y óxido de etileno, puede ser iniciado con etilenglicol, glicerina, trimetiloetano, trimetilolpropano, pentaeritritol, sorbitol, sacarosa y varios otros compuestos. Los copolímeros de bloques mixtos y alternativos también pueden ser producidos. Cuando los grupos hidroxilo secundarios de PPG se tapan con óxidos de etileno, los copolímeros de bloque de PEG y PPG con grupos hidroxilo primarios terminales se produjeron. Los grupos hidroxilo primarios son más reactivos con isocianatos que los grupos hidroxilo secundarios. Los copolímeros de PEG-PPG-PEG y PPG-PEG-PPG usados en la presente invención son generalmente lineales que tienen pesos moleculares en el intervalo de 200 a 14,000 g / mol. Por ejemplo, los copolímeros

de bloque PEG-PPG-PEG y PPG-PEG-PPG utilizados en la presente invención pueden tener un peso molecular de aproximadamente 2,000 g / mol.

Como se apreciará, el contenido de PEG en el copolímero de bloques puede ser variado. Por ejemplo, un copolímero de PEG-PPG-PEG puede ser usado que
5 comprende aproximadamente 10% en peso de PEG. En otros ejemplos, un copolímero de PPG-PEG-PPG se puede usar que comprende aproximadamente 50% en peso de PEG. Estos copolímeros de bloques a modo de ejemplo están disponibles típicamente de modo comercial. Sin embargo, se apreciará que los copolímeros de bloques que tienen intervalos de composición alternativos pueden
10 ser usados para proporcionar dispositivos de administración farmacéuticos según la invención.

En esta descripción el término "peso equivalente" se utiliza en el sentido del peso molecular promedio en número dividido por la funcionalidad del compuesto.

El componente (b) puede comprender uno o más compuestos difuncional. El
15 compuesto difuncional es reactivo con el isocianato difuncional. Los compuestos difuncionales adecuados incluyen, por ejemplo, dioles, diaminas y aminoalcoholes.

Generalmente, un diol de cadena corta se utiliza como el compuesto difuncional. Por ejemplo, dioles en el intervalo de C₃ a C₂₀, en particular C₄ a C₁₀, especialmente C₄ a C₆ pueden ser utilizados. El diol puede ser un diol saturado o
20 insaturado. Dioles ramificados o dioles de cadena lineal pueden ser utilizados. Los ejemplos representativos de dioles adecuados incluyen (pero no se limitan a) 1, 4-butanodiol, 1, 5-pentanodiol, 1, 6-hexanodiol, 1, 10-decanodiol, 1, 12-dodecanodiol y 1, 16-hexadecanodiol. En algunos casos, el uso de un compuesto bifuncional de punto de fusión más bajo, tal como pentanodiol (por ejemplo, 1, 5-pentanodiol),
25 puede aumentar la facilidad de fabricación del polímero. Por ejemplo, el uso de pentanodiol puede ser particularmente útil cuando se fabrica el polímero a través de un proceso de extrusión reactiva.

El componente (c) puede comprender uno o más de isocianato difuncional. El isocianato difuncional puede ser un diisocianato aromático, tal como difenilmetano-4,4'-diisocianato. El isocianato difuncional puede ser un diisocianato alifático, tal como dicitclohexilmetano-4,4'-diisocianato (DMDI), diisocianato de hexametileno (HMDI), etc. En una modalidad, el isocianato difuncional es DMDI.

En general, la relación molar combinada de los componentes de partida (a), (b) y (d) debe ser igual a la relación molar del componente de partida (c). La adhesión a este principio general puede garantizar una estequiometría equilibrada y facilitar la reacción completa (o sustancialmente completa) de todos los componentes del polímero de partida. Durante la reacción de los componentes de partida, uno o más parámetros de reacción pueden ser monitorizados para evaluar la estequiometría y/o el progreso de la reacción/consumo de los componentes de partida. La relación molar de los componentes (a) a (b) a (c) está generalmente en el rango de 0,05 a 0,75 a 1 a 1.00-2.00. En aquellos casos en los que el componente (d) también está presente, la relación de los componentes (a) a (b) a (c) a (d) está generalmente en el rango desde 0,05 hasta 0,75 a 1 a 1.00-2.00 a 0,01-0,50. En algunos casos, la relación molar puede estar en el rango de 0,05-0,25 a 1 a 1.05-1.5 a 0,025 a 0,30. En otros casos, la relación molar de los componentes puede estar en el intervalo 0,05-0,20 a 1 a 1.1 a 1.4 a 0,03 a 0,25. Por ejemplo, la relación molar de los componentes puede ser de aproximadamente 0.16 a 1 a 1,21 a 0,06.

Como se apreciará por la persona experta, las relaciones molares por encima de los componentes se basan en los componentes (a) y (d) después de haber idealizado los pesos moleculares. A modo de ejemplo, donde el componente (a) es PPG y/o el componente (b) es un copolímero de bloques PPG-PEG-PPG, las relaciones molares anteriores se aplican a cada uno de esos componentes que tienen un peso molecular idealizado de 2000. Por consiguiente, para asegurar que los porcentajes en peso de los componentes (a), (b), (c) y opcionalmente (d) se mantengan consistentes en el copolímero en bloque de poliuretano utilizando las

diferentes materias primas, el experto puede ajustar la relación molar según sea apropiado (por ejemplo, después de la determinación del peso molecular medio exacto de los componentes (a) y (d)).

Los polímeros de esta invención se producen generalmente haciendo
5 reaccionar uno o más de los componentes (por ejemplo, componentes (a), (b) y (c) anteriores)) juntos en presencia de un catalizador. Los catalizadores adecuados pueden incluir, por ejemplo, catalizadores sin estaño basados en carboxilatos metálicos, por ejemplo catalizadores de bismuto o de alcanato zinc. Tales catalizadores pueden estar basados en la formación de complejos de bismuto o de
10 zinc con ácidos orgánicos que comprende de 2 a 12 átomos de carbono y que pueden ser ramificados o de cadena lineal, por ejemplo, bismuto neodecanoato. Los ejemplos representativos pueden incluir, pero no se limitan a, catalizadores vendidos bajo el nombre comercial BiCat® o Borch® Kat. Otros catalizadores que pueden usarse incluyen, por ejemplo, cloruro férrico, cloruro de bismuto, cloruro de
15 zinc y cloruro de aluminio. Alternativamente, los catalizadores a base de estaño (tales como octoato estannoso), y/o catalizadores a base de amina (por ejemplo, trietilendiamina (TEDA) o 1, 4-diazabicyclo [2.2.2] octano (DABCO)) pueden ser utilizados.

El catalizador puede ser añadido a uno o más componentes en la forma en
20 que se suministra o puro. Alternativamente, el catalizador puede ser añadido a uno o más de los componentes como una solución o dispersión. Por ejemplo, el catalizador puede ser diluido en un componente disolvente o poliol de la reacción antes de su uso. Los disolventes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, alcoholes (tales como etanol), disolventes aromáticos (tal como xileno), u otros
25 disolventes orgánicos (tales como acetato de butilo o acetato de metoxipropilo).

Una unidad de dispositivo de fármaco polimérico de la presente invención puede comprender (o consistir esencialmente en, o consistir en) un copolímero en

bloque de poliuretano a partir de las composiciones de polímeros de partida identificados en la Tabla 1 a continuación:

Polipropileno glicol 2000	Cadena principal de polímero 868.6mg
Polietilenglicol - polipropileno glicol 2000	Cadena principal de polímero 306.0mg
Diciclohexilmetano 4,4'-diisocianato	Enlazador de polímero 884.8mg
1.5-pentanodiol	Extensor de cadena de polímero 290.3mg
Neodecanoato de bismuto	Catalizador 2.4mg

Tabla 1: Una receta ejemplar de composiciones de polímeros de partida para la fabricación de un copolímero en bloque de poliuretano para su uso en un anillo vaginal.

El término "composiciones de polímero de partida" abarca esos componentes y/o composiciones utilizadas en, por ejemplo, extrusión reactiva y/o otros procesos de polimerización para preparar los copolímeros de bloques de poliuretano de esta invención. Por otra parte, mientras que el término abarca aquellas composiciones de partida identificados en la Tabla 1, dependiendo del polímero que se hizo, otras composiciones y/o cantidades de partida pueden ser utilizadas.

La unidad de dispositivo de fármaco polimérico puede comprender uno o más de los copolímeros de bloques de poliuretano descritas en el presente documento.

La unidad de dispositivo de fármaco polimérico puede comprender una de tipo monolítico o estructura de tipo matriz única que comprende uno o más de los polímeros descritos. Alternativamente, la unidad de dispositivo de fármaco polimérico puede comprender una estructura de tipo reservorio. Por ejemplo, la unidad de dispositivo de fármaco polimérico puede comprender una estructura en capas, cada capa comprende uno o más de los polímeros descritos en el presente documento. En tales modalidades, una capa interior se puede cargar con un agente

activo, tal como quinagolida. Una unidad de dispositivo de fármaco polimérico de tipo depósito puede comprender una estructura de núcleo interno o capa que comprende (o consiste esencialmente en, o consiste en) uno o más de los copolímeros de bloques de poliuretano descritos en el presente documento. La

5 unidad de dispositivo de fármaco polimérico puede comprender además una capa externa como una vaina o revestimiento que cubre completamente, sustancialmente o al menos parcialmente la estructura del núcleo interior o capa. La capa exterior puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en uno o más de los copolímeros de bloques poliméricos descritos en este documento. La estructura de

10 núcleo interior o capa pueden comprender el agente activo (por ejemplo quinagolida). El agente activo puede estar ausente de la capa exterior, la envoltura o revestimiento. Sin desear estar ligado por la teoría, se cree que una ventaja de tal estructura de tipo reservorio es que puede mejorar significativamente el control de las características de liberación iniciales y a largo plazo del dispositivo.

15 El núcleo interno puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en un sustrato extruible. El sustrato extruible puede tomar la forma de una pasta o un gel y puede comprender una mezcla de materiales poliméricos, polímeros de grado farmacéutico, excipientes, diluyentes y similares. Estos sustratos extruibles se pueden mezclar con el agente activo (por ejemplo quinagolida) y puede ser

20 alimentado, insertado o empaquetado en un tubo hueco que comprende uno o más de los copolímeros de bloques de poliuretano descritos en el presente documento.

Las estructuras en capas del tipo descrito anteriormente se pueden formar a través de un proceso de co-extrusión o proceso de moldeo por co-inyección. Alternativamente, una unidad de dispositivo de fármaco polimérico de tipo reservorio

25 puede formarse a través de una combinación de un proceso de llenado de extrusión del tubo y el tubo.

Los inventores han descubierto que los copolímeros de bloques de poliuretano descritos en este documento no sólo facilitan el suministro sostenido y

continuo de agentes farmacéuticamente activos, tales como quinagolida, sino que también proporcionan unidades de dispositivo de fármaco polimérico que controlan mejor la liberación inicial del agente activo cargado. Por ejemplo, los polímeros y/o unidades de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención pueden limitar o
5 reducir cualquier "liberación de ráfaga" del agente farmacéuticamente activo.

El término "liberación de ráfaga" se refiere a una liberación rápida y/o no controlada de un agente farmacéuticamente activo a partir de una unidad de dispositivo de fármaco polimérico durante un período relativamente corto de tiempo. La liberación de ráfaga de un agente farmacéuticamente activo a partir de una
10 unidad de dispositivo de fármaco polimérico puede ser particularmente importante en las etapas iniciales del uso y/o después de la colocación en un medio de liberación. Mientras que cualquier efecto de "liberación de ráfaga" puede ser transitoria y/o de corta duración, es un problema particular para la liberación controlada de las unidades de dispositivo de fármaco polimérico como la dosis alta
15 inicial (ráfaga) puede tener un efecto farmacológico adverso y puede reducir el tiempo de vida efectivo de una unidad de dispositivo de fármaco polimérico de liberación controlada.

La presente invención se basa, en parte, en la observación de que las unidades de dispositivo de fármaco polimérico farmacéuticas que comprenden
20 polímeros de esta invención, exhiben un mejor control sobre la liberación de agentes farmacéuticamente activos dispersados o contenidos en estos. Por ejemplo, las unidades de dispositivo de fármaco polimérico que comprenden cualquiera de los polímeros descritos en este documento, exhiben, en uso (por ejemplo después de la administración intravaginal a un sujeto en necesidad del mismo), reducción de la
25 liberación de ráfaga de cualquier agente farmacéutico dispersado o contenidos en el mismo. Esto es particularmente cierto de las unidades de dispositivo de fármaco polimérico que contienen o tiene disperso en el mismo, quinagolida; en tales

dispositivos la liberación de quinagolida se controla mejor y esta menos sujeto a cualquier fenómeno de liberación de ráfaga como se describe anteriormente.

Las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de la presente invención pueden comprender copolímeros de bloques de poliuretano que restringen o
5 contienen cualquier liberación de ráfaga de un agente farmacéuticamente activo. El control de cualquier liberación de ráfaga puede ser tal que un sujeto que está siendo tratado no está expuesto a una dosis "ráfaga" tóxica o nociva.

Las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de la presente invención pueden comprender copolímeros de bloques de poliuretano que restringen o
10 contienen una liberación de ráfaga inicial de un agente activo con respecto a la liberación en estado estacionario de ese agente. Un cociente se calcula dividiendo el porcentaje de liberación durante un período inicial de 24 horas por el porcentaje de liberación durante un periodo más tarde (por ejemplo, un período que equivale a 7- 14 días después de la administración) puede proporcionar una indicación de la
15 magnitud relativa de la liberación por ráfaga. Por ejemplo, un cociente de liberación inferior puede indicar una liberación por ráfaga reducida con respecto a la liberación de estado estacionario. Los polímeros descritos en el presente documento pueden proporcionar un cociente entre 0,05 y 10. En algunos ejemplos, las composiciones de polímero pueden proporcionar cocientes entre aproximadamente 0,1 y 0,5, o
20 entre 0,2 y 0,4. Ciertas unidades de dispositivo de fármaco polimérico de tipo depósito pueden proporcionar cocientes de liberación especialmente bajos.

Los copolímeros de bloques de poliuretano descritos en la presente pueden tener un peso molecular en el intervalo de entre aproximadamente 45.000 Da y 150.000 Da, o entre aproximadamente 50.000 Da y 100.000 Da. Por ejemplo, los
25 copolímeros de bloques de poliuretano pueden tener un peso molecular de aproximadamente 60.000 Da, de aproximadamente 70.000 Da o 80.000 Da. Un experto apreciará que el peso molecular del copolímero de bloques de poliuretano puede depender del método de fabricación de polímero.

Un índice de polidispersidad (PDI) (a veces referido como dispersidad o el índice de heterogeneidad) es una medida de la distribución del peso molecular en una muestra de polímero. El PDI se puede calcular utilizando la siguiente fórmula:

$$PDI = M_w/M_n$$

5 donde M_w es el peso molecular promedio en masa y M_n es el peso molecular promedio en número.

Los copolímeros de bloques de poliuretano pueden tener un PDI en el intervalo de aproximadamente 1 a 5. En muchos casos, los copolímeros de bloques de poliuretano pueden tener un PDI entre aproximadamente 1 y 2. Por ejemplo, los
10 copolímeros de bloques de poliuretano pueden tener un PDI de aproximadamente 1,5 o 1.6.

Como se describe en más detalle a continuación, los copolímeros de bloques de poliuretano para uso en esta invención son resistentes, deformables / flexibles y/o suaves. Las propiedades elastoméricas de los polímeros son debido a dos
15 factores principales: separación de microfases de bloques duros y blandos; y la naturaleza semicristalina del polímero, cuya fase amorfa tiene una baja temperatura de transición vítrea. Los bloques duros se forman típicamente a partir del compuesto difuncional y diisocianato. Los bloques blandos se forman típicamente a partir de los restos de copolímero de bloque poli (óxido de alquileo) y, opcionalmente, el poli
20 (óxido de alquileo). La elasticidad puede depender de la relación de bloques duros y bloques blandos y puede ser representada por mediciones de dureza Shore. Alternativa o adicionalmente, la elasticidad de un polímero puede determinarse por medidas de tracción.

En algunas modalidades, el bloque duro puede comprender entre 30% y 70%
25 en peso, en particular entre 40% y 60% en peso, del peso total del polímero. A la inversa, el bloque blando puede comprender entre 30% y 70% en peso, en particular entre 40% y 60% en peso, del peso total del polímero. En modalidades preferidas,

el polímero puede comprender 50% en peso del bloque duro y aproximadamente el 50% en peso del bloque blando, basado en el peso total del polímero.

Los copolímeros de bloques de poliuretano pueden tener una temperatura de transición vítrea (T_g) entre aproximadamente -60 y -20°C . Por ejemplo, los
5 copolímeros de bloques de poliuretano pueden tener una temperatura de transición vítrea de -40°C . La temperatura de fusión cristalina (T_m) de los copolímeros de bloques de poliuretano puede aumentar con la cantidad de bloque duro presente en el polímero. La temperatura de fusión cristalina del copolímero de bloques de poliuretano puede ser de entre aproximadamente 10 y 50°C . Por ejemplo, la
10 temperatura de fusión cristalina puede ser de aproximadamente 20°C , aproximadamente 25°C o aproximadamente 30°C .

Las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de la presente invención pueden comprender copolímeros de bloques de poliuretano que no sólo facilitan el perfil de elución del fármaco deseado (es decir, sustancialmente, la entrega continua
15 sostenida sin liberación significativa de ráfaga), pero pueden exhibir propiedades mecánicas que ajustan, facilitan o permiten el uso y/o ubicación en una cavidad vaginal. Por ejemplo, los copolímeros de bloques de poliuretano para uso en las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención pueden ser resistentes, deformables, suaves y/o flexibles. El copolímero en bloque de
20 poliuretano puede presentar un grado de memoria de tal manera que puede deformarse para permitir el montaje y la inserción y luego se libera para sustancialmente reanudar su forma original cuando esta in situ. La unidad de dispositivo de fármaco polimérico puede adaptarse y/o ajustarse al perfil y/o contornos de la cavidad vaginal interna. La naturaleza suave, flexible, deformable y
25 elástica de los polímeros para su uso, asegura que las unidades de dispositivo de fármaco polimérico que contienen el mismo no sólo sean cómodas de usar, sino que también permanezcan en su lugar durante y a pesar del movimiento del usuario/paciente.

Con el fin de proporcionar una unidad de dispositivo de fármaco polimérico adecuada para su uso, la ubicación y/o la retención en una cavidad vaginal, las propiedades mecánicas de un producto comercialmente disponible (NuvaRing®, Merck) se utilizaron como comparación (como se muestra en la tabla 2 a 5 continuación).

Producto	Modulo de elasticidad (MPa)	Esfuerzo de tensión al punto 500% (MPa)	Máxima carga	Esfuerzo a máxima carga	Esfuerzo a máxima carga (%)
NuvaRing®	13.63	4.72	76.02	6.67	893.35

Tabla 2: Propiedades mecánicas del anillo intravaginal disponible comercialmente.

Sin limitarse a cualquier copolímero en bloque de poliuretano particular, los 10 polímeros para uso en esta invención pueden tener un módulo elástico y/o valores de tensión que son similares a los de NuvaRing®.

La unidad de dispositivo de fármaco polimérico puede tener un módulo de elasticidad entre aproximadamente 5 y 100 MPa. Por ejemplo, las unidades de dispositivo de fármaco polimérico pueden tener un módulo de elasticidad entre 15 aproximadamente 5 y 30 MPa. La unidad de dispositivo de fármaco polimérico pueden tener un módulo de elasticidad entre aproximadamente 10 y 20 MPa. En algunos casos, la unidad de dispositivo de fármaco polimérico puede tener un módulo de elasticidad entre aproximadamente 10 y 20 MPa cuando está en un estado hidratado.

20 Los copolímeros de bloques de poliuretano para su uso en esta invención pueden ser fácilmente (inyección) moldeado, extruido o formado de otro modo en tubos con un diámetro de sección transversal de cualquier lugar entre

aproximadamente 1 mm y aproximadamente 10 mm. Por ejemplo, el diámetro de la sección transversal de los tubos de polímero puede ser de aproximadamente 2 mm, 3 mm, 4 mm, 5 mm, 6 mm, 7 mm, 8 mm o 9 mm.

Las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención pueden
5 tomar la forma de anillos que, en virtud de su composición de polímero son suaves, flexibles, resistentes y/o deformables en la naturaleza. Los anillos pueden estar hechos de longitudes tubulares unidas de polímero. Los anillos pueden tener un diámetro de sección transversal regular o variable como se ha descrito anteriormente. Los anillos vaginales de la presente invención pueden ser de forma
10 toroidal. Una unidad de dispositivo de fármaco polimérico intravaginal tiene la forma de un anillo, puede tener un diámetro exterior (mayor) que varía de aproximadamente 40 mm a 80 mm (por ejemplo de aproximadamente 50 mm a 70 mm, o de aproximadamente 50 mm o 60 mm).

Por ejemplo, los anillos para el uso en el tratamiento y/o prevención de la
15 endometriosis pueden comprender un copolímero en bloque de poliuretano con quinagolida cargada como se describe en el presente documento, dicho copolímero en bloque de poliuretano con quinagolida cargada toma la forma de un anillo suave, flexible que tiene una sección transversal (menor) de diámetro de aproximadamente 4 mm.

20 Mientras que las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de la presente invención son anillos generalmente para (Intra) uso vaginal, en otras modalidades, las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de la invención pueden incluir supositorios, pesarios para uso vaginal, inserciones bucales para administración oral, parches para la administración transdérmica, etc.

25 Las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de la presente invención pueden comprender quinagolida (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo: por ejemplo el hidrocloreuro de quinagolida) en una cantidad o dosis de aproximadamente 25 a aproximadamente 15.000 microgramos (μg), o alrededor de

200 a 5.000 µg. Por ejemplo la unidad de dispositivo de fármaco polimérico polimérico puede comprender quinagolida a una dosis de aproximadamente 400 a 3000 µg. Típicamente, aproximadamente 200 µg, aproximadamente 400 µg, aproximadamente 800 µg, aproximadamente 1200 µg, aproximadamente 1500 µg
5 aproximadamente 2400 µg y aproximadamente 3.000 µg de quinagolida que está contenida (o dispersa) dentro de una unidad de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención.

En uso, las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención pueden demostrar o alcanzar una liberación continua de quinagolida a los tejidos
10 vaginales. Un experto apreciará que la magnitud o cantidad de quinagolida liberada continuamente desde una unidad de dispositivo de fármaco polimérico de la presente invención variarán dependiendo de la cantidad cargada y/o dispersada dentro de la unidad de dispositivo de fármaco polimérico. Típicamente, la liberación puede ser estable y constante durante un tiempo determinado/predeterminado. Una
15 unidad de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención puede liberar de forma continua en cualquier lugar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 µg, 150 µg o 350 µg de quinagolida / día; por ejemplo 1 y aproximadamente 50 µg de quinagolida / día. Dependiendo de la formulación (y tal vez otros factores) la unidad de dispositivo de fármaco polimérico puede liberar continuamente
20 aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20 o aproximadamente 30 µg de quinagolida / día. La unidad de dispositivo de fármaco polimérico puede liberar de forma continua al menos aproximadamente 5, al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 15, al menos aproximadamente 20 o al menos aproximadamente 30 µg de
25 quinagolida / día. Como otro ejemplo, la unidad de dispositivo de fármaco polimérico puede liberar continuamente aproximadamente 45, aproximadamente 40, aproximadamente 35, aproximadamente 30 o aproximadamente 25 µg de quinagolida / día.

La liberación de quinagolida de una unidad de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención puede ser evaluada, monitoreada o determinada usando métodos o protocolos que determinan la liberación de quinagolida en un medio de disolución (un tampón, tal como agua) en alguna temperatura o temperaturas predeterminadas - para ejemplo, a aproximadamente 37 ° C (+ 0,5 ° C). Un protocolo adecuado puede utilizar un volumen de agua que es apropiada para asegurar condiciones de inmersión para la liberación del analito (en este caso la "quinagolida"). Una muestra (por ejemplo una unidad de dispositivo de fármaco polimérico de muestra o prueba de esta invención) puede estar contenida en un recipiente cerrado, por ejemplo un matraz de Duran o similar, por un período de tiempo predeterminado (por ejemplo, aproximadamente 35 días - sin embargo, la precisión tiempo puede variar dependiendo de las condiciones y el protocolo). Los recipientes cerrados pueden agitarse y/o sacudidos/mezclados durante un conjunto o largos períodos de tiempo durante todo el protocolo.

Alternativa o adicionalmente, las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de la invención pueden ser utilizadas para lograr una concentración en plasma terapéuticamente eficaz de quinagolida en un paciente sin efectos adversos y/o efectos tóxicos. Por ejemplo, las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención se pueden formular de tal manera que la concentración plasmática de quinagolida se encuentra en o por debajo de algún (nivel no tóxico) predeterminado seguro. Por ejemplo (y sin desear estar ligado por teoría o ejemplos), las unidades de dispositivo de fármaco polimérico pueden proporcionar una concentración de quinagolida de menos o igual a aproximadamente 50 µg / ml en el plasma. Las unidades de dispositivo de fármaco polimérico poliméricos pueden proporcionar un nivel sustancialmente constante de quinagolida en el plasma sanguíneo de entre aproximadamente 1 y 100 µg / ml o entre aproximadamente 1 y 50 µg / ml, por ejemplo entre aproximadamente 1 y 20 µg / ml durante un período prolongado de tiempo (por ejemplo más de 21 días, más de 28 días o más de 35

días). La concentración plasmática sustancialmente constante de quinagolida se puede lograr dentro de 1 a 48 horas (por ejemplo por aproximadamente 36 a aproximadamente 46 horas (o más alto (en los valores originales de los pacientes) después de la administración.

5 Por lo tanto, sin estar ligado por la teoría, las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de la invención pueden proporcionar un método más seguro de la administración de quinagolida a un paciente. Los copolímeros de bloques de poliuretano descritos en el presente documento modulan una liberación por ráfaga inicial y una liberación en estado constante de quinagolida dentro de 12-36 horas
10 (por ejemplo, dentro de aproximadamente 24 horas) después de la administración inicial de la unidad de dispositivo de fármaco polimérico. Además, utilizando las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de la invención, un nivel sustancialmente constante de quinagolida se puede conseguir en el plasma sanguíneo durante un período prolongado de tiempo (por ejemplo más de 21 días,
15 más de 28 días o más de 35 días).

 La quinagolida se puede cargar en la unidad de dispositivo de fármaco polimérico como una formulación granulada, por ejemplo una formulación granulada húmeda. Tales formulaciones de quinagolida pueden actuar para unir quinagolida y además impedir la liberación de quinagolida de la unidad de dispositivo de fármaco
20 polimérico en uso. Por lo tanto, la formulación de quinagolida puede ayudar a controlar (por ejemplo, minimizar) tanto la liberación inicial y/o a largo plazo de quinagolida de la unidad de dispositivo de fármaco polimérico.

 Un experto apreciará que con el fin de proporcionar una formulación de granulación en húmedo de un agente activo, una granulación o líquido humectante
25 se pueden añadir a los agentes en polvo. La agitación de la mezcla de líquido/ resulta en la provisión de gránulos húmedos que se pueden secar para su uso. La granulación o líquido humectante pueden comprender un disolvente, por ejemplo un disolvente volátil. El disolvente puede comprender agua, alcoholes (por ejemplo

alcohol isopropílico (IPA)) o mezclas de los mismos. Una vez húmedo, el material a granular se puede hacer pasar a través de una malla para formar gránulos.

La quinagolida para el uso se puede mezclar, combinar y/o se formula con uno o más excipientes. Los excipientes pueden ser seleccionados a partir de
5 polímeros naturales, celulosa (tal como celulosa microcristalina), y sus derivados (tales como etilcelulosa, (hidroxipropil) metil celulosa (HPMC) e hidroxipropilcelulosa (HPC)). Otros excipientes que pueden ser usados incluyen polisacáridos (tales como almidón pregelatinizado y pululano), zeína) y polivinilpirrolidona (PVP). Por ejemplo, la quinagolida se puede formular con
10 celulosa microcristalina (tal como Avicel®) y etil celulosa.

La formulación granulada puede comprender entre aproximadamente 1 y 99% en peso de excipientes. Por ejemplo, la formulación granulada puede comprender entre aproximadamente 50 y 99% en peso de excipientes. En algunos casos, la formulación granulada puede comprender entre aproximadamente 5-15%
15 en peso de etil celulosa (por ejemplo, 7% en peso) y/o 50-95% en peso de celulosa microcristalina.

Para ayudar aún más en la carga de la quinagolida en el copolímero en bloque de poliuretano, un aditivo antiestático puede ser utilizado. Tal aditivo puede ser de uso particular cuando se carga la quinagolida utilizando un método de
20 extrusión en estado fundido caliente. En tales procesos, el agente activo (por lo general en forma granular o en polvo) generalmente se dispensa en una alimentación de polímero a través de un alimentador gravimétrico. El uso de un aditivo antiestático puede mejorar el flujo del agente activo desde el alimentador gravimétrico. Por lo tanto, este aditivo puede ayudar a proporcionar una mayor
25 uniformidad del agente activo (quinagolida) en el copolímero en bloque de poliuretano.

El agente antiestático puede ser sílice de combustión (por ejemplo, Aerosil). Una formulación granulada de quinagolida puede comprender entre

aproximadamente 0,5 y 5% en peso del agente antiestático. Por ejemplo, el agente antiestático puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,5% en peso de la formulación granulada. Cabe señalar que cualquier agente antiestático adecuado se puede utilizar y un número de agentes adecuados serán conocidos para un experto en este campo.

En vista de lo anterior, a modo de ejemplo adicional, las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de la presente invención pueden comprender formulaciones de quinagolida granulada que tienen las siguientes composiciones (las formulaciones quinagolida granuladas formados por, por ejemplo, por granulación en húmedo):

Componente	Cantidad por anillo vaginal		
Hidrocloruro de quinagolida	400 µg*	800 µg*	1200 µg*
Celulosa microcristalina	43.52mg	43.12mg	42.72mg
Etil celulosa	3.36mg	3.36mg	3.36mg
Sílice ahumana hidrofílica	0.72mg	0.72mg	0.72mg

*cantidades equivalentes de quinagolida son 366.2 µg, 732.5 µg y 1098.7 µg para las dosis de 400 µg, 800 µg y 1200 µg de hidrocloruro de quinagolida respectivamente.

Tabla 3: formulaciones de quinagolida granulada ejemplares

Para preparar las unidades de dispositivo de fármaco de acuerdo con esta invención, el componente de fármaco (quinagolida) y cualquier excipiente/agentes humectantes (por ejemplo, celulosa microcristalina, celulosa de etilo y 2-propanol) pueden ser sometidos a un proceso de formulación de fármaco granular. Por ejemplo, los componentes pueden ser mezclados para iniciar la formación de una masa de granulación en húmedo que puede ser tamizada. Los gránulos pueden

entonces ser secados y se mezcla con un agente antiestático (por ejemplo sílice de pirólisis hidrófila). Una vez más, la mezcla se puede tamizar.

La invención también proporciona un método para producir el copolímero de bloques de poliuretano. El copolímero en bloque de poliuretano puede fabricarse
5 mediante un proceso de extrusión reactiva o por medio de un proceso por lotes.

El método puede comprender la fusión y secado del poli (óxido de alquileno), el compuesto difuncional y opcionalmente el copolímero de bloques de poli (óxido de alquileno) antes de la reacción. Por ejemplo, estos componentes pueden ser secados a una temperatura de 85° C a 100° C en el vacío. Estos componentes se
10 secan generalmente por separado.

El método puede comprender mezclar, en cualquier orden adecuado, los componentes de partida (a), (b), (c) y (d). Por ejemplo, los componentes (a), (b) y (d) se pueden combinar entre sí antes de la adición de (c). Alternativamente, el método puede comprender componentes de mezcla (a), (c) y (d) antes de la adición
15 del compuesto difuncional (componente (b)).

La invención proporciona además un método para producir la unidad de dispositivo de fármaco polimérico. El método puede comprender la carga de la quinagolida en un copolímero en bloque de poliuretano. La quinagolida se puede cargar en el polímero a través de un proceso de composición de fusión en caliente.
20 Por ejemplo, el proceso de composición de fusión en caliente puede ser un proceso de extrusión de fusión en caliente. Antes de la etapa de carga, la quinagolida se puede formular en gránulos como se describe en el presente documento.

Como se ha dicho, las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención pueden tomar la forma de anillos para uso intravaginal. Los anillos pueden
25 estar formados por un proceso de extrusión donde se forman tramos cortos de polímero extruido en anillos con los extremos estando unidos por cualquier método adecuado incluyendo, por ejemplo encolado (usando, por ejemplo, un adhesivo de grado médico), soldadura, soldadura por láser y fijación. Alternativamente, las

unidades de dispositivo de fármaco de tipo anillo se pueden formar por un procedimiento que comprende moldeo por inyección.

Además de lo anterior, un segundo aspecto de esta invención proporciona una unidad de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención para uso en el
5 tratamiento y/o prevención de la endometriosis.

En un tercer aspecto, la invención puede proporcionar además el uso de una unidad de dispositivo de fármaco polimérico de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la endometriosis.

10 Por otra parte, en un cuarto aspecto, la invención proporciona un método para tratar y/o prevenir la endometriosis, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una unidad de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención. El método puede comprender la inserción de la unidad de dispositivo de fármaco polimérico en la vagina de un sujeto (por ejemplo un
15 paciente), dejando el dispositivo in situ durante un periodo predeterminado o prescrito de tiempo y después de esto separar dicha unidad. El sujeto puede ser administrado con una unidad más de dispositivo de fármaco.

Un sujeto en necesidad del mismo, o de hecho un sujeto que se administra una unidad de dispositivo de fármaco polimérico, composición o medicamento de la
20 presente invención puede ser cualquier sujeto que padece o que exhibe los síntomas de la endometriosis. Aquellos susceptibles o predispuestos a la endometriosis en desarrollo también se puede administrar un dispositivo o composición/medicamento de esta invención.

Cabe señalar que las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de esta
25 invención pueden ser auto-administrados. Es decir, las unidades de dispositivo de fármaco polimérico se pueden administrar por el sujeto a tratar. El sujeto que requiere o es prescrito con una unidad de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención puede, por ejemplo, eliminar el dispositivo de cualquier envase y

comprimir o deformar (a mano) la unidad de dispositivo de fármaco polimérico (que es forma de anillo) de manera que se puede insertar en la cavidad vaginal. Una vez liberado, la unidad de dispositivo de fármaco polimérico (puede recuperar su forma toroidal y) puede agarrarse y ajustarse al perfil/contornos internos de la cavidad vaginal. De esta manera, la unidad de dispositivo de fármaco polimérico puede permanecer in situ para el período de tiempo necesario y/o hasta que se retira (tal vez por el sujeto/usuario) y se reemplaza con otro.

Un sujeto que se administra una unidad de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención se puede administrar una unidad de dispositivo de fármaco polimérico por ciclo menstrual. Un experto apreciará que la duración del ciclo menstrual entre sujetos femeninos e incluso dentro de cualquier hembra dada, puede variar. Teniendo en cuenta esta variación, cualquier sujeto dado puede insertar o ser administrado por una unidad de dispositivo de fármaco polimérico una vez cada 21-35 días, el tiempo exacto dependiendo de la longitud del ciclo; un anillo puede estar presente in situ para la duración de todo o al menos parte de un ciclo menstrual completo. Como se ha dicho, una vez que un ciclo se ha completado (es decir, la menstruación ha completado).

Una unidad de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención puede ser administrado (es decir, insertado en la vagina) a principios de, o al comienzo de, la menstruación (o en algún otro momento en función del sujeto y/u otros factores tales como la duración del ciclo y/o la gravedad de la enfermedad a tratar). Por ejemplo, una unidad de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención puede administrarse en aproximadamente el día 1 hasta aproximadamente el día 7, por ejemplo días 2, 3, 4, 5 o 6 del ciclo menstrual. La unidad de dispositivo de fármaco polimérico puede ser dejada in situ durante el ciclo menstrual y puede ser retirada en cualquier momento durante el ciclo, opcionalmente para ser sustituida por otra unidad de dispositivo de fármaco. En uso, una unidad de dispositivo de fármaco no puede ser retirada hasta que el ciclo se ha completado o hasta poco después de

que el ciclo ha terminado. Una unidad de dispositivo de fármaco puede ser retirada y reemplazada con una nueva unidad de dispositivo de fármaco en aproximadamente el día 1 hasta aproximadamente el día 7 del segundo ciclo menstrual posterior. Este régimen de administración se puede repetir tan a menudo como sea necesario con las unidades de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención siendo insertadas y/o eliminadas tempranamente en la menstruación y/o en aproximadamente el día 1 hasta aproximadamente el día 7 de cualquier ciclo menstrual dado. También hay que señalar que una unidad de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención puede ser retirada o dejada in situ durante (o para) la relación sexual. Si el anillo se retira y se sustituye después de varias horas, no debería haber ningún efecto sobre la eficacia global de la unidad del dispositivo de fármaco.

En un quinto aspecto, la invención proporciona además un kit que comprende una o más unidades de dispositivo de fármaco polimérico como se describe en este documento y uno o más aplicadores. Por ejemplo, el kit puede contener una única (embalado opcionalmente envuelto) unidad de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención y un aplicador, por tanto, o una pluralidad de unidades de fármaco y un dispositivo y el correspondiente número de aplicadores. El kit puede contener suficientes unidades de dispositivo de fármaco (y el aplicador o aplicadores) para proporcionar un curso de tratamiento. Por ejemplo, el kit puede contener suficientes unidades de dispositivo fármaco para su uso durante 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más ciclos menstruales y/o para uso sobre/a través de un periodo de meses 1-12, 1-4, 1-6 , 1-8, 1-10, por ejemplo sobre o a través de 2-10, 3-8 meses o 4-6 meses. Las unidades de dispositivo de fármaco pueden ser envasadas y selladas. Por ejemplo las unidades de dispositivo de fármaco pueden ser envasadas y selladas en bolsas de papel de aluminio. Las unidades de dispositivo de fármaco polimérico y/o cualquier aplicador pueden envasarse individualmente. Las unidades de dispositivo de fármaco polimérico pueden no ser estériles.

El aplicador puede facilitar la inserción de la unidad de dispositivo de fármaco polimérico en un paciente. Por ejemplo, el aplicador puede facilitar la inserción de la unidad de dispositivo de fármaco polimérico (tal como un anillo vaginal) en una cavidad vaginal.

5 En el kit, la unidad de dispositivo de fármaco polimérico puede ser pre-cargado en o sobre el aplicador.

El kit puede estar contenido en un envase estéril.

Se apreciará que las características que se describen en detalle para el primer aspecto de la invención pueden ser igualmente aplicables a los aspectos
10 segundo, tercero, cuarto y quinto de la invención.

Descripción detallada

La presente invención se describirá ahora en detalle con referencia a las siguientes figuras que muestran:

Figura 1: Visión general de un proceso de fabricación ejemplar para una
15 unidad de dispositivo de fármaco polimérico de acuerdo con una modalidad de la invención.

Figura 2: Perfiles de disolución in vitro que muestran la liberación de quinagolida de diversos copolímeros en bloque de poliuretano cargados con fármaco (1,0% w / w, bloques 4x4mm) durante un período de 28 días.

20 Figura 3: Perfiles de disolución in vitro que muestran la liberación de quinagolida de polímeros cargados con fármaco RLST0183 y RLST0157.

Figura 4: Perfiles de disolución in vitro que muestran la liberación de quinagolida de polímeros cargados fármacos RLST0072 y RLST0154 (0,5% w / w, bloques de 4x4mm) durante un período de 28 días.

25 Figura 5: Perfiles de disolución in vitro que muestran la liberación de quinagolida de más copolímeros en bloque de poliuretano cargados con fármaco en comparación con RLST0072 y RLST0154 durante un período de 10 días.

Figura 6: Perfiles de disolución in vitro para lotes QH12019, QH12020 y QH12022 que muestran la liberación de quinagolida durante un periodo de 20 días.

Figura 7: Liberación de quinagolida en vivo a partir de lotes QH12020 y QH12022 durante un período de 28 días en un primer estudio en ovejas.

5 Figura 8: Liberación de quinagolida en vivo a partir de lotes QH13005 y QH13006 durante un período de 28 días en un segundo estudio en ovejas.

Figura 9: tasa media diaria de la liberación de hidrocloreto de quinagolida en vivo a partir de lotes QH12020, QH12022, QH13005 y QH13006, como se encuentran en el primer y segundo estudio de ovejas durante un período de 28 días.

10 Figura 10: Las concentraciones plasmáticas de quinagolida (Q) y metabolitos activos (M1 y M2) durante un período de 28 días durante el primer y segundo estudio de ovejas.

Figura 11: Perfiles de disolución de los lotes coextruidos QH13017-QH13024 que muestra la liberación de quinagolida en un período de 28 días

15 Figura 12: Perfil de liberación en vivo de anillos vaginales en ovejas. Las concentraciones plasmáticas de quinagolida (Q: 400 ug (panel A): 800ug (panel B): 1.100 ug (panel C)) y metabolitos activos (M1 y M2) durante un período de 35 días.

Figura 13: Metabolitos de quinagolida M1 y M2.

Figura 14: Evolución temporal de quinagolida en ovejas con administración de anillo vaginal. La concentración plasmática media de quinagolida en ovejas tratadas con un anillo vaginal de quinagolida por más de 28 días. Las velocidades de liberación fueron 5 µg / día (azul), 10 µg / día (rojo) y 15 µg / día (negro).

Figura 15: Datos humanos que muestran concentraciones de quinagolida medias con el anillo vaginal de liberación prolongada cargado con 400, 800 o 1.200 µg.

Figura 16: diagrama que muestra un ejemplo/posible tratamiento basado en una unidad de dispositivo de fármaco polimérico durante tres ciclos menstruales. En esta figura una primer unidad de dispositivo de fármaco polimérico de acuerdo con

la invención se inserta temprano en el ciclo 1 (que en este ejemplo dura 28 días) y se dejó in situ hasta temprano en el ciclo 2 cuando se elimina el primer dispositivo y se inserta una segunda unidad de dispositivo de fármaco polimérico según la invención. Esta segunda unidad de dispositivo de fármaco polimérico se retiene entonces in situ para el período restante de la duración de 28 días del segundo ciclo. Temprano en el ciclo 3 (que también tiene una duración de 28 días) la segunda unidad de dispositivo de fármaco polimérico es retirada y se inserta una tercera unidad de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención. Este proceso puede repetirse a través de o durante los ciclos posteriores. Cabe señalar que el ciclo en este ejemplo dura 28 días, sin embargo la duración del ciclo puede variar dependiendo del sujeto.

Descripción general del proceso de fabricación

Una visión general de un proceso de fabricación ejemplar para una unidad de dispositivo de fármaco polimérico de acuerdo con esta invención se muestra en la figura 1.

Las cinco etapas principales del proceso de fabricación se muestran en recuadros 100, 105, 110, 115 y 120.

La primera etapa implica la preparación de materias primas y el catalizador (cuadro 100).

El copolímero de bloques de poliuretano puede ser fabricado utilizando la extrusión reactiva, el procesamiento por lotes o cualquier otro método adecuado (cuadro 105).

Por separado, y, opcionalmente, en paralelo, el agente activo se puede preparar como una formulación granular (cuadro 110).

La siguiente etapa comprende cargar el polímero con el agente activo (cuadro 115).

El fármaco granular se incorpora o agrava con el polímero de manera uniforme.

La quinta etapa del procedimiento comprende la formación del producto anillo. Los anillos pueden estar formados por cualquier número de métodos adecuados que incluyen, por ejemplo, uniendo entre sí los extremos de tubos de polímero cilíndrico extruido utilizando un adhesivo de grado médico o soldadura, para la soldadura por ejemplo calor o soldadura por láser. Alternativamente, el anillo puede formarse mediante un proceso de moldeo por inyección.

El producto de anillo se empaqueta entonces para permitir el almacenamiento. Por ejemplo, el producto de anillo puede ser colocado en un envase que protege contra la humedad y/o la entrada de gas.

Cada una de las etapas del proceso de fabricación se describirá adicionalmente en los siguientes ejemplos.

Síntesis de polímeros

Preparación de materias primas para la fabricación del polímero

Las composiciones de partida del polímero (el poli (óxido de alquileno), el compuesto difuncional y (cuando está presente) el copolímero de bloques de poli (óxido de alquileno)) se secaron para eliminar el agua por calentamiento en el vacío.

El isocianato difuncional se agitó y se calentó en atmósfera de nitrógeno antes del uso.

Preparación del catalizador

El catalizador se puede preparar para su uso como una dispersión o solución o se usa de manera pura. Cualquiera de los catalizadores descritos en el presente documento puede ser utilizado.

Por ejemplo un catalizador de bismuto (Bicat) (por ejemplo, bismuto neodecanoato) (10 g) se disolvió en etanol. Se añadió 1,5-pentanodiol (100 g) a la solución y después se eliminó el etanol utilizando un evaporador rotatorio para proporcionar una dispersión de Bicat en 1, 5-pentanodiol (10% en peso).

Fabricación de polímero mediante un proceso de extrusión reactiva

Los reactivos (el poli (óxido de alquileo), el compuesto difuncional, el isocianato difuncional y (si está presente) el poli (copolímero de bloques de óxido de alquileo)) se dispensa en un extrusor usando un sistema de alimentación de líquido. El catalizador o la dispersión de catalizador se dispensaron
5 simultáneamente en el extrusor desde jeringas de volumen calibrado utilizando una bomba de jeringa.

El uso de métodos que serían conocidos por los expertos en la técnica, la velocidad de flujo de cada una de las corrientes de líquido individuales en la extrusora se fijó para asegurar que el polímero final contenga la proporción
10 adecuada de cada uno de los materiales de partida de la composición.

El copolímero en bloque de poliuretano se descargó del extrusor como una hebra. La hebra se transporta a través de un baño de agua y serpentines de enfriamiento en un granulador. Después de la granulación, los gránulos de polímero se almacenaron a temperatura ambiente hasta que sean requeridos. Los gránulos
15 se pueden formar en una unidad de dispositivo de fármaco polimérico de esta invención (por ejemplo, un anillo vaginal) por medio de un proceso de moldeo por inyección.

Fabricación de polímero mediante un proceso por lotes

Un reactor de lotes típico comprende un recipiente y un agitador que puede
20 estar encamisado con un sistema de calefacción/refrigeración. Una vez que se había alcanzado una temperatura inicial, el reactor se cargó con los reactivos y el catalizador. Alternativa o adicionalmente, se ajustó la temperatura después de que los reactivos habían sido alimentados en el recipiente de reactor. La temperatura de reacción y el torque se controlaron a lo largo de la duración de la polimerización. La
25 polimerización se consideró completa cuando el nivel de torque alcanza el equilibrio. El polímero se descargó del reactor y se granuló.

Preparación de formulación del fármaco granular

El clorhidrato de quinagolida se puede preparar como una formulación granular de fármaco usando, por ejemplo, un proceso de granulación en húmedo, como se describe a continuación.

El clorhidrato de quinagolida (QH) se mezcló directamente con celulosa microcristalina (por ejemplo Avicel PH101). En aquellos casos en que se requieren dosis más bajas de clorhidrato de quinagolida, el clorhidrato de quinagolida se añadió como una solución en isopropanol (IPA) a la celulosa microcristalina. Después se añadió una mezcla de etil celulosa en IPA a la mezcla de celulosa clorhidrato de quinagolida / microcristalina.

La mezcla húmeda se pasó a través de un tamiz de granulador para formar gránulos. Los gránulos se secaron en un horno.

Una vez secos, los gránulos se mezclaron con sílice de combustión hidrófila (por ejemplo, Aerosil 200 W) antes de ser reducidos aún más en tamaño utilizando un tamiz más fino de granulador.

El material final se tamiza entonces a mano.

Cada lote de gránulos fue probado para asegurar la uniformidad de contenido y para supervisar los niveles de agua residual y el IPA.

Ejemplo de fabricación del dispositivo de fármaco

Los dioles de cadena larga que forman la cadena principal del polímero, PPG-2000 y PPG-PEG2000 se pueden tapar en los extremos con DMDI y de cadena extendida usando 1,5-pentanodiol. La reacción puede ser catalizada usando neodecanoato de bismuto. Antes de llevar a cabo la reacción, el contenido de agua de los dioles puede ser reducido (por ejemplo secado) a menos del 1,0%. Los materiales de partida se pueden dispensar en un extrusor en el que se hacen reaccionar en un proceso de extrusión reactiva para formar un polímero (descrito anteriormente). El polímero puede entonces ser extruido, granulado y recolectado. En etapas posteriores, una formulación de fármaco granular y los gránulos de polímero se pueden cargar en los alimentadores separados. Estos alimentadores

pueden utilizarse para dispensar con precisión sus materiales en un extrusor donde hay una extrusión de fusión en caliente de gránulos y polímero. La hebra extruida se puede cortar a la longitud y se forma en unidades adecuadas de fármaco y un dispositivo (es decir, "anillos") usando, por ejemplo, adhesivo de calidad médica.

- 5 Hay una serie de controles de proceso en todas las etapas del proceso.

Cálculo de la composición en gránulos

Como se apreciará, las cantidades exactas de la sal de quinagolida y otros componentes utilizados durante la preparación de los gránulos dependerán de la dosis deseada en la unidad de dispositivo de fármaco polimérico final. Para obtener una dosis deseada de agente activo en la unidad de dispositivo de fármaco polimérico final, la persona experta tendría que tener en cuenta la tasa objetivo de rendimiento del proceso de extrusión en la etapa de carga del fármaco posterior, la concentración de agente activo en el gránulo y también el peso objetivo de la unidad de dispositivo de fármaco polimérico.

- 15 A modo de ejemplo solamente, se han adoptado los siguientes parámetros:

- Peso del anillo vaginal objetivo: 2,4 g
- Concentración objetiva del gránulo de quinagolida HCl en el polímero: 2%
- Tasa de rendimiento objetivo del alimentador de fármaco durante la

extrusión: 40 g / hora

- 20 - Tasa de rendimiento objetivo del alimentador de polímero durante la extrusión: 1,960 g / hora

- Tamaño del lote de gránulos de quinagolida HCl siendo preparado: 300 g
- Dosis objetivo de quinagolida HCl en el anillo vaginal: 400 mcg, 800 mcg y 1200 mcg.

- 25 La concentración de hidrocloreuro de quinagolida requerido para este tamaño de lote, peso del anillo y dosis objetivo puede ser calculada como se muestra en la Tabla 4 a continuación:

Dosis de QH en el anillo (mcg)	Peso del anillo (g)	%p/p de QH en el anillo	Concentración granular en el polímero (%)	%p/p de QH en el granulado	Tamaño del lote (g)	Cantidad de QH en el lote de granulado (g)
A	B	$C = \frac{A}{B \times 10000}$	D	$E = \frac{C \times 100}{D}$	F	$G = \frac{F \times E}{100}$
400	2.4	0.01667	2	0.8334	300	2.500
800	2.4	0.03333	2	1.6665	300	5.000
1200	2.4	0.05000	2	2.5000	300	7.500

Tabla 4: Cálculo de la concentración de hidrocloreuro de quinagolida para dosis objetiva de 400 mcg, 800 mcg y 1,200 mcg

Las concentraciones y cantidades de los otros excipientes presentes en los 5 lotes de gránulos ejemplares se muestran en las Tablas 5, 6 y 7.

Material	%p/p en granulos	Cantidad requerida (g)
Quinagolida HCl	0.8334	2.500
Avicel PH101	90.667	272.00
Etil celulosa	7.000	21.00
Aerosil 200VV	1.500	4.500
Sólidos totals	100.00	300.00
Alcohol isopropilico	53% de contenido de sólidos	159.00

Tabla 5: Dosis objetivo de 400 mcg de clorhidrato de quinagolida en el anillo vaginal

Material	%p/p en granulos	Cantidad requerida (g)
Quinagolida HCl	1.6665	5.000
Avicel PH101	89.833	269.50
Etil celulosa	7.000	21.00
Aerosil 200VV	1.500	4.500
Sólidos totals	100.00	300.00
Alcohol isopropilico	53% de contenido de sólidos	159.00

Tabla 6: Dosis objetivo de 800 mcg de clorhidrato de quinagolida en el anillo vaginal

Material	%p/p en granulos	Cantidad requerida (g)
Quinagolida HCl	2.500	7.500
Avicel PH101	89.000	267.00
Etil celulosa	7.000	21.00
Aerosil 200VV	1.500	4.500
Sólidos totals	100.00	300.00
Alcohol isopropilico	53% de contenido de sólidos	159.00

Tabla 7: Dosis objetivo de 1200mcg de clorhidrato de quinagolida en el anillo vaginal

Carga del agente activo en el polímero usando extrusión de fusión en caliente

Los gránulos que comprenden clorhidrato de quinagolida se combinaron con los gránulos de polímero pre-preparados usando un proceso de extrusión de fusión en caliente. La extrusión de masa fundida caliente es un método ampliamente utilizado de la carga de agentes activos en polímeros en la industria farmacéutica.

La formulación de fármaco granular y los gránulos de polímero se cargaron en alimentadores gravimétricos y se dispensan en la extrusora a una velocidad para

proporcionar la dosis deseada de agente activo en el producto de anillo final. Un conjunto apropiado de tornillos de capitalización, velocidad del tornillo y perfil de temperatura también fueron seleccionados. Como se apreciará, los parámetros exactos seleccionados pueden ser dependientes de la naturaleza de las composiciones de polímero, gránulos y dosis objetivo en el producto final. La selección apropiada de estos parámetros sería bien conocida dentro de las capacidades de la persona experta.

Después de la extrusión, la hebra de polímero cargado con fármaco se pasó por una unidad de corte y se corta a la longitud requerida. La longitud de la hebra determina la circunferencia del producto del anillo final. Por lo tanto la longitud requerida será dependiente de las dimensiones del producto del anillo final.

Las longitudes de hebra de corte se sellaron en bolsas de aluminio y se almacenaron en un congelador hasta el proceso posterior de formación del anillo.

Formación del anillo

Un cebador se dispensó en los extremos cilíndricos de la hebra de polímero a partir de un dispensador de aerosol a presión, antes de la aplicación de un adhesivo de calidad médica a un primer extremo de la hebra usando un dispensador de bomba peristáltica. A continuación, el primer extremo de la hebra se unió al segundo extremo de la hebra para formar el producto de anillo vaginal.

Como se apreciará, otros métodos de unión de los extremos de la hebra se pueden usar para formar el producto de anillo vaginal. Por ejemplo, los extremos pueden ser pegados (usando un adhesivo de grado médico) o soldados juntos mediante un proceso de soldadura por calor o láser.

Alternativamente, el anillo puede formarse mediante moldeo por inyección. En tales casos, la hebra de polímero extruido se puede granular, antes de ser transferida a un moldeador por inyección. En tales casos, el polímero se forma directamente en una forma de anillo.

Después de la formación, los productos de anillo se envasaron en una bolsa de lámina individual.

Composiciones del polímero

Los copolímeros de bloques de poliuretano se pueden obtener haciendo reaccionar conjuntamente componentes:

- (a) un poli (óxido de alquilenos);
- (b) un compuesto difuncional;
- (c) un isocianato difuncional; y
- (d) opcionalmente un copolímero de bloques que comprende poli bloques (óxido de alquilenos).

Las composiciones de polímero de partida identificadas en la Tabla 8 se han utilizado para preparar copolímeros de bloques de poliuretano, que se investigaron posteriormente para su uso en unidades de dispositivo de fármaco que comprende quinagolida.

Las cantidades relativas y la naturaleza de estos componentes se indican en la Tabla 8.

Lote de polímero	Composición inicial del polímero (% en peso)	Estequimetría (a):(b):(c):(d)
RLST0027	PPG2000 26.9%; decanediol 15.6%; DMDI 30.6%; PPG-PEG-PPG2000 26.9%	0.15: 1 : 1.3 :0.15
RLST0047	PPG2000 24.5%; decanediol 17.8%; DMDI 33.2%; PPG-PEG-PPG2000 24.5%	0.12: 1 : 1.24 :0.12

RLST0072	PPG2000 22.5%; decanediol 19.6%; DMDI 35.4%; PPG-PEG- PPG2000 22.5%	0.1: 1 : 1.2 :0.1
RLST0098	PPG2000 27.3%; decanediol 10.9%; DMDI 34.5%; PPG-PEG- PPG2000 27.3%	0.135: 1 : 1.3 :0.135
RLST0044	PPG2000 10.8%; decanediol 15.6%; DMDI 30.6%; PPG-PEG- PPG2000 43.0%	0.06: 1 : 1.3 :0.24
RLST1015	PPG2000 35.0%; decanediol 12.2%; DMDI 17.7%; PPG-PEG- PPG2000 35.0%	0.25: 1 : 1.5 :0.25
RLST0154	PPG2000 33.1%; decanediol 11.1%; DMDI 35.1%; PPG-PEG- PPG2000 20.7%	0.155: 1 : 1.252 :0.097
RLST0155	PPG2000 28.0%; decanediol 13.9%; DMDI 41.0%; PPG-PEG- PPG2000 17.1%	0.1048: 1 : 1.169 :0.0643
RLST0156	PPG2000 34.7%; decanediol 11.7%; DMDI	0.1549: 1 : 1.232 :0.0774

	36.3%; PPG-PEG-PPG2000 17.4%	
RLST0157	PPG2000 30.7%; decanediol 13.9%; DMDI 41.0%; PPG-PEG-PPG2000 14.4%	0.1151: 1 : 1.169 :0.0539
RLST1040	PPG2000 51.9%; decanediol 12.2%; HMDI 17.7%; PPG-PEG-PPG2000 18.2%	0.37: 1 : 1.5 :0.13
RLST1041	PPG2000 55.9%; decanediol 9.4%; HMDI 15.4%; PPG-PEG-PPG2000 19.4%	0.52: 1 : 1.7 :0.18
RLST0183	PPG2000 45.1%; pentanediol 13.9%; DMDI 41.0%;	0.169: 1 : 1.169
RLST0208	PPG2000 41.5%; pentanediol 10.9%; DMDI 34.5%; PPG-PEG-PPG2000 13.1%	0.199: 1 : 1.262 :0.0631
RLST0207	PPG2000 43.7%; pentanediol 10.2%; DMDI 33.1%; PPG-PEG-PPG2000 13.0%	0.2237: 1 : 1.290 :0.0667
RLST0209	PPG2000 47.0%; pentanediol 9.2%; DMDI	0.2667: 1 : 1.340 :0.0730

	31.0%; PPG-PEG- PPG2000 12.9%	
RLST0210	PPG2000 37.0%; pentanediol 12.3%; DMDI 37.7%; PPG-PEG- PPG2000 13.0%	0.156: 1 : 1.211 :0.056
RLST0211	PPG2000 35.0%; pentanediol 13.0%; DMDI 39.0%; PPG-PEG- PPG2000 13.0%	0.1404: 1 : 1.193 :0.0523
RLST0212	PPG2000 36.0%; pentanediol 12.7%; DMDI 38.3%; PPG-PEG- PPG2000 13.0%	0.148: 1 : 1.201 :0.054
RLST0213	PPG2000 38.0%; pentanediol 12.0%; DMDI 37.0%; PPG-PEG- PPG2000 13.0%	0.1646: 1 : 1.221 :0.0564

Tabla 8: composiciones de polímeros ejemplares de partida utilizadas para preparar copolímeros de bloques de poliuretano para uso como unidades de dispositivo de fármaco que comprenden quinagolida.

5 Los copolímeros de bloque usados en las composiciones ejemplo fueron:
PPG-PEG-PPG2000 comprende aproximadamente 50% en peso de PEG.
Por ejemplo, un bloque de copolímero que tiene una relación en peso en porcentaje de aproximadamente 25:50:25 de sus bloques constituyentes.

PEG-PPG-PEG2000 compone aproximadamente el 10% en peso de PEG. Por ejemplo, un bloque de copolímero que tiene una relación en peso en porcentaje de aproximadamente 5: 90: 5 de sus bloques constituyentes.

Evaluación de copolímeros de bloques de poliuretano

5 Prueba de disolución

Una forma de dosificación cuando se coloca en un recipiente que contiene medios líquidos libera el fármaco de una manera definida dictada por la formulación. Este proceso, conocido como disolución, se puede utilizar como un marcador in vitro del mecanismo de liberación en el cuerpo. El muestreo se lleva a cabo a intervalos
10 regulares y la cantidad de fármaco en las muestras se analizó por espectrofotómetro o HPLC. Los datos normalmente se representan como la liberación del contenido etiquetado contra el tiempo.

Prueba de tensión

Las películas para cada polímero se prepararon usando un molde de 2 mm
15 en una prensa caliente por encargo. La temperatura ajustada en la prensa caliente variaba dependiendo de la composición de polímero para asegurar una fusión lineal y se obtuvo una película adecuada. Las películas de polímero de 2 mm se retiraron de sus moldes y fueron perforadas con una prensa de corte operada a mano Ray-Ran para hacer una forma de hueso de perro de dimensión de Tipo 2 como se indica
20 en la norma ISO (Organización Internacional de Normalización) 37: 2005 (E) o una muestra de longitud cilíndrica.

Un probador mecánico Instron 3343 fue usado y las muestras se ensayaron a la destrucción a una velocidad de 200 mm/min y las curvas de esfuerzo-deformación fueron grabadas. La capacidad de la celda de carga utilizada para esta
25 prueba fue de 1000 N.

El ensayo de tracción también se llevó a cabo en los anillos formados en estado seco, hidratado, en blanco y cargado de fármaco.

Análisis mecánico dinámico (DMA)

Un analizador mecánico dinámico se utiliza para el almacenamiento del registro y el módulo de pérdida (G' y G'' respectivamente) y la tangente de pérdida (G'/G'') como una función de la temperatura. Las muestras se enfriaron por debajo de la temperatura de transición vítrea antes de ser calentadas a una velocidad de 2°C / min. Las muestras (1 mm) se prepararon de acuerdo con el método descrito anteriormente bajo el "ensayo de tracción").

Cromatografía de exclusión molecular (GPC)

El análisis del peso molecular (M_w , M_n y el índice de polidispersidad (PDI)) de los polímeros se llevó a cabo por cromatografía de exclusión molecular (GPC).

Cada muestra se disolvió en tetrahidrofurano (THF). El eluyente del sistema se convirtió en THF al menos 24 horas antes a las muestras ejecutadas. El equipo se calibró usando poliestirenos estándares estrechos y amplios y configurado con una columna de 300 x 7.5 mm, 5 μ m, 2 x PLgel MIXED-C (incluyendo una columna de seguridad) antes de usarse. Las muestras se corrieron a una velocidad de flujo de 1 ml min⁻¹.

Liberación de quinagolida

Para proporcionar un análisis inicial de la idoneidad de los copolímeros de bloques de poliuretano para la entrega de quinagolida, diversos polímeros se cargaron con quinagolida y sus perfiles de liberación fueron evaluados.

Los copolímeros de bloques de poliuretano cargados con fármaco a modo de ejemplo se prepararon mediante la composición de quinagolida y el copolímero en bloque de poliuretano en peletz en un mezclador por lotes. Los polímeros resultantes cargados con 1,0% p/p de fármaco se procesaron en bloques de muestras (4x4 mm) y la prueba de disolución se llevó a cabo.

Los resultados se muestran en la Tabla 9 y la figura 2.

	Lote de polímero	Fármaco liberado en las primeras 24h (%)	Fármaco liberado entre 7 y 14 días (%)	Cociente de liberación de 24h / liberación de 7-14 días
QH12001	RLST0027	28.2	11.6	2.4
QH12002	RLST0047	20.4	15.2	1.3
QH12003	RLST0072	8.6	9.9	0.9
QH12004	RLST1015	50.0	5.7	8.8
QH12005	RLST0098	41.8	8.9	4.7
QH12006	RLST0044	13.6	20.7	0.7

Tabla 9: Liberación de quinagolida de diversas composiciones poliméricas cargadas con fármaco (1,0% p/p, bloques de 4x4mm) durante un período de 28 días.

El cociente (de liberación de 24 h/ liberación de 7-14 días) proporciona una medición de la "liberación de ráfaga" de un agente activo con respecto a una liberación de estado estacionario. En la Tabla 9, el cociente se ha calculado por la división del porcentaje de fármaco liberado en el período inicial de 24 horas por el porcentaje de fármaco liberado entre 7 y 14 días (que representa el estado estacionario para un producto de 1 mes)

Los polímeros RLST0072 y RLST0044 dieron valores de cocientes más bajos indicando que tales polímeros serían adecuados para un perfil de liberación con una liberación mínima de ráfaga. Los otros polímeros, RLST0027, RLST0047, RLST1015 y RLST0098, dieron valores de cocientes más altos y por lo tanto serían útiles cuando se requiere una velocidad inicial más alta de la entrega de quinagolida.

La liberación de quinagolida a partir de polímeros RLST0183 y RLST0157 también se muestra en la figura 3.

Como consecuencia, el lote del polímero RLST0154 fue desarrollado y su perfil de liberación se comparó con la de RLST0072. Ambos polímeros se mezclaron con quinagolida en un mezclador por lotes para producir 0.5% p/p de polímeros cargados con fármaco y procesados en bloques y disolución probados (como se muestra en la Tabla 10 y la figura 4).

	Lote de polímero	Fármaco liberado en las primeras 24h (%)	Fármaco liberado entre 7 y 14 días (%)	Cociente de liberación de 24h / liberación de 7-14 días
QH12012	RLST0072	18.6	5.4	3.5
QH12013	RLST0154	22.5	10.8	2.1

Tabla 10: Liberación de quinagolida a partir de dos polímeros cargados con fármaco (0,5% p/p, bloques de 4x4 mm) durante un período de 28 días.

Los resultados demostraron que el polímero RLST0154 proporciona una liberación de ráfaga ligeramente reducida comparada (menor valor del cociente) y el perfil de liberación similar cuando se compara con el polímero RLST0072.

La dosis del agente activo en el polímero también tiene un efecto sobre la liberación ráfaga relativa en comparación con la liberación de estado estacionario del agente a partir del polímero. Esto se ejemplifica en los diferentes valores del cociente observados para el polímero RLST0072 cuando está cargado con 1,0% p/p y 0,5% p/p de quinagolida (0,9 y 3,5 respectivamente).

Para desarrollar un polímero que proporciona una velocidad de liberación más lenta que RLST0154 y RLST0072, un número de polímeros se fabricaron mediante la modulación de las composiciones de polímero de partida utilizadas para preparar el polímero RLST0154. El rendimiento relativo de estos nuevos lotes de

polímero contra RLST0072 y RLST0154 se evaluó y los resultados se presentan en la Tabla 11 y la figura 15.

	Lote de polímero	Forma de la dosis y detalles de carga	Fármaco liberado en las primeras 24h (%)	Fármaco liberado entre 7 y 14 días (%)	Cociente de liberación de 24h / liberación de 7-14 días
QH12013	RLST0154	Bloques de mezcla derretida 0.05% p/p 48µg/unidad	22.5	48.2	0.47
QH12024	RLST0156	Bloques de mezcla derretida 0.05% p/p 51µg/unidad	13.3	32.6	0.41
QH12025	RLST0155 ¹	Bloques de mezcla derretida 0.05% p/p 60µg/unidad	12.9	29.5	0.44
QH13003	RLST0157 ²	Bloques de mezcla derretida	5.8	15.6	0.37

		0.05% p/p			
		1824µg/unidad			

^{1,2}Fabricado por un proceso de extrusión reactiva. La disolución se detuvo después de 7 días por QU12023, 024 y 025. Por lo tanto la última columna muestra el cociente de la liberación de 24 horas sobre la liberación de 7 días.

Tabla 11: Liberación de quinagolida de otros polímeros cargados con fármaco en comparación con RLST0072 y RLST0154, incluyendo la forma de dosificación y los detalles de carga.

Ensayo de estudio de ovejas

Los lotes de polímero se cargaron con quinagolida y fueron fabricados en anillos para un estudio de ovejas.

La Tabla 12 proporciona detalles de los copolímeros de bloques de poliuretano fabricado y la Tabla 13 proporciona los detalles de las propiedades mecánicas. Cabe señalar que la extrusión de fusión en caliente se utilizó en el compuesto del fármaco con el polímero y por lo tanto la quinagolida se mezcló en seco con Avicel para permitir que el alimentador de polvo dispensara el fármaco en el extrusor para satisfacer las dosis bajas objetivo con buena uniformidad del contenido. El material extruido de fusión en caliente fue fabricado en anillos utilizando el proceso de sellado por calor.

	Lote de polímero	Dimensiones del anillo y detalles de carga	Fármaco liberado en las primeras 24h (%)	Fármaco liberado entre 7 y 14 días (%)	Cociente de liberación de 24h / liberación de 7-14 días

QH12019	RLST0044	Unidades de anillo de 4mm 0.05% p/p 1840µg/unidad	10.1	10.3	1.0
QH12020	RLST0156	Unidades de anillo de 4mm 0.05% p/p 2223µg/unidad	6.9	7.3	0.9
QH12022	RLST0155 ¹	Unidades de anillo de 4mm 0.05% p/p 3430µg/unidad	6.7	7.6	0.9

Tabla 12: lotes de polímero usado para el primer estudio de oveja.

Número de lote	Detalles de la formulación (Mezcla en seco)	Propiedades mecánicas			
		Módulo de elasticidad (MPa)	Carga en la rupture (N)	Esfuerzo a tensión en la mámixa carga (MPa)	Esfuerzo de tensión a 500% (%)
RLST0072	N/A	10.91	334.35	17.90	786.17
QH12020	Quinagolida HCl 3.5% p/p Avicel PH101 96.5 p/p	10.23	272.64	13.67	707.45

QH12022	Quinagolida	12.72	293.84	13.86	760.43
	HCl 3.5%				
	p/p Avicel				
	PH101 96.5				
	p/p				

Tabla 13: detalles de la formulación de mezcla en seco y propiedades mecánicas de formulaciones utilizadas en el primer estudio de oveja.

Los perfiles de disolución para QH12019, QH12020 y QH12022 se muestran en la figura 6.

Los anillos intravaginales se colocaron en las ovejas y la cantidad de quinagolida liberada in vivo se monitorizó durante un período de 28 días. Los resultados de este primer estudio de ovejas se muestran en la Tabla 14 a continuación y se ilustran en la figura 7.

Número de lote	Dosis (mcg)	Quinagolida liberada (mcg)	Liberación diaria media por 28 días (mcg)
QH12020	2000	1065.5	38.1
QH12022	3100	1461.6	52.2

Tabla 14: Liberación de quinagolida in vivo durante un período de 28 días en el primer estudio de oveja.

Para los fines de comparación, también se muestra la liberación in vitro de quinagolida de QH12020 y QH12022 en la figura 7.

Un segundo estudio en ovejas se realizó utilizando lotes de polímero basados en RLST0157. Este polímero se ha demostrado que tienen un perfil de liberación más lento que RLST0072. Las Tablas 15 y 16 siguientes muestran los detalles de la formulación y datos mecánicos para los polímeros ensayados.

	Lote de polímero	Dimensiones del anillo y detalles de carga	Fármaco liberado en las primeras 24h (%)	Fármaco liberado entre 7 y 14 días (%)	Cociente de liberación de 24h / liberación de 7-14 días
QH13005	RLST0157	Unidades de anillo de 6mm 0.03% p/p 1500µg/unidad	5.8	5.2	1.1
QH13006	RLST0157	Unidades de anillo de 5mm 0.03% p/p 1200µg/unidad	6.4	5.9	1.1

Tabla 15: Lotes de polímero utilizado para el segundo estudio de oveja.

Número de lote	Detalles de la formulación (Mezcla en seco)	Propiedades mecánicas			
		Módulo de elasticidad (MPa)	Carga en la rupture (N)	Esfuerzo a tensión en la mámixa carga (MPa)	Esfuerzo de tensión a 500% (%)
RLST0157	N/A	32.32	337.41	16.51	1115.92
QH13005	Quinagolida HCl 2.4%	32.94	411.44	14.69	1143.55

	p/p Avicel PH101 97.6% p/p				
QH13006	Quinagolida HCl 2.4% p/p Avicel PH101 97.6% p/p	34.37	306.08	15.10	1065.77

Tabla 16: detalles de la formulación de mezcla en seco y propiedades mecánicas de las formulaciones utilizadas en el segundo estudio de oveja.

Los anillos intravaginales se colocaron en las ovejas y la cantidad de quinagolida liberado in vivo se monitorizó durante un período de 28 días. Los resultados de este estudio de ovejas se muestran en la Tabla 17 a continuación y se ilustran en la figura 8.

Número de lote	Dosis (mcg)	Quinagolida liberada (mcg)	Liberación diaria media por 28 días (mcg)
QH13005	1500	580.8	20.7
QH13006	1100	464.9	16.6

Tabla 17: Liberación de quinagolida in vivo durante un período de 28 días en el segundo estudio de oveja.

Para efectos de comparación, la liberación in vitro de quinagolida de QH13005 y QH13006 también se muestra en la figura 8.

La tasa media diaria de la liberación de hidrocloreuro de quinagolida de los lotes QH12020, QH12022, QH13005 y QH13006, como se encuentra en el primer y

segundo estudio de ovejas, se ilustra adicionalmente en la figura 9 (ver las Tablas 14 y 17 para la dosis de quinagolida).

Durante el primer y segundo ensayo de ovejas, la concentración plasmática de quinagolida (Q) se monitorizó durante el período de 28 días. Las concentraciones en plasma de los metabolitos activos (M1 y M2: véase la figura 13) también fueron monitoreados en las ovejas. Los resultados se ilustran en la figura 10 (véanse las Tablas 14 y 17 para la dosis de quinagolida).

Se encontró que el uso de anillos intravaginales hecha de lotes QH 12022, QH12020 y QH13006 proporciona niveles sustancialmente constantes de quinagolida en el plasma durante el período de 28 días. Además, la concentración quinagolida en el plasma no excede de 50 pg / ml en cualquier punto durante el estudio. Los niveles de los metabolitos activos M1 y M2 estaban presentes en el plasma a aproximadamente 10 veces las concentraciones molares más bajas que la quinagolida.

Un estudio adicional se llevó a cabo en las ovejas para determinar la liberación in vivo durante el periodo de 35 días para los anillos de polímero con una carga quinagolida dirigida a entregar 5, 10 y 15 µg / día. La Tabla 18 a continuación muestra que las velocidades de liberación reales obtenidas eran casi idénticos a la objetivo y que la liberación inicial en el día uno se ha reducido.

Dosis (µg)	Tasa de liberación objetivo (µg/día)	Liberación día 1 (µg)	Liberación promedio desde el día 2 al día 28 (µg/día)	Liberación promedio desde el día 2 al día 28 (µg/día)
400 (QH13067)	5	15	4.1	5.4

800 (QH16068)	10	29	10.9	10.4
1100 (QH13069)	15	35	14.8	13.9

Tabla 18: Perfil de liberación in vivo de anillos vaginales en ovejas.

A modo de comparación con los datos mostrados en la Tabla 18, la Tabla 19 (abajo) muestra el perfil de liberación in vivo de anillos vaginales en el estudio clínico 000155 (Un estudio controlado con placebo, doble ciego, paralelo, aleatorizado. En este estudio, tres concentraciones de dosis de 400, 800 y 1200 µg de quinagolida con velocidades de liberación esperadas de 5, 10 y 15 µg / día y el anillo vaginal placebo administrado por las siguientes duraciones: 7 días: 12 sujetos (activos) 14 días: 12 sujetos (activos) 28 días: 32 sujetos (24 activos + 8 placebos) 35 días: 12 sujetos (activos); 68 mujeres saludables, 18-40 años de edad con un IMC de 18-30 kg / m2, con un ciclo menstrual regular)

Carga de dosis (µg)	Liberación objetivo (µg/día)	Liberación promedio de 7 días (µg/día)	Liberación promedio de 28 días (µg/día)	Liberación promedio de 35 días (µg/día)
400	5	10.4	8.8	9.4
800	10	24.1	12.6	16.8
1200	15	43.4	29.7	21.3

Tabla 19

Unidades de dispositivo de fármaco de tipo de depósito

Los anillos vaginales de quinagolida de tipo de depósito fueron fabricados usando una mezcla de excipientes de quinagolida HCl con Avicel en una concentración de fármaco de 3,5% compuesto con RLST072 como un núcleo y co-

extruido con RLST072 o RLST0047 o RLST0046 como una funda o tapa (que no contenía quinagolida HCl) que rodea el núcleo para formar tubos coextruidos que fueron cortados a la longitud y se forman en anillos.

Los datos de disolución para los anillos de tipo de depósito se muestran en la figura 11 y la Tabla 20 a continuación.

	Composición del lote de polímeros	Dimensiones del anillo y detalles de carga	Liberación de fármaco en las primeras 24h (%)	Liberación del fármaco entre 7 y 14 días (%)	Coeficiente de liberación de 24h/ liberación de 7-14 días
QH13017	RLST0072 base/ RLST0072/tapa	Anillo de 3.5 mm 0.1% p/p 2817 µg/unidad	1.9	11.4	0.35
QH13018	RLST0072 base/ RLST0072/tapa	Anillo de 3.5 mm 0.1% p/p 2616 µg/unidad	2.5	8.6	0.20
QH13019	RLST0072 base/ RLST0072/tapa	Anillo de 3.5 mm 0.1% p/p 2641 µg/unidad	2.6	7.5	0.22
QH13020	RLST0072 base/ RLST0072/tapa	Anillo de 3.5 mm 0.1% p/p 2269	1.2	6.9	0.16

		µg/unidad			
QH13021	RLST0072 base/ RLST0072/tapa	Anillo de 3.5 mm 0.1% p/p 3822 µg/unidad	0.2	3.8	0.09
QH13022	RLST0072 base/ RLST0072/tapa	Anillo de 3.5 mm 0.1% p/p 3664 µg/unidad	0.7	6.1	0.13
QH13023	RLST0072 base/ RLST0072/tapa	Anillo de 3.5 mm 0.1% p/p 3115 µg/unidad	1.2	7.3	0.14
QH13024	RLST0072 base/ RLST0072/tapa	Anillo de 3.5 mm 0.1% p/p 4546 µg/unidad	5.6	8.2	0.31

Tabla 20: Composición y detalles de liberación de los anillos de tipo depósito.

Se observó que estos anillos vaginales de tipo de depósito fueron capaces de proporcionar sustancialmente cero orden de liberación con poca o ninguna liberación de ráfaga y baja liberación de estado estacionario. El cociente de la liberación %24 horas, dividido por el % de liberación de fármaco entre 7 y 14 días para los anillos de tipo depósito fue extremadamente baja (0,09 a 0,35).

Media (SD)	C _{MAX} (pg/mL)	T _{MAX} (día)^	AUC Día 0-28 (Hpg/mL)	T _{1/2} (h)
400 µg	3.4 (1.8)	2	738 (236)	14 (5)

800 µg	5.3 (2.4)	2	1497 (379)	
1200 µg	10.9 (4.5)	1.5	3297 (1040)	

^mediana

Nota: Los números fuera del paréntesis representan el valor medio; números dentro de los paréntesis representan la desviación estándar.

Tabla 21: Resumen de las variables PK para la quinagolida administrada por un anillo intravaginal en el estudio clínico 000155.

Después de la administración intravaginal la concentración plasmática de quinagolida se incrementó hasta alcanzar un máximo en aproximadamente 37-39 horas con un descenso lento posterior hasta que se eliminó el anillo (véase la figura 15). El tiempo medio para alcanzar una concentración máxima en suero fue similar entre los tres grupos de dosis, pero con sustancial variación inter individual. El C_{max} aumentó al aumentar la dosis, mientras que las estimaciones de vida media terminal de medias fueron adecuadamente las mismas en todas las tres dosis (Tabla 21: arriba).

Modulación de las propiedades mecánicas

Además el trabajo de desarrollo se centró en la modulación redonda de las propiedades mecánicas del polímero. Se ha encontrado que RLST0157 (que tiene un módulo de Young de aproximadamente 52 MPa) dio un dispositivo de fármaco polimérico de anillo relativamente rígido. Hubo interés en desarrollar nuevas composiciones con rigidez disminuida que podrían resultar más cómodas para un usuario final.

La Tabla 22 a continuación proporciona los detalles de los polímeros adicionales que fueron fabricados.

Lote de polímero	Composición inicial del polímero (% en peso)	Contenido del segment duro (% en peso) ¹
------------------	--	---

RLST0157	DMDI 41.0% - pentanediol 13.9% - PPG2000 30.7% - PPG- PEG-PPG2000 14.4%	55
RLST0208	DMDI 34.5% - pentanediol 10.9% - PPG2000 41.5% - PPG- PEG-PPG2000 13.1%	45
RLST0210	DMDI 37.7% - pentanediol 12.3% - PPG2000 37.0% - PPG- PEG-PPG2000 13.0%	50
RLST0211	DMDI 39.0% - pentanediol 13.0% - PPG2000 35.0% - PPG- PEG-PPG2000 13.0%	52
RLST0212	DMDI 38.3% - pentanediol 12.7% - PPG2000 36.0% - PPG- PEG-PPG2000 13.3%	51
RLST0213	DMDI 37.0% - pentanediol 12.0% - PPG2000 38.0% - PPG- PEG-PPG2000 13.0%	49

¹Contenido de segmento duro es el % combinado en peso de diol y componentes de diisocianato.

Tabla 22: polímeros fabricados durante la investigación de las propiedades mecánicas

Las propiedades mecánicas de estos polímeros se ensayaron y los resultados se compararon a RLST0157 como se muestra en la Tabla 23 a continuación.

Elastómero	Segmento duro (%)	Módulo elástico (MPa)	Esfuerzo a tensión a 500% (MPa)	Esfuerzo a tensión al máximo (%)
RLST0157	57	52	N/A	844
RLST0211	52	25.6	9.3	1267
RLST0213	51	10.8	5.7	1523
RLST0210	50	13.6	6.0	1831
RLST0208	46	7.8	4.7	1880

5 Tabla 23: Propiedades mecánicas de los diversos polímeros.

Como puede verse a partir de la tabla anterior, todos los polímeros ensayados exhibieron valores de módulo elástico inferiores que RLST0157. Basándose en los datos mecánicos, el RLST0210 fue seleccionado para una mayor investigación como un polímero líder para la fabricación del ensayo clínico.

10 **Análisis mecánico dinámico**

El análisis mecánico térmico dinámico de las muestras se realizó en modo de tensión (Tabla 24).

Lote de polímero	Contenido del segmento duro (%)	Tg (°C)	Tm1(°C)
RLST0208	46	-41	21
RLST0213	49	-43	28
RLST0210	50	-43	26
RLST0212	51	-41	32

RLST0211	52	-42	33
RLST0157	57	-40	40

Tabla 24. Transiciones térmicas de polímeros ejemplares como se determina por DMA

Una transición vítrea (T_g) y fundiciones bajas (T_{m1} , T_{m2}) se observaron en todos los polímeros de ejemplo. Los polímeros todos demuestran una T_g en torno a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ que corresponde al segmento blando amorfo. Se observó un aumento gradual en T_{m1} medida que se incrementó la cantidad de segmento duro.

Se observó que el pico de fusión fue particularmente amplio para el polímero RLST0208 (46% de segmento duro). Los copolímeros de bloques de poliuretano rara vez hacen fase totalmente separada, sino más bien se someten a la desmezcla líquido-líquido. Este fenómeno puede hacer que sea difícil asignar claramente picos de fusión en vez de atribuirlos a segmentos cristalinos de dioles telequélcos y de carbamato que contienen segmentos (segmento duro).

Análisis de cromatografía de exclusión molecular (GPC)

El análisis del peso molecular de los polímeros de ejemplo se llevó a cabo mediante GPC (véase la Tabla 25).

ejemplo	Mw (Da)	Mn (Da)	PDI
RLST0208-003 REX A	57000	35400	1.60
RLST0208-003 REX B	57400	35600	1.61
Media	57232	35537	1.61
ejemplo	Mw (Da)	Mn (Da)	PDI
RLST0210-001 REX A	78200	48900	1.60
RLST0210-001 REX B	77900	48100	1.62
Media	78000	48000	1.61

ejemplo	Mw (Da)	Mn (Da)	PDI
RLST211-001 A	60500	41000	1.45
RLST211-001 B	62000	41900	1.48
Media	61300	41800	1.47
ejemplo	Mw (Da)	Mn (Da)	PDI
RLST212-001 A	N/A	N/A	N/A
RLST212-001 B	N/A	N/A	N/A
ejemplo	Mw (Da)	Mn (Da)	PDI
RLST0213-001 REX A	67300	42600	1.58
RLST0213-001 REX B	66500	42200	1.60
Media	66900	42400	1.58

Tabla 25: Los pesos moleculares determinados por GPC

No hubo diferencias significativas en el índice de polidispersidad (PDI) de los polímeros de ejemplo y la variación observada estaba dentro del margen de error
5 esperado de 20%. La GPC del elastómero RLST0212-001 no se ha ejecutado debido a la cantidad insuficiente de muestra.

Formulaciones de granulación en húmedo

Para mejorar la uniformidad de contenido de la quinagolida en el polímero lineal y para facilitar aún más el control sobre la liberación de ráfaga inicial, se
10 desarrolló una formulación de granulación en húmedo (utilizando RLST0210 como el polímero base). La formulación usó excipientes que se unen con el fármaco e impiden su liberación. Inicialmente diferentes aglutinantes tales como Zeína, PVP K10 y etil celulosa se ensayaron para determinar su idoneidad. Debido a su naturaleza soluble en agua, zeína y PVP K10 se descartaron. Sin embargo se

encontró una formulación granulada húmeda a base de etil celulosa para ser eficaz en la reducción de la liberación por ráfaga. Diferentes concentraciones de etil celulosa se pusieron a prueba y un nivel optimizado de 7% p/p fue seleccionado para futuros lotes.

Aunque la granulación húmeda mejoró significativamente la uniformidad del contenido, se encontró que debido a las cargas electrostáticas en el polvo, el flujo de polvo a partir de estas formulaciones fue errático. Con el fin de corregir este problema, sílice ahumada (nombre comercial Aerosil®) fue incorporada en el 1,5% p/p. Esto mejoró la capacidad de flujo, así como la uniformidad del contenido del producto final.

Los detalles de la formulación y datos mecánicos para todos los lotes de desarrollados RLST0210 ensayados se muestran en la Tabla 26 a continuación y sus propiedades de liberación se pueden encontrar en la Tabla 27. Se encontró que una combinación del polímero y la formulación de granulación en húmedo de quinagolida reduce significativamente el cociente del % de liberación en 24 horas, dividido por el porcentaje de liberación de fármaco entre 7 y 14 días para estas formulaciones (0,24 -0,33).

Número de lote	Detalle de formulación (composición de granulación en humedo)	Propiedades mecánicas			
		Módulo elástico (MPa)	Carga en la ruptura (N)	Esfuerzo a tensión en la máxima carga (MPa)	Esfuerzo a tensión a 500% (%)
QH13058	*Quinagolida HCl 0.05% p/p, etil	29.77	148.68	14.59	7.46

	celulosa (EC) 7% p/p, Avicel 92.95% p/p				
QH13059	*Quinagolida HCl 0.12% p/p, etil celulosa (EC) 7% p/p, Avicel 92.88% p/p	27.33	171.54	15.02	7.32
QH13060	*Quinagolida HCl 0.5% p/p, etil celulosa (EC) 7% p/p, Avicel 92.50% p/p	31.06	153.56	13.33	6.96
QH13061	*Quinagolida HCl 0.66% p/p, etil celulosa (EC) 7% p/p, Avicel 92.34% p/p	28.31	182.53	15.67	7.68
QH13062	*Quinagolida HCl 6.0%	27.54	170.43	15.03	7.71

	p/p, etil celulosa (EC) 7% p/p, Avicel 87% p/p				
QH13063	*Quinagolida HCl 6.0% p/p, etil celulosa (EC) 7% p/p, Avicel 87% p/p	25.01	164.54	14.78	7.54
QH13067R	*Quinagolida HCl 1.65% p/p, etil celulosa (EC) 7% p/p, Avicel 91.35% p/p	27.00	168.70	16.72	8.26
QH13068R	*Quinagolida HCl 3.3% p/p, etil celulosa (EC) 7% p/p, Avicel 89.70% p/p	23.10	192.18	14.82	7.29

QH13069R	*Quinagolida HCl 6.6% p/p, etil celulosa (EC) 7% p/p, Avicel 86.40% p/p	27.90	202.31	14.84	7.29
QH14021R	*Quinagolida HCl 0.9% p/p, etil celulosa (EC) 7% p/p, Aerosil 1.5% p/p, Avicel 89.70% p/p	24.01	193.21	14.72	6.08
QH14022R	*Quinagolida HCl 1.8% p/p, etil celulosa (EC) 7% p/p, Aerosil 1.5% p/p, Avicel 89.70% p/p	25.03	209.41	15.74	5.97
QH14023R	*Quinagolida HCl 2.7% p/p, etil celulosa	23.34	183.09	13.98	6.27

	(EC) 7% p/p, Aerosil 1.5% p/p, Avicel 88.80% p/p				
QH14024R	*Quinagolida HCl 0.833% p/p, etil celulosa (EC) 7% p/p, Aerosil 1.5% p/p, Avicel 90.667% p/p	24.92	179.37	15.65	5.93
QH14025R	*Quinagolida HCl 1.667% p/p, etil celulosa (EC) 7% p/p, Aerosil 1.5% p/p, Avicel 89.833% p/p	24.46	180.78	15.80	6.18
QH14028R	*Quinagolida HCl 2.5% p/p, etil celulosa (EC) 7% p/p, Aerosil 1.5%	24.65	237.28	17.95	5.97

	p/p, Avicel				
	89.00% p/p				

* En todos los lotes el IPA se usa como un disolvente de granulación que se evaporó durante el proceso de fabricación.

Tabla 26: Detalles de formulación y datos mecánicos para los lotes de desarrollo RLST0210.

	Formulación y detalles de carga	Liberación de fármaco en las primeras 24 h (%)	Liberación de fármaco entre 7 y 14 días (%)	Coefficiente de liberación de 24h / liberación de 7-14 días
QH13058	Unidades de anillo de 4mm 0.02 % p/p, 137 µg/unidad	15.9	*	*
QH13059	Unidades de anillo de 4mm 0.10 % p/p, 1008 µg/unidad	3.6	*	*
QH13060	Unidades de anillo de 4mm 0.50 % p/p, 4197 µg/unidad	2.3	*	*
QH13061	Unidades de anillo de 4mm	27.4	19.5	0.33

	(mini cerdo) 0.02 % p/p, 218 µg/unidad			
QH13062	Unidades de anillo de 4mm (mini cerdo) 0.18 % p/p, 1689 µg/unidad	6.2	10.9	0.28
QH13063	Unidades de anillo de 4mm (mini cerdo) 1.00 % p/p, 11362 µg/unidad	1.5	2.6	0.28
QH13067R	Unidades de anillo de 4mm (oveja) 0.02 % p/p, 400 µg/unidad	14.3	25.0	0.24
QH13068R	Unidades de anillo de 4mm (oveja) 0.03 % p/p, 800 µg/unidad	14.4	27.1	0.24
QH13069R	Unidades de anillo de 4mm	15.6	27.1	0.26

	(oveja) 0.05 % p/p, 1200 µg/unidad			
QH13070R	Unidades de anillo de 4mm 0.07 % p/p, 1550 µg/unidad	12.1	18.7	0.29
QH13071R	Unidades de anillo de 4mm 0.10 % p/p, 2450 µg/unidad	5.3	10.3	0.26
QH13072R	Unidades de anillo de 4mm 0.10 % p/p, 2500 µg/unidad	4.9	8.9	0.27
QH13073X	Barras extruidas (REX) 0.01% p/p, 200 µg/unidad	8.5	*	*
QH13074M	Bloques de mezcla de fusión 0.03%	3.6	3.0	0.33

	p/p, 400 µg/unidad			
QH14021R	Unidades de anillo de 4mm (CTA) 0.02% p/p, 400 µg/unidad	5.8	9.1	0.29
QH14022R	Unidades de anillo de 4mm (CTA) 0.03% p/p, 800 µg/unidad	4.5	7.4	0.24
QH14023R	Unidades de anillo de 4mm (CTA) 0.04% p/p, 1200 µg/unidad	4.3	8.6	0.26
QH14024R	Unidades de anillo de 4mm (Fase I) 0.02% p/p, 400 µg/unidad	5.3	7.5	0.29
QH14025R	Unidades de anillo de 4mm (Fase I) 0.03% p/p, 800 µg/unidad	4.4	8.7	0.25

QH14028R	Unidades de anillo de 4mm (Fase I) 0.04% p/p, 1200 µg/unidad	4.6	8.5	0.26
----------	--	-----	-----	------

Tabla 27: Datos de las emisiones para las diversas formulaciones RLST02010 descritas en la Tabla 24.

Para proporcionar una indicación de las propiedades mecánicas de los anillos en vivo, los lotes QH13067R, QH13068R y QH13069R también se evaluaron después de ser hidratados durante un período de 48 horas. Los resultados se ilustran en la Tabla 28 a continuación.

Número de lote	Detalle de formulación (composición de granulación en humedo)	Propiedades mecánicas			
		Módulo elástico (MPa)	Carga en la ruptura (N)	Esfuerzo a tensión en la máxima carga (MPa)	Esfuerzo a tensión a 500% (%)
QH13067R	*Quinagolida HCl 1.65% p/p, etil celulosa (EC) 7% p/p, Avicel 91.35% p/p	13.73	143.37	11.99	5.57
QH13068R	*Quinagolida HCl 3.3%	14.26	118.03	11.43	5.49

	p/p, etil celulosa (EC) 7% p/p, Avicel 89.70% p/p				
QH13069R	*Quinagolida HCl 6.6% p/p, etil celulosa (EC) 7% p/p, Avicel 86.40% p/p	16.29	136.91	11.09	5.46

Tabla 28: Propiedades mecánicas después de 48 horas de hidratación.

Se observó que después de la hidratación, el módulo elástico de RLST0210 se reduce a alrededor de 13-16 MPa. Por lo tanto, después de la hidratación este
5 polímero tiene un módulo elástico comparable al módulo de elasticidad del producto NuvaRing® disponible comercialmente.