



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 977**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01) **A61K 31/48** (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01) **A61K 31/381** (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01) **A61P 25/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04758809 .0**

96 Fecha de presentación : **31.03.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1610791**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.01.2006**

54

Título: **Dispositivo polimérico implantable para liberación sostenida de agonista de dopamina.**

30

Prioridad: **31.03.2003 US 459315 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.05.2011

73

Titular/es: **TITAN PHARMACEUTICALS, Inc.**
400 Oyster Point Blvd., Suite 505
South San Francisco, California 94080-1021, US

72

Inventor/es: **Patel, Rajesh, A.;**
Bucalo, Louis, R.;
Costantini, Lauren y
Kleppner, Sofie

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 359 977 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo polimérico implantable para liberación sostenida de agonista de dopamina.

CAMPO TÉCNICO

5 La invención proporciona un dispositivo polimérico no bioerosionable para la implantación subcutánea y la liberación sostenida del agonista de dopamina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y otras afecciones para las cuales la administración de un agonista de dopamina es terapéuticamente beneficiosa.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La enfermedad de Parkinson, un trastorno neurodegenerativo progresivo, se caracteriza por la pérdida de neuronas que sintetizan y liberan dopamina. Esta pérdida de neuronas dopaminérgicas se manifiesta en sí en síntomas tales como rigidez, temblores en reposo (estremecimiento), poco movimiento (aquinesia), lentitud de movimiento (bradiquinesia) y cambios en la marcha y la postura. El tratamiento de la enfermedad de Parkinson se basa en general en la administración terapéutica de sustancias que pueden compensar la carencia de neurotransmisión dopaminérgica debida a la pérdida de neuronas secretoras de dopamina. Un régimen de tratamiento clásico incluye la administración oral crónica de levodopa, que se descarboxila en el cerebro para formar dopamina. A menudo, 15 después de varios años de tratamiento con levodopa, surgen anormalidades, que incluyen movimientos involuntarios durante la fase "activa" de la mejora clínica y la reaparición de los síntomas tipo de Parkinson durante las fases "inactivas".

Sabel et al., Ann Neurol, 1990; 28:714-717 y US-A-5114719 describen un sistema de matriz polimérica para la implantación para la liberación de levodopa.

20 El documento US-A-5156844 describe un dispositivo de terapia neurológica para la administración local de un neurotransmisor al cerebro de un sujeto.

La apomorfina, un agonista efectivo en ambos receptores de dopamina del sistema nervioso, se ha usado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en los pacientes que se vuelven resistentes o que han desarrollado efectos secundarios adversos asociados con la terapia crónica con levodopa. Normalmente, debido a su breve 25 duración de efectividad, la apomorfina se administra por inyecciones subcutáneas repetidas o infusión parenteral continua por medio de una bomba. Estos medios de administración son inconvenientes, en el caso de inyección subcutánea y técnicamente difíciles, en el caso de la administración con bomba, en especial para los pacientes con Parkinson, cuya destreza está deteriorada debido a la enfermedad propiamente dicha y los movimientos asociados con el tratamiento crónico con levodopa. La apomorfina también se puede administrar por vía transdérmica (patente estadounidense N.º 5.562.917), intranasal (patente estadounidense N.º 5.756.483), como un gel aplicado por vía 30 tópica (patente estadounidense N.º 5.939.094) o sublingual (patente estadounidense N.º 5.994.363). Ninguno de estos métodos permite la administración continua durante largos períodos de tiempo.

35 Los agonistas de dopamina también se han usado para el tratamiento del parkinsonismo que resulta de la lesión del sistema nervioso central por exposición a la toxina o una condición patológica tales como encefalitis, disfunción eréctil, síndrome de piernas inquietas e hiperprolactinemia.

Existe una necesidad de un medio mejor de administración que pueda permitir la dosificación continua de agonistas de dopamina durante un período de tiempo prolongado de varios meses o más, sin los efectos secundarios adversos asociados con los picos y valles en los niveles plasmáticos debido a la dosificación discontinua, o la dependencia del equipo mecánico pesado tal como una bomba.

40 BREVE SÍNTESIS DE LA INVENCION

La invención proporciona composiciones (es decir, dispositivos poliméricos implantables) y kits para la administración de uno o varios agonistas de dopamina a un mamífero que lo necesita.

45 En un aspecto, la invención proporciona un dispositivo implantable para la administración de un agonista de dopamina a un mamífero que lo necesita, que comprende un agonista de dopamina y una matriz polimérica no erosionable, biocompatible, donde dicho agonista de dopamina está encapsulado dentro de dicha matriz por un proceso de extrusión, donde dicho agonista de dopamina y el polímero se mezclan, se funden y se extruyen en una estructura, donde el dispositivo implantable no está recubierto, donde el agonista de dopamina se selecciona de apomorfina, lisurida, pergolida, bromocriptina, pramipexol, ropinerol y rotigotina, y donde, cuando dichos dispositivos implantables se implantan en forma subcutánea en dicho mamífero, dicho agonista de dopamina se libera en forma 50 continua *in vivo* durante un período de tiempo sostenido a través de los poros que se abren en la superficie de dicha matriz a una velocidad que origina un nivel plasmático en estado estacionario de al menos 0,01 ng/ml durante el período de tiempo sostenido, donde el período de tiempo sostenido es de al menos 3 meses. El dispositivo implantable incluye al menos un agonista de dopamina encapsulado en una matriz polimérica no erosionable, biocompatible. Después de la implantación subcutánea en un mamífero, un dispositivo implantable de la invención libera el agonista de dopamina en forma continua *in vivo* a través de los poros que se abren a la superficie de la 55

matriz a una velocidad que produce un nivel plasmático de al menos 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 5 ó 10 ng/ml en varias formas de realización. En algunas formas de realización, un dispositivo implantable de la invención incluye acetato de vinilo y etileno (EVA) como un polímero no erosionable y biocompatible para la formación de la matriz polimérica. En diversas formas de realización, el contenido de acetato de vinilo de EVA usado para la preparación de la matriz polimérica es a menudo del 2 al 40, más frecuentemente del 10 al 35, con máxima frecuencia del 30 al 35%. En algunas formas de realización, el contenido de acetato de vinilo es del 33%. Un dispositivo implantable de la invención incluye del 10 al 85% de agonista de dopamina. En una forma de realización, el agonista de dopamina es apomorfina. El agonista de dopamina es, en general, al menos un agonista del receptor de dopamina D2, pero también puede ser un agonista para los receptores de dopamina D1 y/o D3. Los dispositivos implantables a menudo liberan el agonista de dopamina en forma continua *in vivo* durante al menos 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 ó 24 meses. Los dispositivos implantables de la invención se producen usando un proceso de extrusión, que algunas veces producen dispositivos con dimensiones de 2 a 3 mm de diámetro y 2 a 3 cm de longitud, si bien se contemplan otras formas y tamaños y están dentro de la experiencia de la técnica. A menudo, un dispositivo implantable de la invención libera el agonista de dopamina a una velocidad de al menos 0,1 a 10 mg/día en el estado estacionario *in vitro* o *in vivo*. En diversas formas de realización, los dispositivos implantables liberan el agonista de dopamina a una velocidad de al menos 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 mg/día *in vitro* o *in vivo*. En algunas formas de realización, un dispositivo implantable que contiene dopamina también puede incluir un agente antiinflamatorio, por ejemplo, un esteroide, un fármaco antiinflamatorio no esteroide ("NSAID") o una antihistamina y/o un antioxidante dentro de la matriz polimérica.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un dispositivo implantable para la administración de un agonista de dopamina a un mamífero que lo necesita, que comprende un agonista de dopamina y una matriz polimérica no erosionable, biocompatible, donde dicho agonista de dopamina está encapsulado dentro de dicha matriz por un proceso de extrusión, donde dicho agonista de dopamina y el polímero se mezclan, se funden y se extruyen en una estructura, donde el dispositivo implantable no está recubierto, donde el agonista de dopamina se selecciona de apomorfina, lisurida, pergolida, bromocriptina, pramipexol, ropinerol y rotigotina, y donde, cuando dicho dispositivo implantable se implanta en forma subcutánea en un mamífero, dicho agonista de dopamina se libera en forma continua *in vivo* durante un período de tiempo sostenido a través de los poros que se abren a la superficie dicha matriz a una velocidad de al menos 0,1 mg de agonista de dopamina por día en estado estacionario, donde el período de tiempo sostenido es de al menos 3 meses.

En otro aspecto, la invención proporciona un agonista de dopamina para el tratamiento de un mamífero que sufre de una enfermedad o afección para la que la administración del agonista de dopamina es terapéuticamente beneficiosa, donde dicho tratamiento comprende la administración de al menos un dispositivo implantable en forma subcutánea, donde cada uno de dicho al menos uno de los dispositivos implantables comprende el agonista de dopamina encapsulado dentro una matriz polimérica no erosionable, biocompatible, donde dicho agonista de dopamina está encapsulado dentro de dicha matriz por un proceso de extrusión, donde dicho agonista de dopamina y el polímero se mezcla, se funden y se extruyen en una estructura, donde el dispositivo implantable no está recubierto, donde el agonista de dopamina se selecciona de apomorfina, lisurida, pergolida, bromocriptina, pramipexol, ropinerol y rotigotina, y donde dicho agonista de dopamina se libera en forma continua *in vivo* desde cada uno de dicho al menos uno de los dispositivos implantables durante un período de tiempo sostenido a través de los poros que se abren a la superficie de dicha matriz a una velocidad que origina un nivel plasmático en estado estacionario de al menos 0,01 ng/ml durante el período de tiempo sostenido, donde el período de tiempo sostenido es de al menos 3 meses. En algunas formas de realización, los tratamientos incluyen la implantación por vía subcutánea de una multiplicidad de dispositivos. El dispositivo o los dispositivos liberan el agonista de dopamina a un nivel de estado estacionario que es terapéuticamente efectivo para el tratamiento de una afección para la cual la administración de un agonista de dopamina es terapéuticamente beneficiosa, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por toxina o enfermedad, disfunción eréctil, síndrome de piernas inquietas o hiperprolactinemia. En una forma de realización, el agonista de dopamina es apomorfina. Normalmente, cada dispositivo o la combinación de una multiplicidad de dispositivos libera en forma continua al menos 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,5, 10, 25, 50 ó 100 ng de agonista de dopamina por ml de plasma en estado estacionario. En general, cada dispositivo libera al menos 0,1 mg de agonista de dopamina por día *in vitro*. En diversas formas de realización, uno o una multiplicidad de dispositivos se implanta en forma subcutánea en un individuo, por ejemplo, en el brazo superior, la espalda y/o el abdomen.

En algunas formas de realización, uno o varios agentes antiinflamatorios se coadministran junto con el agonista de dopamina. El agente antiinflamatorio puede estar encapsulado dentro del mismo dispositivo polimérico como agonista de dopamina o en un dispositivo polimérico separado que no contiene el agonista de dopamina, o se puede administrar por medio de una vía diferente, tal como por vía oral o por medio de inyección, ya sea de forma simultánea con la implantación de los dispositivos que contienen el agonista de dopamina o en un momento diferente, o en un esquema diferente tal como, por ejemplo, dosificación múltiple de una formulación oral o inyectable. En diversas formas de realización, el agente antiinflamatorio puede ser un esteroide, un NSAID y/o una antihistamina. En algunas formas de realización, se incorpora un antioxidante en el dispositivo polimérico que contiene el agonista de dopamina y se coadministra junto con el agonista de dopamina. En algunas formas de realización, el uso de la invención incluye la administración de otra sustancia junto con la administración del agonista

de dopamina por medio de un dispositivo polimérico implantado de la invención. Tales sustancias incluyen, pero sin limitación, levodopa, agonistas de dopamina, inhibidores de catecol-O-metiltransferasa o inhibidores de monoaminoxidasa, administrados por vía oral o intravenosa.

5 En otro aspecto, la invención proporciona un kit que comprende al menos un dispositivo implantable que comprende un agonista de dopamina y que está encapsulado dentro de una matriz polimérica no erosionable, biocompatible, donde dicho agonista de dopamina está encapsulado dentro de dicha matriz por un proceso de extrusión, donde dicho agonista de dopamina y el polímero se mezclan, se funden y se extruyen en una estructura, donde el dispositivo implantable no está recubierto, donde el agonista de dopamina se selecciona de apomorfina, lisurida, pergolida, bromocriptina, pramipexol, ropinerol y rotigotina, y donde, cuando dicho al menos un dispositivo
10 implantable se implanta en forma subcutánea en un mamífero, dicho agonista de dopamina se libera en forma continua *in vivo* desde cada uno de dicho al menos un dispositivo implantable durante un período de tiempo sostenido a través de los poros que se abren a la superficie de dicha matriz a una velocidad que origina un nivel plasmático en estado estacionario de al menos 0,01 ng/ml durante el período de tiempo sostenido, donde el período de tiempo sostenido es al menos de 3 meses, y las instrucciones para usar en un método de administración de un
15 agonista de dopamina a un mamífero que lo necesita. En algunas formas de realización, los kits de la invención incluyen una multiplicidad de dispositivos implantables individuales que contienen el agonista de dopamina.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1 ilustra la liberación *in vitro* de la apomorfina en función del tiempo. La Fig. 1 muestra la liberación acumulativa promedio de HCl de apomorfina ("ApoH") desde los implantes cargados con el 50%, 60% o 70% de ApoH y lavados durante 30 minutos (Fig. 1A), 60 minutos (Fig. 1B) o 120 minutos (Fig. 1C) en etanol.

La Fig. 2 ilustra la liberación *in vitro* de ApoH y loratadina ("LA") en función del tiempo a partir de un implante cargado con el 49% de ApoH y el 21% de LA.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La invención proporciona un dispositivo polimérico no erosionable, biocompatible que permite la liberación sostenida y controlada de uno o varios agonistas de dopamina durante períodos de tiempo prolongados cuando se implanta en forma subcutánea en un individuo que necesita tratamiento.

La liberación continua de un compuesto *in vivo* en una duración prolongada se puede lograr por medio del implante de un dispositivo que contiene el compuesto encapsulado, es decir, disperso en una matriz polimérica no erosionable. Los ejemplos de dispositivos poliméricos implantables no erosionables para liberación continua de fármaco se describen en, por ejemplo, las patentes estadounidenses N.º Nros. 4.883.666, 5.114.719 y 5.601.835. El implante del dispositivo y la liberación prolongada del agonista de dopamina mejora el cumplimiento con los regímenes de dosificación, eliminando la necesidad de inyecciones repetidas, la ingestión de píldoras o comprimidos, o manipulaciones asociadas con una bomba de difusión mecánica. Un dispositivo de liberación sostenida implantable de acuerdo con la presente invención también permite lograr niveles sanguíneos más constantes de agonista de dopamina que las formas de dosis inyectables u orales, permitiendo así menores niveles de dosis que los medios de administración convencionales, lo que minimiza los efectos secundarios y mejora la efectividad terapéutica.

Los dispositivos de la invención incluyen uno o más polímeros no bioerosionables. Tales polímeros liberan compuestos a velocidades lineales durante períodos de tiempo prolongados de varios meses o más, contrariamente a los polímeros bioerosionables, que no exhiben cinética de liberación lineal debido a la formación de canales en la matriz cuando se erosiona, lo que produce un aumento de las velocidades de liberación con el tiempo. La presente invención incluye un polímero no erosionable y biocompatible que exhibe generalmente la cinética de liberación lineal para el agonista de dopamina *in vivo*, después de una explosión inicial.

Dispositivos poliméricos implantables

45 La invención incluye los dispositivos implantables para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson u otras afecciones para las cuales la administración de agonistas de dopamina es terapéuticamente beneficiosa. Los dispositivos de la invención incluyen uno o varios agonistas de dopamina encapsulados en una matriz polimérica no erosionable.

"Agonista de dopamina" como se usa en la presente se refiere a un compuesto que es capaz de unirse a uno o varios subgrupos del receptor de dopamina, que producen el efecto terapéutico beneficioso en un individuo tratado con el agonista. Los agonistas de dopamina descritos en la presente normalmente son agonistas para al menos el subgrupo D2 de los receptores de dopamina, y también pueden ser agonistas para los receptores D1 y/o D3. De acuerdo con la presente invención, un dispositivo implantable de la invención incluye apomorfina, lisurida, pergolida, bromocriptina, pramipexol, ropinerol o rotigotina, o una combinación o dos o varios de estos agonistas de dopamina.
50 En una forma de realización, el dispositivo implantable incluye apomorfina. "Apomorfina" se refiere a la apomorfina y sus sales farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, HCl de apomorfina ("ApoH").

La incorporación del agonista de dopamina en la matriz polimérica causa la formación de una serie de canales y poros interconectados que son accesibles a la superficie para liberar el fármaco. Cuando se implantan en forma subcutánea, los dispositivos de la invención liberan continuamente el agonista de dopamina durante un período de tiempo extendido con una velocidad de liberación de orden pseudo o casi cero. Después de una ráfaga inicial que sigue a la implantación, las velocidades de liberación están normalmente dentro de 10–20% del promedio del estado estacionario.

Como se usa en la presente, “matriz no erosionable” se refiere a un portador polimérico que es suficientemente resistente a la destrucción química y/o física por el ambiente de uso de modo que la matriz permanece esencialmente intacta a lo largo del período de liberación. El polímero es generalmente hidrófobo de modo que retiene su integridad durante un período adecuado cuando se coloca en un ambiente acuoso, tal como el cuerpo de un mamífero, y suficientemente estable para ser almacenado durante un período prolongado antes de usar. El polímero ideal también debe ser fuerte, pero suficientemente flexible como para que no se desmenuce o fragmente durante el uso. Las matrices no erosionables permanecen intactas *in vivo* durante períodos de tiempo prolongados, normalmente meses o años. Las moléculas de fármaco encapsuladas en la matriz se liberan con el tiempo por medio de la difusión a través de canales y poros de una manera sostenida y predecible. La velocidad de liberación se puede alterar por la modificación del porcentaje de carga del fármaco, la porosidad de la matriz, la estructura del dispositivo implantable o la hidrofobicidad de la matriz, o por adición de una cubierta hidrófoba en el exterior del dispositivo implantable.

De ser apropiado, una cubierta que es impermeable al fármaco se coloca sobre al menos una porción del dispositivo para regular adicionalmente la velocidad de liberación. Por ejemplo, se puede usar una cubierta de un material polimérico no erosionable, por ejemplo, EVA, o una cubierta de un material polimérico no erosionable con una carga de fármaco menor que el resto del dispositivo implantable. Tal cubierta se puede formar, por ejemplo, por la coextrusión con el dispositivo.

Normalmente, el copolímero de etileno y acetato de vinilo (EVA) se usa como la matriz polimérica, pero se pueden usar otros materiales no erosionables. Los ejemplos de otros materiales adecuados incluyen silicona, hidrogeles tales como poli(alcohol vinílico) entrecruzado y poli(hidroximetacrilato de etilo), acetatos de celulosa sustituidos con acilo y sus derivados de alquilo, copolímeros de alquilenol-acetato de vinilo hidrolizados en forma parcial o total, cloruro de polivinilo no plastificado, homo- y copolímeros de acetato de polivinilo entrecruzados, poliésteres entrecruzados de ácido acrílico y/o ácido metacrílico, ésteres polivinilalquílicos, fluoruro de polivinilo, policarbonato, poliuretano, poliamida, polisulfonas, copolímeros de estireno y acrilonitrilo, óxido de poli(etileno) entrecruzado, poli(alquilenos), poli(vinilimidazol), poli(ésteres), poli(tereftalato de etileno), polifosfacenos y poliolefinas clorosulfonadas, y sus combinaciones.

Los dispositivos implantables de la invención normalmente se formulan con una carga de agonista de dopamina de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 85%. Los dispositivos a menudo se formulan como composiciones que incluyen una matriz polimérica que incluye EVA (33% de acetato) y cualquiera de al menos aproximadamente el 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75 u 80 a aproximadamente el 85%, o cualquiera de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 20, aproximadamente el 20 a aproximadamente el 30, aproximadamente el 30 a aproximadamente el 40, aproximadamente el 40 a aproximadamente el 50, aproximadamente el 50 a aproximadamente el 60, aproximadamente el 60 a aproximadamente el 70, aproximadamente el 70 a aproximadamente el 80, o aproximadamente el 80 a aproximadamente el 85% en peso de agonista de dopamina. Los dispositivos se pueden producir usando un proceso de extrusión, donde el EVA molido se mezcla con el agonista de dopamina, se funde y extruye en estructuras con forma de cilindro. Los cilindros se cortan en dispositivos implantables individuales de la longitud deseada, se envasan y esterilizan antes de usar. Un profesional experto debe poder determinar fácilmente un método apropiado de preparar tal dispositivo implantable, de acuerdo con la forma, tamaño, carga de fármaco y cinética de liberación deseados para un tipo particular de paciente o indicación clínica.

Los dispositivos de la invención son adecuados para la liberación sostenida del agonista de dopamina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática u otra afección para la administración del agonista de dopamina es terapéuticamente beneficiosa, tal como, por ejemplo, parkinsonismo inducido por toxina o enfermedad, disfunción eréctil, síndrome de piernas inquietas o hiperprolactinemia. Como se usa en la presente, “liberación sostenida” se refiere a la liberación del agonista de dopamina de modo que la concentración en sangre permanece dentro del intervalo terapéutico pero por debajo de los niveles tóxicos por una duración prolongada. Los dispositivos de la invención generalmente exhiben farmacocinética casi de orden cero *in vivo*, similar a la cinética obtenida con un goteo IV, pero sin la necesidad de equipamiento médico externo y personal asociado a métodos intravenosos. En general, después de la implantación, los dispositivos liberan cantidades terapéuticamente efectivas de dopamina durante períodos de varios meses hasta un año o más.

Se pueden usar dispositivos implantables múltiples, o se puede modificar el tamaño y la forma de los dispositivos, para obtener una dosis total deseada. Los dispositivos implantables con frecuencia tienen aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10, con mayor frecuencia, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5, a menudo aproximadamente 2 a aproximadamente 6, con máxima frecuencia, aproximadamente 2 a aproximadamente 3 cm de longitud, y con frecuencia aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7, con mayor frecuencia, aproximadamente 1,5

- a aproximadamente 5, con máxima frecuencia aproximadamente 2 a aproximadamente 3 mm de diámetro. Un dispositivo implantable de la invención puede liberar agonista de dopamina *in vitro* o *in vivo* a una velocidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, aproximadamente 0,25 a aproximadamente 5,0 aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mg/día *in vitro* o *in vivo*. La velocidad de liberación de los dispositivos implantables también se puede modificar por el cambio del contenido de acetato de vinilo en la matriz polimérica de EVA. El contenido de acetato de vinilo es con frecuencia de aproximadamente 2 a aproximadamente 40, con mayor frecuencia, de aproximadamente 10 a aproximadamente 35, con máxima frecuencia, de aproximadamente 30 a aproximadamente 35% en peso. En una forma de realización, el contenido de acetato de vinilo es de aproximadamente 33% en peso.
- En ciertas formas de realización, los dispositivos de la invención pueden incluir otras sustancias además del agonista de dopamina para aumentar la efectividad del tratamiento y/o reducir la inflamación en el sitio de administración, o para prevenir la oxidación del o de los agonistas de dopamina. Por ejemplo, un agente antiinflamatorio tales como, por ejemplo, un esteroide, cuyos ejemplos incluyen sin limitación dexametasona, triamcinolona, betametasona, clobetasol, cortisona, hidrocortisona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un agente antiinflamatorio no esteroide ("NSAID"), cuyos ejemplos incluyen sin limitación diclofenac potásico, diclofenac sódico, diclofenac sódico con misoprostol, diflunisal, etodolac, fenoprofeno cálcico, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, meclofenamato sódico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozina, piroxicam, sulindac, tolmetina, inhibidores de COX-2 (por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib), salicilatos acetilados (por ejemplo, aspirina), salicilatos no acetilados (por ejemplo, colina, salicilatos de magnesio y sodio, salicilato) y/o una antihistamina, cuyos ejemplos incluyen sin limitación loratadina ("LT"), astemizol, diclorhidrato de cetirizina, clorfeniramina, dexoclorfeniramina, difenhidramina, napadisilato de mehidrolina, maleato de feniramina, prometazina o terfenadina, se pueden encapsular dentro de un implante para prevenir o reducir la inflamación local en el sitio de administración. Alguno de estos agentes o una combinación se puede incluir en el mismo implante como agonista de dopamina o, de modo alternativo, se puede incorporar en uno o varios implantes separados que no incluyen el agonista de dopamina. Un antioxidante, por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, glutatión, se pueden incluir en el mismo implante como agonista de dopamina para prevenir o reducir la oxidación del agonista de dopamina durante la preparación, almacenamiento y/o administración del implante.

Tratamiento de la invención

- La invención proporciona composiciones y kits para los métodos de tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática o parkinsonismo inducido por toxina o enfermedad, o cualquier otra afección para la cual la administración de un agonista de dopamina es terapéuticamente beneficiosa, por ejemplo, disfunción eréctil, síndrome de piernas inquietas o hiperprolactinemia. "Parkinsonismo" como se usa en la presente incluye afecciones resultantes de la lesión del sistema nervioso central que provocan que un individuo exhiba síntomas similares a los de la enfermedad de Parkinson. El parkinsonismo puede resultar, por ejemplo, de la exposición a toxinas, por ejemplo, monóxido de carbono o envenenamiento con manganeso o administración de MPTP, o de una condición patológica como encefalitis.

- El tratamiento de la invención incluye la administración subcutánea de uno o varios dispositivos implantables poliméricos, que incluyen uno o varios agonistas de dopamina encapsulados dentro de una matriz polimérica no erosionable, biocompatible, por ejemplo, EVA, y la liberación del agonista de dopamina de una manera controlada durante un período de tiempo prolongado a través de múltiples poros que se abren a la superficie del dispositivo implantable. Los dispositivos implantables se producen por medio de un proceso de extrusión, como se describió anteriormente.

- El tratamiento incluye la administración de apomorfina, lisurida, pergolida, bromocriptina, pramipexol, ropinerol o rotigotina, o una combinación o dos o más de estos agonistas de dopamina. Una combinación de los agonistas de dopamina se puede administrar desde el mismo dispositivo implantable o se puede administrar desde los dispositivos implantables separados. En una forma de realización, el tratamiento incluye la administración de apomorfina.

- Los dispositivos implantables están previstos para la administración por implantación en forma subcutánea en un individuo que necesita tratamiento con un agonista de dopamina. Como se usa en la presente, "individuo" se refiere a un mamífero, como un ser humano, que necesita tratamiento para la enfermedad de Parkinson o parkinsonismo, u otra afección para la cual la administración de dopamina es terapéuticamente beneficiosa. En general, los dispositivos implantables previstos para la administración por implantación por vía subcutánea en los sitios incluyen sin limitación el brazo superior, la espalda o el abdomen de un individuo. Otros sitios adecuados para la administración pueden ser determinados fácilmente por un profesional médico. Los dispositivos implantables múltiples se pueden administrar para lograr una dosis deseada para el tratamiento.

- Normalmente, en un tratamiento de la invención, se administra un dispositivo implantable o una multiplicidad de dispositivos que liberarán dopamina a una velocidad que mantendrá un nivel plasmático terapéuticamente efectivo durante un período de tiempo prolongado de al menos aproximadamente 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 ó 24 meses. A menudo, la duración de la implantación, con liberación continua de agonista de dopamina, es de aproximadamente 3

meses a aproximadamente 2 años, de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 1 año, de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 9 meses, o de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 6 meses.

La velocidad de dosificación deseada dependerá de factores tales como la afección subyacente para que se está administrando el agonista de dopamina, y la fisiología de un paciente particular, pero será determinada fácilmente por los médicos. El agonista de dopamina se libera convenientemente de uno o una multiplicidad de dispositivos implantados a una velocidad que mantiene los niveles plasmáticos del fármaco en un nivel terapéuticamente efectivo. El mantenimiento del agonista de dopamina en un nivel plasmático relativamente constante a menudo permite la dosificación a un nivel menor que con otras terapias, tales como administración oral.

Como se usa en la presente, "cantidad terapéuticamente efectiva" o "nivel terapéuticamente efectivo" se refiere a la cantidad de agonista de dopamina que producirá un resultado terapéutico deseado, por ejemplo, un nivel o una cantidad efectivos para reducir síntomas de la enfermedad de Parkinson y/o aumentar los períodos de efectividad terapéutica (períodos "activos") para un paciente que se somete a terapia dopaminérgica crónica para la enfermedad de Parkinson idiopática o parkinsonismo inducido por toxina o enfermedad, o tratamiento beneficioso, es decir, reducción o alivio de los síntomas adversos o indeseables de una afección tratable con un agonista de dopamina, tal como disfunción eréctil, síndrome de piernas inquietas o hiperprolactinemia. Para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o parkinsonismo, la efectividad a menudo se asocia con la reducción de las fluctuaciones "activo"/"inactivo" asociadas con un régimen de tratamiento de enfermedad de Parkinson particular, tal como por ejemplo, administración crónica de levodopa. Una cantidad que es "terapéuticamente efectiva" para un paciente particular puede depender de factores tales como edad, peso, fisiología del paciente y/o los síntomas o afección particulares por tratar, y será determinada por un profesional médico.

Cuando se proporcionan múltiples dispositivos para la administración, la combinación de los dispositivos libera el agonista de dopamina a una velocidad que alcanzará un nivel plasmático terapéuticamente efectivo. A menudo, un nivel plasmático en estado estacionario deseable del agonista de dopamina en los métodos de la invención está en el intervalo de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 ng/ml, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 ng/ml, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,65 ng/ml, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,65 ng/ml, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 45 ng/ml, o aproximadamente de 1 a aproximadamente 20 ng/ml. En diversas formas de realización, un dispositivo implantable de la invención puede liberar el agonista de dopamina *in vivo* a una velocidad que produce un nivel plasmático de al menos aproximadamente 0,001, 0,005, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 5 ó 10 ng/ml en el estado estacionario. Una velocidad de liberación total de uno o una multiplicidad de dispositivos implantados que produce la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del agonista de dopamina sobre una base diaria es normalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/día, con frecuencia, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 5 mg/día, algunas veces de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mg/día, pero se puede modificar de acuerdo con la sintomatología involucrada y el paciente particular en tratamiento. Por ejemplo, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con apomorfina u otro agonista de dopamina descrito en la presente, se pueden usar uno o más dispositivos implantables a una velocidad de liberación total de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/día, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 5 mg/día, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mg/día de apomorfina.

Se prevé que los dispositivos implantables de la invención aliviarán las dificultades de cumplimiento, como se describió con anterioridad. En el tratamiento de la invención, la liberación continua a largo plazo del agonista de dopamina generalmente reduce o elimina los picos y valles de la concentración sanguínea asociados con otras formulaciones tales como formas de dosis oral o inyectable, lo que permite dosificar con un nivel menor que los regímenes de tratamiento tradicional. Con frecuencia, esto reduce o alivia los efectos secundarios adversos asociados con dosis más altas, por ejemplo, náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, alucinaciones, delirio o disquinesia.

En algunos usos de la invención, la dopamina se administra por medio de un dispositivo implantable de la invención en conjunto con otra terapia. Por ejemplo, para la enfermedad de Parkinson o parkinsonismo, se pueden administrar el agonista de dopamina por medio de dispositivos implantables de la invención junto con levodopa, agonistas de dopamina, inhibidores de catecol-O-metiltransferasa (COMT) o inhibidores de monoaminoxidasa (MAO), administrados por vía oral o intravenosa.

La invención puede incluir la coadministración de otra sustancia o sustancias junto con el agonista de dopamina. Por ejemplo, un agente o agentes antiinflamatorios, tales como un esteroide, un NSAID y/o una antihistamina, se pueden administrar por medio de un dispositivo implantable, por inyección local, sistémica o subcutánea, o por vía oral, junto con la administración del agonista de dopamina en un dispositivo implantable de la invención, para reducir o prevenir la inflamación causada por los agonistas en el sitio de administración del implante. Cuando el agente antiinflamatorio se administra por medio de un dispositivo implantable, se puede incluir en el mismo implante como agonista de dopamina o en un dispositivo implantable separado. Un dispositivo implantable puede incluir uno o más agentes antiinflamatorios descritos anteriormente. La cantidad de agente antiinflamatorio administrado es una cantidad que se espera sea efectiva para reducir la inflamación local asociada con la administración del agonista de dopamina en un dispositivo implantado de la invención.

Se puede incluir un antioxidante en el implante del agonista de dopamina para prevenir la oxidación del agonista de dopamina durante la preparación, almacenamiento y/o administración del implante. En general, la cantidad de antioxidante incorporado en el implante es una cantidad suficiente para prevenir la oxidación de al menos una porción, normalmente en forma sustancial todo el agonista de dopamina del implante.

5 Las composiciones de la invención se pueden usar para tratar cualquier subpoblación de pacientes con enfermedad de Parkinson, que incluye, por ejemplo, pacientes “de novo”, por ejemplo, pacientes que no han recibido
10 previamente tratamiento, pacientes de “estadio temprano”, por ejemplo, pacientes que se han tratado durante un período breve con otra terapia tal como administración de levodopa pero que no exhiben efectos secundarios adversos de la otra terapia, pacientes de “estadio tardío”, por ejemplo, pacientes que están exhibiendo efectos secundarios asociados con el tratamiento crónico con otra sustancia terapéutica tal como levodopa, y “fluctuantes”, por ejemplo, pacientes en los que el tratamiento con otra sustancia tal como levodopa fluctúan en efectividad de un modo “activo”/“inactivo”.

15 Las composiciones de la invención se pueden usar, por ejemplo, para disminuir las fluctuaciones motrices y disquinesias para el tratamiento de los pacientes de “estadio tardío” con fluctuaciones motrices. La dosificación continua por medio de un dispositivo implantable de la invención puede reducir el tiempo “inactivo” y disminuir las disquinesias. Las composiciones también se pueden usar, por ejemplo, para prevenir las fluctuaciones motrices y disquinesias en pacientes en “estadio temprano” que se someten a terapia farmacológica por primera vez. Este grupo con frecuencia recibió monoterapia con un agonista de dopamina. La administración por medio de un
20 dispositivo implantable de la invención puede permitir la estimulación continua del receptor del agonista de dopamina, disminuyendo de este modo el riesgo de fluctuaciones motrices y disquinesias posteriormente en el tratamiento. Los métodos también se pueden usar, por ejemplo, para prevenir fluctuaciones motrices y disquinesias en los pacientes con monoterapia con agonista de dopamina que requieren suplementación con L-dopa. Debido a que es difícil administrar L-dopa con cinética de dosificación lineal, y las complicaciones motrices con frecuencia surgen cuando se administra L-dopa, la dosificación continua por medio de los dispositivos implantables de la
25 invención puede permitir la estimulación continua del receptor del agonista de dopamina y disminuir el riesgo de fluctuaciones motrices y disquinesias en este momento del tratamiento.

Kits

30 La invención también proporciona kits para usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson u otra afección para la cual la administración agonista de dopamina es terapéuticamente beneficiosa, como se describió anteriormente. Los kits contienen al menos un dispositivo implantable, no erosionable del tipo que se describe en la presente, capaz de administrar niveles terapéuticos a largo plazo de agonista de dopamina, en envase adecuado, junto con las instrucciones que proporcionan información al usuario y/o proveedor de atención sanitaria respecto de la implantación en forma subcutánea y el uso del sistema para tratar una afección para la cual la administración de agonista de dopamina es terapéuticamente beneficiosa tales como, por ejemplo, enfermedad de Parkinson,
35 parkinsonismo inducido por toxina o enfermedad, disfunción eréctil, síndrome de piernas inquietas o hiperprolactinemia. Los kits también pueden incluir bibliografía que describe el desempeño de los dispositivos implantables de la invención.

40 En diversas formas de realización, los kits de la invención incluyen los dispositivos implantables que incluyen apomorfina, lisurida, pergolida, bromocriptina, pramipexol, ropinerol o rotigotina, o combinaciones de cualquiera de estos agonistas de dopamina en el mismo o en otro implante polimérico. En una forma de realización, un kit incluye uno o más dispositivos implantables que incluyen apomorfina encapsulada.

45 Los kits pueden incluir un sistema de administración, es decir, uno o una multiplicidad de dispositivos implantables, capaces de proporcionar la liberación sostenida de niveles terapéuticos de agonista de dopamina, por ejemplo, de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 ng/ml, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 ng/ml, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,65 ng/ml, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,65 ng/ml, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 45 ng/ml, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 ng/ml, durante al menos aproximadamente 3 meses. Los kits de la invención pueden incluir los dispositivos implantables capaces de liberar *in vivo* el agonista de dopamina de modo que se alcanza un nivel plasmático de al menos
50 aproximadamente 0,001, 0,005, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 5, 10, 25, 45 ó 100 ng/ml en el estado estacionario. Los kits de la invención pueden incluir un sistema de administración capaz de liberar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 5 o de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mg/día de agonista de dopamina *in vitro* o *in vivo*.

55 Los dispositivos de un kit pueden incluir una o varias sustancias además del agonista de dopamina, tales como uno o varios agentes antiinflamatorios, tales como un esteroide, NSAID o antihistamina y/o un antioxidante.

En los kits de la invención, un dispositivo o dispositivos implantables se pueden precargar en un aparato o aparatos adecuados para la implantación en forma subcutánea del dispositivo en un paciente, tal como, por ejemplo, jeringas o trocares.

Tabla 2: Parámetros para extrusiones de los implantes APO/EVA/TA/GSH

Formulaciones (Porcentaje en peso)	Temperatura de la zona (°F)			
	1	2	3	Colorante
APO/EVA (60:40)	190	195	205	200
APO/TA/EVA (60:10:30)	215	230	240	248
APO/TA/GSH/EVA (60:8:2:30)	215	235	245	255
APO/LA/EVA (49:21:30)	215	226	232	230

5 Todos los materiales usados durante el proceso de extrusión se protegieron de la luz para evitar la oxidación catalizada por la luz. La extrusora se ajustó a las temperaturas requeridas y se dejó que alcanzara el equilibrio. Después de que la extrusora alcanzó el equilibrio, se extruyeron aproximadamente 15 gramos de la mezcla y se cortaron en cilindros de 18 pulgadas. El diámetro se midió en 2,4 mm. Luego se cortaron los cilindros para la longitud deseada del implante de 26 mm.

10 Los implantes luego se lavaron colocándolos sobre un tamiz de aluminio y sumergiéndolos en etanol (aproximadamente 50 ml por implante). Los implantes se lavaron durante aproximadamente 30, 60 ó 120 minutos en baño de etanol. Los implantes lavados se secaron al aire durante 10 minutos y se secaron en estufa a 40 °C durante 1 hora antes de secarse en estufa al vacío durante 24 horas a 30 °C. Los implantes se envasaron en viales de vidrio de 20 ml en presencia de gas argón, se sellaron y luego se esterilizaron por irradiación gamma.

Ejemplo 2 – Caracterización *in vitro* de los dispositivos implantables extruidos

15 Los cilindros extruidos preparados como se describió anteriormente se caracterizaron por la carga de fármaco total por la velocidad de liberación del fármaco.

Evaluación de la carga del fármaco

20 Los implantes preparados con el 70% de ApoH:30% de EVA se cortaron en trozos de 2 mm, se pesaron con precisión y se colocaron en matraces volumétricos de 250 ml. Se añadieron aproximadamente 200 ml de metanol a cada matraz, y la solución se agitó continuamente a temperatura ambiente hasta que se disolvieron los implantes. La solución luego se ensayó para determinar el contenido del fármaco.

El contenido de ApoH promedio para los cilindros no lavados, lavados y esterilizados fue de entre el 66,9 y el 67,9% de ApoH, correspondiente al 95,6–97% de recuperación.

Evaluación de la liberación del fármaco

25 Los experimentos se realizaron para determinar la tasa de apomorfina liberada de los cilindros extruidos. El medio para estos estudios fue del 0,5% de dodecilsulfato sódico (“SDS”). Los cilindros prepesados se colocaron en frascos de tapa a rosca de 100 ml con 50 ml de medio y se colocaron en un agitador orbital. El agitador orbital se alojó en un incubador mantenido a 37 °C. Se realizó el muestreo por reemplazo periódico del medio. Las muestras obtenidas se analizaron por HPLC.

30 La Figura 1 muestra la liberación de apomorfina de los implantes que han sido cargados con el 50, 60 ó 70% de apomorfina y que han sido lavados durante 30, 60 ó 120 minutos. Los datos de liberación *in vitro* indican que los implantes liberaron una cantidad alta de apomorfina durante los primeros días, luego se alcanzó el estado estacionario entre aproximadamente 3 y 7 días. Debido a que la carga de fármaco aumentó, la velocidad de liberación de ApoH aumentó para los implantes lavados hasta una hora. Los datos de los implantes lavados durante 2 horas no mostraron diferencia significativa en cuanto a la velocidad de liberación para los diferentes niveles de carga del fármaco.

35 La Figura 2 muestra la liberación de ApoH y LA de un implante del 49% de ApoH/21% de LA/EVA. ApoH y LA alcanzaron las velocidades de liberación en el estado estacionario en un lapso de aproximadamente 3 días.

Ejemplo 3 – Evaluación *in vivo* de los dispositivos implantables cargados con fármaco

5 A cuatro monos cynomolgus lesionados con MPTP, no tratados con L-DOPA se administraron tres dispositivos implantables con forma de cilindro de 2,4 mm diámetro x 2,6 cm de longitud preparados como se describió anteriormente, cada uno con el 33% de acetato de vinilo, y se cargaron con 98 mg \pm 10% de HCl de apomorfina (68,5% de apomorfina). Los dispositivos se implantaron entre los omóplatos usando un trocar. Para la comparación, tres monos adicionales lesionados con MPTP, no tratados con L-DOPA, recibieron inyecciones subcutáneas diarias pulsátiles de apomorfina en una dosis de 0,2 mg/kg, que es la dosis mínima efectiva para obtener el estado "ACTIVO" en el animal.

10 Todos los monos que recibieron implantes de apomorfina estuvieron continuamente en un estado "ACTIVO" un día después de la implantación, con un nivel de apomorfina promedio en el estado estacionario de aproximadamente 0,5 – 1,0 ng/ml obtenido después de una explosión inicial. Por el contrario, los animales que recibieron inyecciones pulsátiles estuvieron en "ACTIVO" durante sólo aproximadamente 90 minutos después de cada administración de apomorfina.

15 Después de 8,3 días (intervalo 7–10) de inyecciones diarias de apomorfina, todos los animales del grupo de inyección pulsátil desarrollaron disquinesias. Sin embargo, en el grupo del implante, ningún animal desarrolló disquinesia durante el tratamiento (hasta seis meses). Los implantes de apomorfina EVA proporcionaron niveles plasmáticos continuos de apomorfina, lo que permite la estimulación continua de los receptores dopaminérgicos estriatales sin inicio de la disquinesia durante los seis meses de duración de la evaluación.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo implantable para la administración de un agonista de dopamina a un mamífero que lo necesita, que comprende un agonista de dopamina y una matriz polimérica no erosionable, biocompatible,
- 5 en donde dicho agonista de dopamina se encapsula dentro de dicha matriz por un proceso de extrusión, en donde dicho agonista de dopamina y el polímero se mezclan, se funden y se extruyen en una estructura,
- en donde el dispositivo implantable está sin recubrir,
- en donde el agonista de dopamina se selecciona de apomorfina, lisurida, pergolida, bromocriptina, pramipexol, ropinerol y rotigotina, y
- 10 en donde, cuando dicho dispositivo implantable se implanta por vía subcutánea en dicho mamífero, dicho agonista de dopamina se libera en forma continua *in vivo* durante un período de tiempo sostenido a través de los poros que se abren a la superficie de dicha matriz a una velocidad que origina un nivel plasmático en estado estacionario de al menos 0,01 ng/ml durante el período de tiempo sostenido,
- en donde el período de tiempo sostenido es de al menos 3 meses.
- 15 2. Un dispositivo implantable de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende dimensiones de 2 a 3 mm de diámetro y 2 a 3 cm de longitud.
3. Un dispositivo implantable de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicho dispositivo implantable libera 0,1 a 10 mg de agonista de dopamina por día *in vitro*.
4. Un dispositivo implantable para la administración de un agonista de dopamina a un mamífero que lo necesita, que comprende un agonista de dopamina y una matriz polimérica no erosionable, biocompatible,
- 20 en donde dicho agonista de dopamina se encapsula dentro de dicha matriz por un proceso de extrusión, en donde dicho agonista de dopamina y el polímero se mezclan, se funden y se extruyen en una estructura,
- en donde el dispositivo implantable está sin recubrir,
- en donde el agonista de dopamina se selecciona de apomorfina, lisurida, pergolida, bromocriptina, pramipexol, ropinerol y rotigotina, y
- 25 en donde cuando dicho dispositivo implantable se implanta por vía subcutánea en un mamífero, dicho agonista de dopamina se libera en forma continua *in vivo* durante un período de tiempo sostenido a través de los poros que se abren a la superficie de dicha matriz a una velocidad de al menos 0,1 mg de agonista de dopamina por día en estado estacionario,
- en donde el período de tiempo sostenido es de al menos 3 meses.
- 30 5. Un dispositivo implantable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la matriz polimérica comprende copolímero de etileno y acetato de vinilo (EVA).
6. Un dispositivo implantable de acuerdo con la reivindicación 5, donde dicho EVA comprende 33% de acetato de vinilo.
7. Un dispositivo implantable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que
- 35 comprende 10 al 85% de agonista de dopamina.
8. Un dispositivo implantable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho agonista de dopamina se selecciona de lisurida, pergolida, bromocriptina, pramipexol, ropinerol y rotigotina.
9. Un dispositivo implantable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1–7, en donde dicho agonista de dopamina es apomorfina.
- 40 10. Un dispositivo implantable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1–7, en donde dicho agonista de dopamina es lisurida.
11. Un dispositivo implantable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1–7, donde dicho agonista de dopamina se selecciona de pramipexol, ropinerol y rotigotina.
- 45 12. Un dispositivo implantable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el dispositivo implantable se lava.
13. Un dispositivo implantable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende un agente antiinflamatorio encapsulado dentro de dicha matriz.

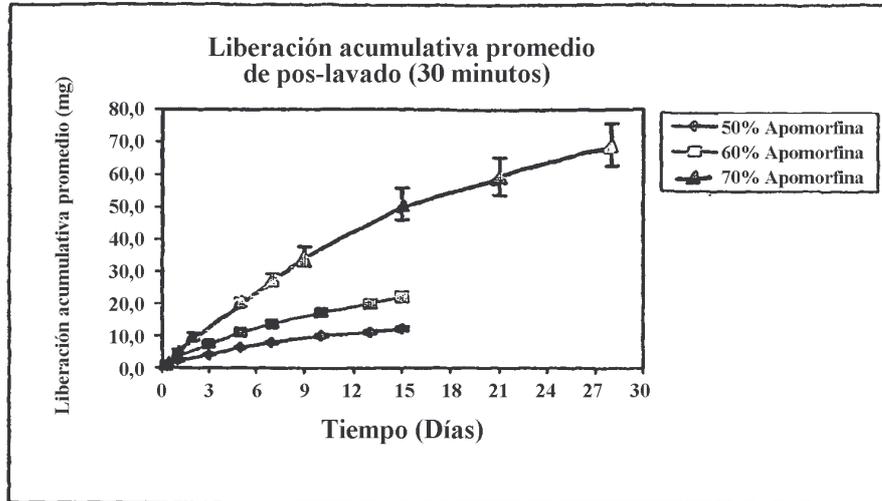
14. Un dispositivo implantable de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho agente antiinflamatorio es un esteroide.
15. Un dispositivo implantable de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho agente antiinflamatorio es un fármaco antiinflamatorio no esteroide ("NSAID").
- 5 16. Un dispositivo implantable de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho agente antiinflamatorio es una antihistamina.
17. Un dispositivo implantable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende un antioxidante encapsulado dentro de dicha matriz.
- 10 18. Un agonista de dopamina para el tratamiento de un mamífero que sufre de una enfermedad o afección para la cual la administración del agonista de dopamina es terapéuticamente beneficiosa,
- en donde dicho tratamiento comprende administrar al menos un dispositivo implantable por vía subcutánea,
- en donde cada uno de dicho al menos un dispositivo implantable comprende el agonista de dopamina encapsulado dentro de una matriz polimérica no erosionable, biocompatible,
- 15 en donde dicho agonista de dopamina se encapsula dentro de dicha matriz por un proceso de extrusión, donde dicho agonista de dopamina y el polímero se mezclan, se funden y se extruyen en una estructura,
- en donde el dispositivo implantable está sin recubrir,
- en donde el agonista de dopamina se selecciona de apomorfina, lisurida, pergolida, bromocriptina, pramipexol, ropinerol y rotigotina, y
- 20 en donde dicho agonista de dopamina se libera en forma continua *in vivo* de cada uno de dicho al menos un dispositivo implantable durante un período de tiempo sostenido a través de los poros que se abren a la superficie de dicha matriz a una velocidad que origina un nivel plasmático en estado estacionario de al menos 0,01 ng/ml durante el período de tiempo sostenido,
- en donde el período de tiempo sostenido es de al menos 3 meses.
- 25 19. Un agonista de dopamina de acuerdo con la reivindicación 18, donde dicho al menos un dispositivo implantable comprende una multiplicidad de dispositivos implantables individuales, y
- en donde la combinación de dichos dispositivos implantables libera en forma continua agonista de dopamina *in vivo* durante un período de tiempo sostenido a una velocidad que origina un nivel plasmático en estado estacionario de al menos 0,05 ng/ml durante el período de tiempo sostenido.
- 30 20. Un agonista de dopamina de acuerdo con la reivindicación 18 ó 19, en donde dicho dispositivo implantable es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
21. Un agonista de dopamina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 para el tratamiento de enfermedad de Parkinson.
22. Un agonista de dopamina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 para el tratamiento de parkinsonismo inducido por toxina o enfermedad.
- 35 23. Un agonista de dopamina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 para el tratamiento de disfunción eréctil o síndrome de piernas inquietas.
24. Un agonista de dopamina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 23, en donde dicho tratamiento comprende el implante por vía subcutánea de cada uno de dichos al menos un dispositivo implantable en el sitio seleccionado del brazo superior, la espalda y el abdomen.
- 40 25. Un agonista de dopamina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 23, que además comprende la administración de un agente antiinflamatorio.
26. Un agonista de dopamina de acuerdo con la reivindicación 25, en donde dicho agente inflamatorio está encapsulado en al menos uno de dichos al menos un dispositivo implantable.
- 45 27. Un agonista de dopamina de acuerdo con la reivindicación 25, en donde dicho agente antiinflamatorio está encapsulado dentro de una matriz polimérica no erosionable, biocompatible que no comprende dicho agonista de dopamina, y en donde dicho tratamiento comprende la administración de dicha matriz polimérica que comprende dicho agente antiinflamatorio por vía subcutánea.
28. Un agonista de dopamina de acuerdo con la reivindicación 25, en donde dicho agente inflamatorio está

destinado a la administración por medio de una vía seleccionada de inyección local, inyección sistémica, inyección subcutánea y administración oral.

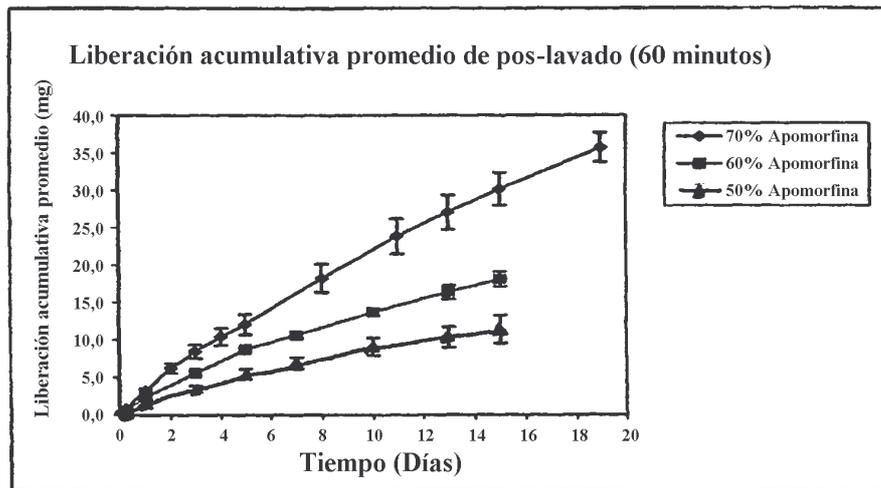
29. Un agonista de dopamina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18–28, en donde dicho agonista de dopamina se selecciona de lisurida, pergolida, bromocriptina, pramipexol, ropinerol y rotigotina.
- 5 30. Un agonista de dopamina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18–28, en donde dicho agonista de dopamina es apomorfina.
31. Un kit que comprende al menos un dispositivo implantable que comprende un agonista de dopamina y encapsulado dentro de una matriz polimérica no erosionable, biocompatible,
- 10 en donde dicho agonista de dopamina se encapsula dentro de dicha matriz por un proceso de extrusión, en donde dicho agonista de dopamina y el polímero se mezclan, se funden y se extruyen en una estructura,
- en donde el dispositivo implantable está sin recubrir,
- en donde el agonista de dopamina se selecciona de apomorfina, lisurida, pergolida, bromocriptina, pramipexol, ropinerol y rotigotina, y
- 15 en donde, cuando dicho al menos un dispositivo implantable se implanta por vía subcutánea en un mamífero, dicho agonista de dopamina se libera en forma continua *in vivo* de cada uno de dichos al menos un dispositivo implantable durante un período de tiempo sostenido a través de los poros que se abren a la superficie de dicha matriz a una velocidad que origina un nivel plasmático en estado estacionario de al menos 0,01 ng/ml durante el período de tiempo sostenido, en donde el período de tiempo sostenido es de al menos 3 meses, e instrucciones para uso en un método de administración de un agonista de dopamina a un mamífero que lo necesita.
- 20 32. Un kit de acuerdo con la reivindicación 31, en donde dicho al menos un dispositivo implantable comprende una multiplicidad de dispositivos implantables individuales, y en donde, cuando la combinación de dichos dispositivos implantables se implanta por vía subcutánea en un mamífero, dichos dispositivos implantables liberan continuamente el agonista de dopamina *in vivo* durante un período de tiempo sostenido a una velocidad que origina un nivel plasmático en estado estacionario de al menos 0,05 ng/ml durante el período de tiempo sostenido.
- 25 33. Un kit de acuerdo con la reivindicación 31 ó 32, en donde dicho dispositivo implantable libera el agonista de dopamina a una velocidad de al menos 0,1 mg por día *in vitro*.
34. Un kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 33, en donde cada uno de dichos dispositivos implantables comprende EVA.
35. Un kit de acuerdo con la reivindicación 34, en donde dicho EVA comprende el 33% de acetato de vinilo.
- 30 36. Un kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 35, en donde cada uno de dichos dispositivos implantables comprende 10 al 85% de agonista de dopamina.
37. Un kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 36, en donde dicho agonista de dopamina se selecciona de lisurida, pergolida, bromocriptina, pramipexol, ropinerol y rotigotina.
- 35 38. Un kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 36, en donde dicho agonista de dopamina es apomorfina.
39. Un kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 37, en donde dicho agonista de dopamina es lisurida.

Figura 1

A



B



C

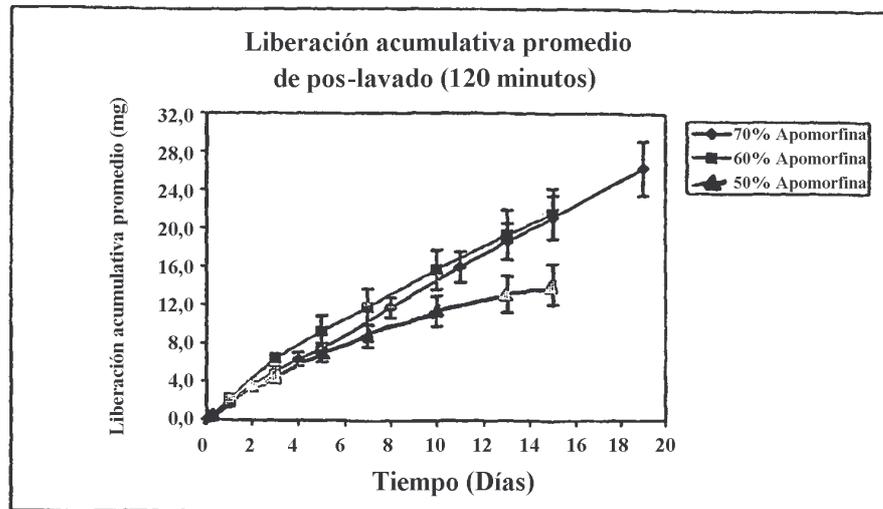


Figura 2

