

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40897 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/473; A61K 47/34; A61P 5/06; A61P 15/00; A61P 15/02; A61K 9/00**
- (43) Date de publication : **30.04.2021**

- 
- (21) N° Dépôt : **40897**
- (22) Date de Dépôt : **05.11.2015**
- (30) Données de Priorité : **07.11.2014 EP 14192372**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2015/075849 05.11.2015**
- (71) Demandeur(s) : **Ferring B.V., Polaris Avenue 144 2132 JX Hoofddorp (NL)**
- (72) Inventeur(s) : **HALLIDAY, Janet ; CARR, Denis ; ROSS, Alistair ; YOUNG, Claire ; MCDONALD, Paul ; QADIR, Mohammad ; COCHRANE, Robert ; RABANI, Gouher ; PETRI, Axel Niclas ; ARCE SAEZ, Joan Carles**
- (74) Mandataire : **BOUTAHAR OMAR**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP15790568.8**

- 
- (54) Titre : **UNITÉ DE DISPOSITIF DE MÉDICAMENTS CONTENANT DE LA QUINAGOLIDE**
- (57) Abrégé : La présente invention est basée sur l'identification d'une cohorte de copolymères séquencés de polyuréthane qui sont particulièrement adaptés pour utilisation dans des unités médicament-dispositif polymères pharmaceutiques et qui permettent un contrôle amélioré de la libération de médicament. En particulier, l'invention concerne une unité médicament-dispositif polymère comprenant un copolymère séquencé de polyuréthane pouvant être obtenu par réaction conjointement d'un poly(oxyde d'alkylène) ; un composé difonctionnel ; un isocyanate difonctionnel ; et facultativement un copolymère séquencé comprenant des blocs de poly(oxyde d'alkylène) ; et du quinagolide en tant qu'agent actif pharmaceutique. Les unités médicament-dispositif peuvent avoir une application dans le traitement et/ou la prévention de l'endométriose.

RevendicationsUNITÉ DE DISPOSITIF DE MÉDICAMENTS CONTENANT DE LA QUINAGOLIDE.

5

1. Unité de dispositif de médicaments polymère comprenant:

(i) un copolymère bloc de polyuréthane pouvant être obtenu en faisant réagir ensemble:

10

(a) un poly(alkylène oxyde);

(b) un composé difonctionnel;

(c) un isocyanate difonctionnel; et

(d) optionnellement un copolymère bloc comprenant des blocs de poly(alkylène oxyde); et

15

(ii) un agent pharmaceutiquement actif, où l'agent pharmaceutiquement actif est choisi dans le groupe constitué de: quinagolide, métabolite de quinagolide N-déséthyle et métabolite de quinagolide N,N-didéséthyle ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.

20

2. Unité de dispositif de médicaments polymère selon la revendication 1, dans laquelle le poly(alkylène oxyde) est:

un polyéthylène glycol (PEG), possédant optionnellement un poids moléculaire de 200 à 35.000 g/mol ou un poids moléculaire d'approximativement 2.000 g/mol; ou

25

un polypropylène glycol (PPG), possédant optionnellement un poids moléculaire de 200 à 35.000 g/mol ou approximativement 2.000 g/mol.

3. Unité de dispositif de médicaments polymère selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle:

(a) le copolymère bloc de poly(alkylène oxyde) comprend des blocs de polyéthylène glycol et de polypropylène glycol;

5 (b) le composé difonctionnel est choisi dans le groupe constitué de diols; diamines; et amino alcools; optionnellement, dans laquelle le diol est un C<sub>3</sub> à C<sub>20</sub> diol ou le composé difonctionnel est choisi dans le groupe constitué de: 1,4-butanediol; 1,5-pentanediol; 1,6-hexanediol; 1,10-décanediol; 1,12-dodécanediol; et 1,16-hexadécanediol; et/ou

10 (c) l'isocyanate difonctionnel est un diisocyanate aromatique ou un diisocyanate aliphatique; optionnellement, dans laquelle l'isocyanate difonctionnel est le diphénylméthane-4,4'-diisocyanate, le dicyclohexylméthane-4,4'-diisocyanate (DMDI) ou l'hexaméthylène diisocyanate (HMDI).

15 4. Unité de dispositif de médicaments polymère selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le rapport molaire des composants (a) sur (b) sur (c) est dans l'intervalle de 0,05-0,75 sur 1 sur 1,00-2,00 ou dans laquelle le rapport des composants (a) sur (b) sur (c) sur (d) est dans l'intervalle de 0,05-0,75 sur 1 sur 1,00-2,00 sur 0,01-0,50 ou dans laquelle le rapport des composants (a) sur (b) sur (c) sur (d) est dans l'intervalle de 0,05-0,20 sur 1 sur 1,1-1,4 sur 0,03-0,25.

20 5. Unité de dispositif de médicaments polymère selon l'une quelconque des revendications précédentes, où l'unité de dispositif de médicaments polymère comprend plus d'un copolymères blocs de polyuréthane, dans laquelle chaque copolymère bloc de polyuréthane peut être obtenu en faisant réagir ensemble:

(a) un poly(alkylène oxyde);

(b) un composé difonctionnel;

(c) un isocyanate difonctionnel; et

(d) optionnellement un copolymère bloc comprenant des blocs de poly(alkylène oxyde).

5           6.     Unité de dispositif de médicaments polymère selon la revendication 5, où l'unité de dispositif de médicaments polymère comprend une structure de polymère de type monolithique ou de type à une seule matrice; une structure en réservoir; une structure en couches, chaque couche comprenant un ou plusieurs des copolymères blocs de polyuréthane; ou une structure ou couche de cœur interne et  
10 une couche externe, un chapeau, une enveloppe ou un revêtement, optionnellement dans laquelle la structure ou couche de cœur interne est chargée avec l'agent pharmaceutiquement actif ou dans laquelle l'agent pharmaceutiquement actif est absent de la couche externe ou du revêtement.

          7.     Unité de dispositif de médicaments polymère selon l'une quelconque  
15 des revendications précédentes, où:

(a) l'unité de dispositif de médicaments polymère comprend un polymère résilient, déformable/flexible et/ou mou;

(b) l'unité de dispositif de médicaments polymère a un module élastique entre environ 5 et 100 MPa; optionnellement où le module élastique est  
20 entre environ 5 et 30 MPa, entre 10 et 20 MPa ou entre environ 10 et 20 MPa lorsqu'elle est à l'état hydraté; et/ou

(c) l'unité de dispositif de médicaments polymère prend la forme d'un anneau pour une insertion et/ou une localisation dans la cavité vaginale.

8. Unité de dispositif de médicaments polymère selon l'une quelconque des revendications précédentes, où:

(a) l'unité de dispositif de médicaments polymère comprend l'agent pharmaceutiquement actif à une dose d'environ 25 à environ 15 000 microgrammes  
5  $\mu\text{g}$ ; optionnellement où l'unité de dispositif de médicaments polymère comprend l'agent pharmaceutiquement actif à une dose d'environ 200 à 5000  $\mu\text{g}$ , environ 400-1500  $\mu\text{g}$ , environ 200  $\mu\text{g}$ , environ 400  $\mu\text{g}$ , environ 800  $\mu\text{g}$ , environ 1200  $\mu\text{g}$ , environ 2400  $\mu\text{g}$  ou environ 3000  $\mu\text{g}$  de l'agent pharmaceutiquement actif; et/ou

(b) la quinagolide est choisie dans le groupe constitué de:  
10 quinagolide, un sel pharmaceutiquement acceptable de quinagolide, chlorhydrate de quinagolide, tout énantiomère actif et l'énantiomère de chlorhydrate de quinagolide avec la configuration absolue 3S, 4aS, 10aR.

9. Unité de dispositif de médicaments polymère selon l'une quelconque des revendications précédentes, où:

15 (a) à l'usage, la libération initiale de l'agent pharmaceutiquement actif est conforme à un quotient de libération entre 0,05 et 10, le quotient de libération étant calculé comme le pourcentage de libération sur une période initiale de 24 heures divisé par le pourcentage de la libération de l'agent pharmaceutiquement actif sur la période de 7-14 jours après l'administration;

20 (b) l'unité de dispositif de médicaments polymère fournit une libération continue de l'agent pharmaceutiquement actif vers les tissus vaginaux; optionnellement, où l'unité de dispositif de médicaments polymère libère en continu l'agent pharmaceutiquement actif sur une période d'environ 21, 28 ou 35 jours; et/ou

(c) à l'usage, l'unité de dispositif de médicaments polymère libère entre environ 1 et environ 150 µg ou 300 µg ou entre environ 1 et environ 50 µg d'agent pharmaceutiquement actif/jour; optionnellement, où l'unité de dispositif de médicaments polymère libère environ 5, environ 10, environ 15, environ 20 ou 5 environ 30 µg d'agent pharmaceutiquement actif/jour.

10. Unité de dispositif de médicaments polymère selon l'une quelconque des revendications précédentes, où:

(a) le dispositif peut être obtenu en faisant réagir ensemble les composants (a), (b), (c) et optionnellement (d) en présence d'un catalyseur; 10 optionnellement, où le catalyseur est un chlorure ferrique et/ou des catalyseurs à base de bismuth; et/ou

(b) l'agent pharmaceutiquement actif est chargé dans l'unité de dispositif de médicaments polymère sous forme d'une formulation granulée, par ex. une formulation granulée par voie humide.

15 11. Unité de dispositif de médicaments polymère selon l'une quelconque des revendications précédentes, où:

(a) l'agent pharmaceutiquement actif est formulé avec un ou plusieurs excipients; optionnellement, où les excipients sont choisis dans le groupe constitué de cellulose, cellulose microcristalline, dérivés de cellulose, éthylcellulose, 20 (hydroxypropyl)méthylcellulose (HPMC) et hydroxypropylcellulose (HPC), polysaccharides, amidon et pullulane pré-gélatinisés, zéine et polyvinylpyrrolidone (PVP); et/ou

(b) l'agent pharmaceutiquement actif est chargé dans le dispositif en utilisant un additif antistatique; optionnellement, où l'additif antistatique est une silice fumée.

12. Procédé pour la fabrication d'une unité de dispositif de médicaments polymère pour l'administration intravaginale d'un agent pharmaceutiquement actif, ledit procédé comprenant la réaction ensemble:

(a) d'un poly(alkylène oxyde);

(b) d'un composé difonctionnel;

(c) d'un isocyanate difonctionnel; et

10 (d) optionnellement d'un copolymère bloc comprenant des blocs de poly(alkylène oxyde);

pour donner un copolymère bloc de polyuréthane; et

le chargement de l'agent pharmaceutiquement actif dans le copolymère bloc de polyuréthane,

15 dans laquelle l'agent pharmaceutiquement actif est choisi dans le groupe constitué de: quinagolide, métabolite de quinagolide N-déséthyle et métabolite de quinagolide N,N-didéséthyle ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.

13. Procédé selon la revendication 12, où le procédé comprend au moins un parmi:

(a) le copolymère bloc de polyuréthane étant préparé par un procédé d'extrusion réactive ou un procédé par lots;

(b) l'agent pharmaceutiquement actif étant chargé dans le copolymère bloc de polyuréthane via un procédé d'extrusion par fusion à chaud; et

(c) l'agent pharmaceutiquement actif étant formulé en granulés avant le chargement.

5           14.    Unité de dispositif de médicaments polymère selon l'une quelconque des revendications 1-11 ou préparée par un procédé selon l'une quelconque des revendications 12-13, pour une utilisation dans le traitement et/ou la prévention de l'endométriose.

10           15.    Unité de dispositif de médicaments polymère selon la revendication 14, pour une utilisation selon la revendication 14, où le traitement et/ou la prévention d'une endométriose comprend au moins un procédé parmi:

              un procédé dans lequel l'unité de dispositif de médicaments est portée de façon intravaginale pendant la totalité ou une partie du cycle menstruel; et

15           un procédé dans lequel une nouvelle unité de dispositif de médicaments est administrée au début de chaque nouveau cycle menstruel.

              16.    Kit comprenant une ou plusieurs unité(s) de dispositif de médicaments polymère(s) selon l'une quelconque des revendications 1-11 ou préparée(s) par un procédé selon l'une quelconque des revendications 12-13; optionnellement, où le kit comprend en outre un ou plusieurs applicateur(s) et/ou des instructions pour  
20 l'utilisation;

              en outre optionnellement, où l'applicateur facilite l'insertion de l'unité de dispositif de médicaments polymère dans une cavité vaginale; optionnellement où le



MA

40897B1

kit ou une unité de dispositif de médicaments polymère du kit est pré-chargé dans ou sur l'applicateur.