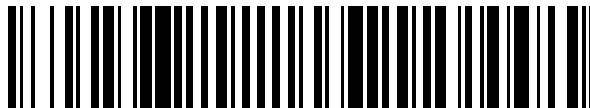


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 376**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2007** **E 07755118 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013** **EP 2010184**

54 Título: **Implantes para el tratamiento de estados asociados con dopamina**

30 Prioridad:

06.04.2006 US 789961 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.05.2013

73 Titular/es:

**NUPATHE INC. (50.0%)
227 WASHINGTON STREET SUITE 200
CONSHOHOCKEN, PA 19428, US y
THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF
PENNSYLVANIA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SEBREE, TERRI B. y
SIEGEL, STEVEN J.**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 402 376 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

Implantes para el tratamiento de estados asociados con dopamina

5 Solicitudes relacionadas:

Esta solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud provisional estadounidense con n.º de serie 60/789.961, presentada el 6 de abril de 2006.

10 Antecedentes de la invención:

15 La enfermedad de Parkinson es una enfermedad degenerativa progresiva del sistema nervioso central. El riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson aumenta con la edad y los individuos afectados son habitualmente adultos con más de 40 años de edad. La enfermedad de Parkinson se produce en todas las partes del mundo y afecta a más de un millón de individuos sólo en los Estados Unidos.

20 Aunque la principal causa de la enfermedad de Parkinson no se conoce, se caracteriza por degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. La sustancia negra es una parte de la parte inferior del cerebro, o tronco encefálico, que ayuda a controlar los movimientos voluntarios. Se cree que la escasez de dopamina en el cerebro producida por la pérdida de estas neuronas produce los síntomas observables de la enfermedad.

25 Los síntomas de la enfermedad de Parkinson varían de un paciente a otro. El síntoma más común es una escasez de movimiento, por ejemplo, rigidez caracterizada por un aumento de agarrotamiento de los músculos esqueléticos voluntarios. Los síntomas adicionales incluyen temblor en reposo, bradicinesia (lentitud de movimiento), falta de equilibrio y problemas al caminar. Los síntomas secundarios comunes incluyen depresión, alteración del sueño, mareos, postura encorvada, demencia y problemas con el habla, la respiración y al tragar. Los síntomas empeoran progresivamente y finalmente dan como resultado la muerte.

30 Los tratamientos quirúrgicos disponibles para la enfermedad de Parkinson incluyen palidotomía, trasplantes de tejido cerebral y estimulación cerebral profunda. Obviamente, tales tratamientos son procedimientos altamente invasivos acompañados por los riesgos habituales de la cirugía cerebral, incluyendo accidente cerebrovascular, pérdida parcial de visión, dificultades con el habla y al tragar y confusión.

35 También se dispone de una variedad de tratamientos quimioterápicos para la enfermedad de Parkinson. Quizá el mejor conocido es la administración de levodopa, un precursor de dopamina. Aunque la administración de levodopa puede dar como resultado una mejora espectacular de los síntomas, los pacientes pueden experimentar efectos secundarios graves, incluyendo náuseas y vómitos. La administración simultánea de carbidopa con levodopa es una mejora significativa, inhibiendo la adición de carbidopa al metabolismo de levodopa en el intestino, el hígado y otros tejidos, permitiendo de ese modo que más levodopa alcance el cerebro. Enfoques terapéuticos adicionales incluyen el uso de agonistas de dopamina tales como ropinirol, pergolida y apomorfina.

45 El documento de la técnica anterior EP 1797871 da a conocer una forma farmacéutica de liberación sostenida de acción prolongada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que comprende un agonista del receptor de dopamina (como ropinirol) y un compuesto adicional de polímero biodegradable farmacéuticamente aceptable (como poli(lactida-glicolida), en el que el contenido del agonista del receptor de dopamina en la forma farmacéutica de liberación sostenida es del 5-50% en peso y el contenido de los compuestos adicionales de polímero farmacéuticamente aceptable es del 50-95% en peso.

50 Sumario de la invención:

La presente invención se refiere al menos en parte a un implante biodegradable para su uso en el tratamiento de un sujeto para un estado asociado con dopamina según la reivindicación 1. Además, se refiere al menos en parte a un implante biodegradable según la reivindicación 7. Los aspectos específicos de la presente invención se describen en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

55 Breve descripción de los dibujos:

La figura 1 es un gráfico que muestra los patrones de liberación de un implante de 40% de ropinirol/60% de PLA con recubrimientos de PLGA 85:15 (+) y PLA 100 (X).

60 La figura 2 es un gráfico que muestra los patrones de liberación de 40% de ropinirol con 30% de PCL-L (PCL de bajo peso molecular) y 30% de PCL-M (PCL de peso molecular medio).

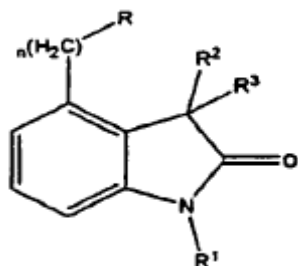
65 Descripción detallada de la invención:

En una realización, la invención se refiere a un implante biodegradable para su uso en un método para tratar a un sujeto para un estado asociado con dopamina. El método incluye administrar al sujeto un implante biodegradable, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de modulación de dopamina.

5 El término "estado asociado con dopamina" incluye enfermedad de Parkinson, trastorno por déficit de atención (TDA), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), autismo, trastorno generalizado del desarrollo (TGD), síndrome de Asberger, parkinsonismo inducido por toxinas, parkinsonismo inducido por enfermedad, disfunción eréctil, síndrome de las piernas inquietas e hiperprolactinemia. El término "parkinsonismo" incluye estados que resultan de lesión en el sistema nervioso central que pueden hacer que un individuo muestre síntomas similares a los de la enfermedad de Parkinson. El parkinsonismo puede resultar, por ejemplo, de la exposición a toxinas, por ejemplo, envenenamiento por manganeso o monóxido de carbono o administración de MPTP, o de un estado patológico tal como encefalitis.

15 El término "compuesto de modulación de dopamina" incluye tanto agonistas como antagonistas de dopamina. En la presente invención, el compuesto de modulación de dopamina es un agonista de dopamina. Los ejemplos de agonistas de dopamina incluyen compuestos que pueden unirse a uno o más subgrupos de receptores de dopamina, dando como resultado un efecto terapéutico beneficioso en un individuo tratado con el agonista. Los agonistas de dopamina pueden ser agonistas para al menos el subgrupo D2 de receptores de dopamina y también pueden ser agonistas para los receptores D1 y/o D3. Los compuestos de modulación de dopamina de la invención incluyen apomorfina, lisurida, pergolida, bromocriptina, pramipexol, compuestos de 4-alkilamino-2(3H)-indolona (por ejemplo, ropinirol), rotigotina, docarpamina, tergurida, cabergolina, levodopa, esferamina, romergolina, carmoxirol, zelandopam, sumanirol, sibenadet y combinaciones de dos o más de estos agonistas de dopamina. También se incluyen sales, ésteres, profármacos y metabolitos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. En una realización adicional, el compuesto agonista de dopamina es ropinirol.

25 El término "compuesto de 4-alkilamino-2(3H)-indolona" incluye compuestos de la fórmula (I):



(I)

30 en la que:

R es amino, alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, dialquenilamino, N-alkil-N-alkenilamino, bencilamino, dibencilamino, arilalquilamino o diarilalquilamino;

35 R¹, R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; y

n es 1, 2 ó 3, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 En una realización adicional, R es 4-hidroxifenetilamino o di-(4-hidroxifenetilamino). En otra realización adicional, R es amino, di-n-propilamino, n-propil-n-butilamino o 4-hidroxifenetilamino. En una realización, R¹, R² y R³ son cada uno alquilo inferior (por ejemplo, de 1-6 carbonos). En otra realización adicional, R¹, R² y R³ son cada uno hidrógeno. Todavía en otra realización adicional, n es 2. En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 4-(2-di-n-propilaminoetil)-2(3H)-indolona ("ropinirol") o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 El término "alquilo inferior" incluye grupos de cadena lineal y ramificada de desde 1 hasta 6 carbonos, preferiblemente metilo, etilo, propilo o butilo para cada alquilo en R y desde 1 hasta 4 carbonos, preferiblemente metilo, para cada uno de R¹, R² y R³.

50 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de modulación de dopamina también son parte de esta invención. Las sales se preparan mediante métodos bien conocidos en la técnica y se forman tanto con ácidos orgánicos como inorgánicos, por ejemplo: ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, bismetilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico. Pueden usarse

convenientemente las sales de hidrácidos halogenados.

Los productos alquilados pueden prepararse mediante alquilación de los compuestos de amino originales de fórmula I en los que R es amino o un amino secundario. Por ejemplo, los productos N-alquilados, fórmula I cuando R es un amino secundario o terciario, se preparan convenientemente mediante alquilación reductora usando, por ejemplo, el aldehído en una o dos cantidades equivalentes molares en condiciones de reducción, tal como en condiciones de hidrogenación catalítica sobre un catalizador de paladio o platino o tal como usando formaldehído-ácido fórmico cuando R es dimetilamino.

Puede usarse N-alquilación, tal como usando un haluro de bencilo o alilo en presencia de un agente de unión de ácido en condiciones estándar suaves. También se usa la protección del hidrógeno de amino en el anillo durante la alquilación si es necesario tal como se conoce en la técnica. Se introducen sustituyentes de alquilo en las posiciones 1 ó 3 en el anillo de indolona mediante la formación de derivados de litio en la posición del anillo, tal como usando butil-litio, seguido por la reacción con un haluro de alquilo inferior, especialmente un yoduro de alquilo.

El término "implante" incluye dispositivos quirúrgicamente implantables compuestos por una o más secciones. Las secciones pueden ser de cualquier tamaño que permita que el implante realice su función deseada. En una realización, las secciones y/o el implante pueden extraerse del sujeto. En otra realización, el implante está compuesto por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más secciones diferenciadas. En otra realización, la sección puede tener forma de varilla. En una realización adicional, el implante está compuesto por un polímero biocompatible y/o biodegradable. Preferiblemente, los implantes pueden extraerse durante todo el periodo de tiempo en el que el compuesto de modulación de dopamina se está liberando al sujeto a niveles terapéuticos. Las secciones pueden tener forma de varillas, discos, media luna, conos, esferas y cualquier otra forma que permite que el implante realice su función deseada. En una realización, las secciones son macroscópicas (por ejemplo, de al menos 1 mm de diámetro). En una realización adicional, las secciones tienen forma de varilla. En otra realización adicional, el diámetro de las secciones es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mm de diámetro y de aproximadamente 0,5 cm a aproximadamente 10 cm de longitud. En otra realización adicional, el diámetro de las secciones es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mm de diámetro y de aproximadamente 0,5 cm a aproximadamente 5 cm de longitud. En otra realización adicional, las secciones son de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 3 mm de diámetro y de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 3 cm de longitud.

En determinadas realizaciones, el término "implante" también incluye micropartículas. Las micropartículas son partículas de forma esférica, aunque a veces las micropartículas pueden tener forma irregular. Las micropartículas pueden variar en tamaño, oscilando desde submicrómetros hasta 1 mm o menos. En una realización adicional, las micropartículas son de 1-500 micrómetros, más preferiblemente de 25-180 micrómetros, y se preparan de manera que la administración de las micropartículas a un sujeto pueda llevarse a cabo con una aguja de calibre convencional.

Las micropartículas pueden administrarse a un sujeto en una única administración, liberando el fármaco de una manera constante o pulsada al interior del sujeto y eliminando la necesidad de inyecciones repetitivas. Las micropartículas pueden ser mixtas en tamaño o tipo para proporcionar el suministro del compuesto de modulación de dopamina al sujeto de manera multifásica y/o de manera que proporcione diferentes agentes al sujeto en diferentes tiempos, o una mezcla de agentes al mismo tiempo.

Las micropartículas pueden prepararse mediante cualquier método que pueda producir micropartículas. Un método de preparación es el descrito en la patente estadounidense n.º 4.389.330. En este método, el compuesto se disuelve o dispersa en un disolvente apropiado. Se añade el material de matriz polimérica al medio que contiene el compuesto en una cantidad en relación con su carga deseada. Opcionalmente, todos los componentes del producto de micropartícula pueden combinarse juntos en el medio de disolvente.

Los disolventes para el compuesto y el material de matriz polimérica que pueden emplearse incluyen disolventes orgánicos, tales como acetona; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, cloruro de metileno y similares; compuestos de hidrocarburo aromático, compuestos de hidrocarburo aromático halogenado; éteres cíclicos; alcoholes, tales como alcohol bencílico; acetato de etilo; y similares.

El término "biodegradable" incluye implantes que comprenden polímeros que se degradan mediante procesos corporales en productos fácilmente desechables por el organismo y, ventajosamente, que no se acumulan en el organismo. Los productos de la biodegradación también deben ser biocompatibles con el organismo en el mismo sentido que la matriz polimérica es biocompatible con el organismo. Los ejemplos adecuados de polímeros biodegradables incluyen poli(ácido glicólico), ácido poli-D,L-láctico, ácido poli-L-láctico (PLA), copolímeros de los anteriores (por ejemplo, PLGA, por ejemplo, PLGA 85:15, PLGA 75:25, PLGA 50:50, etc.), poli(ácidos carboxílicos alifáticos), copolioxalatos, policaprolactona (PCL), polidioxonona, poli(ortocarbonatos), poli(acetales), poli(ácido láctico-caprolactona), poliortoésteres, poli(ácido glicólico-caprolactona), polianhídridos y polímeros naturales incluyendo albúmina, caseína y ceras, tales como, mono y diestearato de glicerol, y similares. Además, algunos polímeros también pueden modificarse con modificaciones de ocupación de centros activos tales como ocupación de

alquilo. Tales ocupaciones de centros activos se describen en Journal of Controlled Release 52 (1998) 53-62 y Journal of Controlled Release 67 (2000) 281-29.

5 En una realización adicional, el polímero se selecciona de modo que interaccione con el compuesto de modulación de dopamina a través de interacciones iónicas. Estas interacciones pueden retardar la liberación de un compuesto de modulación de dopamina cargado o iónicamente activo. Por ejemplo, un compuesto de modulación de dopamina cargado positivamente tal como ropinirol HCl puede interactuar con un polímero cargado negativamente.

10 En una realización, el implante está compuesto por un polímero es biocompatible. El término "biocompatible" incluye polímeros que no son tóxicos para el cuerpo humano, no son carcinogénicos y no inducen significativamente inflamación en los tejidos corporales.

15 En una realización, el polímero comprende polilactida o un copolímero que comprende polilactida tal como dl(polilactida-co-glicolida). Los ejemplos de tales polímeros biodegradables incluyen los que comprenden aproximadamente del 30 al 100% de polilactida y del 0 al 70% de poliglicolida. El copolímero y el compuesto de modulación de dopamina pueden fabricarse dando lugar a un implante a través de colada por disolvente y moldeo por compresión. En una realización, los polímeros individuales y el compuesto se disuelven en un disolvente orgánico y se someten a colada por disolvente a una temperatura a la que el disolvente se evapora durante un periodo de tiempo que permite el secado completo de la mezcla de polímero-compuesto. El secado completo puede evaluarse pesando el material al comienzo de la colada por disolvente y al final de la colada por disolvente para garantizar que todo el disolvente se ha evaporado. Puede observarse que debe tenerse cuidado para formar una mezcla homogénea para evitar la creación de zonas macroscópicas de altas concentraciones del compuesto de modulación de dopamina lo que puede dar como resultado un "vertido del fármaco."

25 En la presente invención, los implantes comprenden adicionalmente un recubrimiento hidrófobo que puede comprender uno o más polímeros hidrófobos. Los ejemplos de tales polímeros hidrófobos incluyen PLGA (incluyendo, pero sin limitarse a, PLGA 85:15, PLGA 75:25, PLGA 50:50, etc.), policaprolactona (PCL), PLA, etilcelulosa y combinaciones y copolímeros de los mismos (incluyendo, pero sin limitarse a, PLGA-co-PCL y PLA-co-PCL). En una realización adicional, los polímeros hidrófobos se seleccionan para reducir la permeabilidad al agua del implante y para ralentizar la liberación del compuesto de modulación de dopamina. El recubrimiento hidrófobo puede aplicarse al implante mediante recubrimiento por inmersión del implante en una disolución del polímero (por ejemplo, una disolución de PLA al 10%). En otra realización adicional, el recubrimiento hidrófobo se selecciona de manera que el fármaco se suministre gradualmente en lugar de con una descarga inicial (por ejemplo, la cantidad de fármaco administrado en el plazo del primer día o semana es significativamente más (por ejemplo, aproximadamente el 50% o más, aproximadamente el 75% o más, aproximadamente el 100% o más, aproximadamente el 200% o más o aproximadamente el 500% o más) que la tasa de liberación del fármaco dos o tres semanas tras la implantación.

40 Las concentraciones de compuesto de modulación de dopamina pueden oscilar desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 95%, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 80%, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 60% o desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 50% en el implante dependiendo del periodo de liberación. En una realización adicional, la concentración de compuesto de modulación de dopamina es de aproximadamente el 20% o de aproximadamente el 40%.

45 En una realización adicional, el implante libera aproximadamente el 0,05%, aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,5%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 1,5%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 3,5%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 4,5%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 5,5%, aproximadamente el 6%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 7,5%, aproximadamente el 8%, aproximadamente el 8,5%, aproximadamente el 9%, aproximadamente el 9,5% o aproximadamente el 10% del compuesto de modulación de dopamina en el implante por día.

55 El término "sujeto" incluye animales (por ejemplo, mamíferos, por ejemplo, gatos, perros, caballos, cerdos, vacas, ovejas, roedores, conejos, ardillas, osos, primates (por ejemplo, chimpancés, gorilas y seres humanos)) que pueden padecer (o actualmente padecen) estados asociados con dopamina. También incluye modelos de animales transgénicos. En una realización adicional, el sujeto en un ser humano que padece enfermedad de Parkinson o parkinsonismos inducidos por enfermedad o toxinas.

60 El término "tratado", "tratando" o "tratamiento" incluye el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un estado asociado con dopamina. El tratamiento incluye la disminución o el alivio de al menos un síntoma asociado con o producido por el estado asociado con dopamina. Por ejemplo, el tratamiento puede producir la disminución de uno o varios síntomas del estado asociado con dopamina o su erradicación completa.

65 El término "cantidad eficaz" del compuesto de modulación de dopamina es aquella cantidad necesaria o suficiente para tratar o prevenir un estado asociado con dopamina en un sujeto, por ejemplo prevenir los diversos síntomas

morfológicos y somáticos de un estado asociado con dopamina en un sujeto. La cantidad eficaz puede variar dependiendo de factores tales como la talla y el peso del sujeto, el tipo de enfermedad o el compuesto de modulación de dopamina particular. Por ejemplo, la elección del compuesto de modulación de dopamina puede afectar a lo que constituye una "cantidad eficaz".

5 El término "cantidad eficaz" también incluye la cantidad del compuesto de modulación de dopamina que producirá un desenlace terapéutico deseado, por ejemplo, un nivel o cantidad eficaz para reducir los síntomas de un estado asociado con dopamina tal como la enfermedad de Parkinson y/o para aumentar los periodos de eficacia terapéutica (periodos de "activación") para un paciente sometido a terapia dopaminérgica crónica por enfermedad de Parkinson idiopática o parkinsonismo inducido por enfermedad o toxinas, o tratamiento beneficioso, es decir, reducción o alivio de los síntomas adversos o indeseables de un estado que puede tratarse con un agonista de dopamina, tal como disfunción eréctil, síndrome de las piernas inquietas o hiperprolactinemia. Para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o el parkinsonismo, la eficacia a menudo se asocia con la reducción en las fluctuaciones de "activación"/"desactivación" asociadas con un régimen de tratamiento particular de la enfermedad de Parkinson, tal como por ejemplo la administración crónica de levodopa. Una cantidad que es "terapéuticamente eficaz" para un sujeto particular puede depender de factores tales como la edad, el peso, la fisiología y/o los síntomas o el estado particular de un sujeto que va a tratarse y podrá determinarse por un profesional médico.

20 En una realización adicional, la cantidad eficaz del compuesto de modulación de dopamina es la cantidad necesaria para lograr una concentración plasmática del compuesto de modulación de dopamina de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 ng/ml, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90 ng/ml, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 80 ng/ml, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 70 ng/ml, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 60 ng/ml, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 ng/ml, de 1 ng/ml a aproximadamente 40 ng/ml, de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 30 ng/ml, de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 20 ng/ml, de 1 ng/ml a aproximadamente 15 ng/ml o de aproximadamente 2,5 ng/ml a aproximadamente 10 ng/ml. En una realización adicional, la cantidad eficaz es eficaz para mantener la concentración plasmática mencionada anteriormente durante al menos un día o más, una semana o más, dos semanas o más, tres semanas o más, cuatro semanas o más, seis semanas o más, dos meses o más, tres meses o más, cuatro meses o más, cinco meses o más, seis meses o más, siete meses o más, ocho meses o más, nueve meses o más, diez meses o más, once meses o más, doce meses o más o durante un año o más.

35 El término "administrar" incluye administrar quirúrgicamente, implantar, insertar o inyectar el implante (o secciones del mismo) en un sujeto. El implante (o sección) puede colocarse de manera subcutánea, intramuscular, o puede ubicarse en otra ubicación corporal que permita que el implante realice su función deseada. Generalmente, los implantes (o secciones) se administran mediante implantación subcutánea en sitios incluyendo, pero sin limitarse a, la parte superior del brazo, la espalda o el abdomen de un sujeto. Otros sitios adecuados para la administración pueden determinarse fácilmente por un profesional médico. Pueden administrarse múltiples implantes o secciones para lograr una dosificación deseada para el tratamiento.

40 En una realización adicional, el compuesto de modulación de dopamina está presente en una cantidad en el implante que es eficaz para mantener un nivel plasmático eficaz del compuesto. En una realización adicional, el nivel plasmático eficaz es de al menos 1 ng/ml durante al menos un día, una semana, un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses, siete meses, ocho meses, nueve meses, diez meses, once meses o doce meses o más. En una realización adicional, el nivel plasmático del compuesto de modulación de dopamina es de entre aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 100 ng/ml, aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 90 ng/ml, aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 80 ng/ml, aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 70 ng/ml, aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 60 ng/ml, aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 50 ng/ml, aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 40 ng/ml, aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 30 ng/ml, aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 20 ng/ml o aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 10 ng/ml.

55 El implante de la presente invención permite mantener un nivel plasmático eficaz de un compuesto de modulación de dopamina en un sujeto, de manera que el nivel plasmático de dicho compuesto se mantenga durante al menos un día. En una realización adicional, la cantidad eficaz es de entre aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 100 ng/ml, aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 90 ng/ml, aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 80 ng/ml, aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 70 ng/ml, aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 60 ng/ml, aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 50 ng/ml, aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 40 ng/ml, aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 30 ng/ml, aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 20 ng/ml o aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 10 ng/ml. En otra realización, los niveles plasmáticos se mantienen durante al menos un día, una semana, un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses, siete meses, ocho meses, nueve meses, diez meses, once meses o doce meses o más.

65 La invención también se refiere a implantes biodegradables para su uso en métodos que comprenden administrar segundos agentes en combinación con los implantes biodegradables de la invención. Los segundos agentes pueden ser cualquier agente que potencie o aumente la eficacia del tratamiento del estado asociado con dopamina y/o

reduzca la inflamación en el sitio de administración del implante biodegradable, o que prevenga o retarde la oxidación de los compuestos de modulación de dopamina. Por ejemplo, un agente antiinflamatorio, tal como por ejemplo, un esteroide (por ejemplo, dexametasona, triamcinolona, betametasona, clobetasol, cortisona, hidrocortisona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), o un agente antiinflamatorio no esteroideo (“AINE”; por ejemplo, diclofenaco potásico, diclofenaco sódico, diclofenaco sódico con misoprostol, diflunisal, etodolaco, fenoprofeno cálcico, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, meclofenamato sódico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozina, piroxicam, sulindaco, tolmetina, inhibidores de COX-2 (por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib), salicilatos acetilados (por ejemplo, aspirina), salicilatos no acetilados (por ejemplo, salicilatos de colina, magnesio y sodio, salicilato)) y/o un antihistamínico (por ejemplo, loratadina (“LT”), astemizol, diclorhidrato de cetirizina, clorfeniramina, dexoclorfeniramina, difenhidramina, napadisilato de mebidrolina, maleato de feniramina, prometazina o terfenadina). Los segundos agentes pueden encapsularse dentro del implante biodegradable para prevenir o reducir la inflamación local en el sitio de administración. Los segundos agentes también pueden administrarse por separado al sujeto mediante cualquier vía que permita que los segundos agentes realicen sus funciones deseadas. Los segundos agentes pueden administrarse por vía oral, parenteral, tópica, subcutánea, sublingual, etc. Cualquiera de los segundos agentes, o combinaciones de los mismos, también pueden incluirse en el/los mismo(s) implante(s) como agentes de modulación de dopamina o alternativamente, pueden incorporarse en uno o más implantes separados o secciones de los mismos que no incluyen el compuesto de modulación de dopamina. Puede incluirse un antioxidante, por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, glutatión, en el mismo implante o sección del mismo como compuesto de modulación de dopamina para prevenir o reducir la oxidación del compuesto de modulación de dopamina durante la preparación, el almacenamiento y/o la administración del implante o sección del mismo.

En una realización adicional, la invención también incluye un implante biodegradable para su uso en un método para tratar a un sujeto por enfermedad de Parkinson, que comprende administrar al sujeto un implante biodegradable, comprendiendo el implante una cantidad eficaz de ropinirol para tratar la enfermedad de Parkinson.

En otra realización adicional, la invención también se refiere a un implante biodegradable tal como se especifica en las reivindicaciones adjuntas, que comprende ropinirol y un polímero biodegradable.

Los implantes (y secciones de los mismos) pueden fabricarse usando métodos conocidos en la técnica. Para los implantes compuestos por polímeros que son líquidos viscosos a temperaturas de procesamiento de 60-80°C (por ejemplo, policaprolactona y similares), el polímero se funde en un horno, baño de aceite o mediante otro método conocido en la técnica, y el compuesto de modulación de dopamina se mezcla en el polímero fundido con una mezcladora eléctrica. La mezcla homogénea del compuesto de modulación de dopamina y el polímero se forma entonces dando lugar a implantes vertiéndola en moldes y/o mediante extrusión y/o moldeo por compresión.

Para los implantes (o secciones de los mismos) compuestos por polímeros que requieren presión para fluir a la temperatura de procesamiento, el compuesto de modulación de dopamina y el polímero se mezclan en estado fundido en una extrusora/mezcladora de husillo único o doble que calienta y amasa el fármaco y el polímero antes de la extrusión. Los implantes (o secciones de los mismos) se forman entonces mediante extrusión sola o en combinación con moldeo por compresión. Los implantes pueden someterse adicionalmente a recubrimiento por inmersión con una disolución de polímero hidrófobo.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de modulación de dopamina también son parte de esta invención. Las sales se preparan mediante métodos bien conocidos en la técnica y se forman tanto con ácidos orgánicos como inorgánicos, por ejemplo: ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, bismetilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico. Pueden usarse convenientemente las sales de hidrácidos halogenados.

El término “alquilo” incluye grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc.), grupos alquilo de cadena ramificada (isopropilo, terc-butilo, isobutilo, etc.), grupos cicloalquilo (alíclicos) (ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. El término alquilo incluye además grupos alquilo, que pueden incluir adicionalmente átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que sustituyen a uno o más carbonos de la estructura principal hidrocarbonada. En determinadas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene 6 átomos de carbono o menos en su estructura principal (por ejemplo, C₁-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada) y más preferiblemente 4 o menos. Asimismo, los cicloalquilos preferidos tienen desde 3 hasta 8 átomos de carbono en su estructura de anillo y más preferiblemente tienen 5 ó 6 carbonos en la estructura de anillo. El término C₁-C₆ incluye grupos alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono.

Además, el término alquilo incluye tanto “alquilos no sustituidos” como “alquilos sustituidos”, refiriéndose estos últimos a restos alquilo que tienen sustituyentes que sustituyen a un hidrógeno en uno o más carbonos de la

estructura principal hidrocarbonada. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxilo, arilcarboniloxilo, alcoxicarboniloxilo, ariloxicarboniloxilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo; dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático. Los cicloalquenos pueden estar sustituidos adicionalmente, por ejemplo, con los sustituyentes descritos anteriormente. Un “alquilarilo” o un resto “arilalquilo” es alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo, fenilmetil(bencilo)). El término “alquilo” también incluye las cadenas laterales de aminoácidos naturales y no naturales.

El término “arilo incluye grupos, incluyendo grupos aromáticos de único anillo de 5 y 6 miembros que pueden incluir desde cero hasta cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, fenilo, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina y similares. Además, el término “arilo incluye grupos arilo multicíclicos, por ejemplo, tricíclicos, bicíclicos, por ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxofenilo, quinolina, isoquinolina, naftridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina o indolizina. Aquellos grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura de anillo también pueden denominarse “arilheterociclos”, “heterociclos,” “heteroarilos” o “heteroaromáticos”. El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con tales sustituyentes tal como se describió anteriormente, tal como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alquilcarboniloxilo, arilcarboniloxilo, alcoxicarboniloxilo, ariloxicarboniloxilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminoacarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alquencilaminocarbonilo, alquencilaminocarbonilo, arilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquencilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos arilo también pueden condensarse o formar puentes con anillos alicíclicos o heterocíclicos que no son aromáticos para formar un policiclo (por ejemplo, tetralina).

El término “alqueno incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquenos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble enlace.

Por ejemplo, el término “alqueno” incluye grupos alqueno de cadena lineal (por ejemplo, etileno, propeno, buteno, penteno, hexeno, hepteno, octeno, noneno, deceno, etc.), grupos alqueno de cadena ramificada, grupos cicloalqueno (alicíclicos) (ciclopropeno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno), grupos cicloalqueno sustituidos con alquilo o alqueno y grupos alqueno sustituidos con cicloalquilo o cicloalqueno. El término alqueno incluye adicionalmente grupos alqueno que incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que sustituyen a uno o más carbonos de la estructura principal hidrocarbonada. En determinadas realizaciones, un grupo alqueno de cadena lineal o cadena ramificada tiene 6 átomos de carbono o menos en su estructura principal (por ejemplo, C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). Asimismo, los grupos cicloalqueno pueden tener desde 3 hasta 8 átomos de carbono en su estructura de anillo y más preferiblemente tienen 5 ó 6 carbonos en la estructura de anillo. El término C₂-C₆ incluye grupos alqueno que contienen de 2 a 6 átomos de carbono.

Además, el término alqueno incluye tanto “alquenos no sustituidos” como “alquenos sustituidos”, refiriéndose estos últimos a restos alqueno que tienen sustituyentes que sustituyen a un hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal hidrocarbonada. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquino, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxilo, arilcarboniloxilo, alcoxicarboniloxilo, ariloxicarboniloxilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

El término “alquino” incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquenos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un triple enlace.

Por ejemplo, el término “alquino” incluye grupos alquino de cadena lineal (por ejemplo, etino, propino, butino, pentino, hexino, heptino, octino, nonino, decino, etc.), grupos alquino de cadena ramificada y grupos alquino sustituidos con cicloalquilo o cicloalqueno. El término alquino incluye además grupos alquino que incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que sustituyen a uno o más carbonos de la estructura principal hidrocarbonada. En determinadas realizaciones, un grupo alquino de cadena lineal o cadena ramificada tiene 6 átomos de carbono o menos en su estructura principal (por ejemplo, C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). El término C₂-C₆ incluye grupos alquino que contienen de 2 a 6 átomos de carbono.

Además, el término alquinilo incluye tanto “alquinilos no sustituidos” como “alquinilos sustituidos”, refiriéndose estos últimos a restos alquinilo que tienen sustituyentes que sustituyen a un a hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal hidrocarbonada. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxilo, arilcarboniloxilo, alcoxicarboniloxilo, ariloxicarboniloxilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

A menos que el número de carbonos se especifique de otro modo, “alquilo inferior” tal como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, pero que tiene desde uno hasta cinco átomos de carbono en su estructura principal. “Alquenilo inferior” y “alquinilo inferior” tienen longitudes de cadena de, por ejemplo, 2-5 átomos de carbono.

El término “alcoxilo” incluye grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos y no sustituidos unidos covalentemente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxilo incluyen grupos metoxilo, etoxilo, isopropiloxilo, propoxilo, butoxilo y pentoxilo. Los ejemplos de grupos alcoxilo sustituidos incluyen grupos alcoxilo halogenados. Los grupos alcoxilo pueden estar sustituidos con grupos tales como alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxilo, arilcarboniloxilo, alcoxicarboniloxilo, ariloxicarboniloxilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o restos aromáticos o heteroaromáticos. Los ejemplos de grupos alcoxilo sustituidos con halógeno incluyen, pero no se limitan a, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, clorometoxilo, diclorometoxilo, triclorometoxilo, etc.

El término “amina” o “amino” incluye compuestos en los que un átomo de nitrógeno está unido covalentemente a al menos un carbono o heteroátomo. El término “alquilamino” incluye grupos y compuestos en los que el nitrógeno está unido a al menos un grupo alquilo adicional. El término “dialquilamino” incluye grupos en los que el átomo de nitrógeno está unido a al menos dos grupos alquilo adicionales. Los términos “arilamino” y “diarilamino” incluyen grupos en los que el nitrógeno está unido a al menos uno o dos grupos arilo, respectivamente.

El término “amida” o “aminocarbonilo” incluye compuestos o restos que contienen un átomo de nitrógeno que está unido al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El término incluye grupos “alcalaminocarbonilo” o “alquilaminocarbonilo” que incluyen grupos alquilo, alquenilo, arilo o alquinilo unidos a un grupo amino unido a un grupo carbonilo. Incluye grupos arilaminocarbonilo que incluyen restos arilo o heteroarilo unidos a un grupo amino que está unido al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. Los términos “alquilaminocarbonilo,” “alquenilaminocarbonilo,” “alquinilaminocarbonilo,” “arilaminocarbonilo,” “alquilcarbonilamino,” “alquenilcarbonilamino,” “alquinilcarbonilamino” y “arilcarbonilamino” están incluidos en el término “amida.” Las amidas también incluyen grupos urea (aminocarbonilamino) y carbamatos (oxicarbonilamino).

El término “hidroxi” o “hidroxilo” incluye grupos con un -OH u -O-.

El término “halógeno” incluye flúor, bromo, cloro, yodo, etc. El término “perhalogenado” generalmente se refiere a un resto en el que todos los hidrógenos están sustituidos por átomos de halógeno.

El término “heteroátomo” incluye átomos de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo.

El término “cíclico” incluye restos de anillo saturados o insaturados, aromáticos o no aromáticos. Los ejemplos de restos cíclicos saturados incluyen piperidina, piperazina, morfolina, ciclohexilo, ciclobutilo, ciclopentilo, etc.

Ejemplos de la invención:

Ejemplo 1: Fabricación del implante

Los implantes se fabrican a través de colada por disolvente y moldeo por compresión. Están presentes cuatro polímeros, 100% de polilactida (PLA), 85% de polilactida con 15% de poliglicolida (PLGA 85:15), 65% de polilactida con 35% de poliglicolida (PLGA 65:35) y 50% de polilactida con 50% de poliglicolida (PLGA 50:50) o bien solos o bien en un sistema combinado de liberación durante un periodo de 1 a 5 meses. Cada copolímero tiene un periodo de degradación característico, que se determina por la razón de lactida con respecto a glicolida y el peso molecular de la molécula resultante producida. Se usa un polímero adicional de policaprolactona (PCL) y/o polilactida (PLA) para pruebas *in vivo* en ratones. Se disuelven polímeros individuales y ropinirol en DMF (dimetilformamida) o DMSO (dimetilsulfóxido) y se someten a colada por disolvente mientras se mezclan a 150°C seguido por evaporación

adicional durante hasta 14 días. Se moldea por compresión el material colado por disolvente a 80° y 25.000 psi (densidad $1,1 \pm 0,10$ gramos/cc).

Ejemplo 2: Ensayo *in vitro*

Se colocan implantes individuales en de 0,5 a 1,0 litros de solución salina tamponada con fosfato (PBS), pH 7,4 a 37°C en movimiento constante. Se midió la cantidad de ropinirol mediante espectro UV, HPLC/UV o GCMS. Cada ensayo incluye controles negativos de implantes realizados de polímero solo y un patrón de ropinirol de 100 ng/ml para evaluar la estabilidad de ropinirol en disolución a lo largo del tiempo. El ensayo también se repitió usando el mismo procedimiento a pH de 2,0 a 6,4.

Ejemplo 3: Ensayo *in vitro*

Se evaluó un implante de 100% de PLA colocando el implante en el interior de botellas de vidrio ámbar limpias que contenían PBS, pH 7,0 a 37°C sobre una mesa vibratoria. Todos los implantes de muestra se diseñaron de manera que la liberación de fármaco total (aproximadamente 5 ó 10 mg dependiendo de la carga) permaneciera por debajo de los límites de solubilidad para crear condiciones sumidero ("sink") (por ejemplo, 10-20 mg/200 ml = 0,05-0,10 mg/ml = menos del 1% de solubilidad de ropinirol en un medio acuoso). Se extrajeron muestras diariamente (L-V) durante tres semanas, seguido por tres veces por semana después de eso (LXV). Todas las series de ensayos se realizaron en placas de 96 pocillos y se incluyó una disolución control positiva, un control negativo que contenía el polímero correspondiente y un frasco de solución salina como blanco. Los ensayos se realizaron con una curva patrón en cada punto de muestra usando el software de cuantificación de espectrofotometría UV de los fabricantes. Se representaron gráficamente los datos para la concentración en 200 ml de disolución de manera que el 20% de los implantes de exactamente 50 mg (10 mg de API) dieran una concentración máxima teórica de 0,05 mg/ml.

La figura 1 es un gráfico que muestra los patrones de liberación de un implante de 40% de ropinirol/60% de PLA con recubrimientos de PLGA 85:15 (+) y PLA 100 (X). Se encontró que los implantes de PLA con recubrimientos de PLA liberaban aproximadamente un 3% del fármaco por día. Esto corresponde a un intervalo de suministro de aproximadamente 1 mes sin una descarga definida durante el periodo inicial.

La figura 2 es un gráfico que muestra los patrones de liberación de 40% de ropinirol con 30% de PCL-L (PCL de bajo peso molecular) y 30% de PCL-M (PCL de peso molecular medio). También se muestra en este gráfico el efecto de o bien lavar para eliminar el ropinirol de superficie antes de someter a prueba o bien recubrir con o bien PCL-M o bien PLGA. Se fabricaron los implantes usando los métodos descritos anteriormente y se usaron procedimientos de mezclado en estado fundido para incorporar una carga de fármaco del 40% con una combinación de PCL-M y PCL-L.

Se encontró que tanto los recubrimientos de PLGA como de PCL-M retrasaban eficazmente la descarga inicial y producían un implante que podía suministrar o bien un 0,3% por día para una preparación de 9-10 meses (recubrimiento de PCL-M) o bien un 0,4% por día para una preparación de 6 meses (recubrimiento de PLGA).

Ejemplo 4: Ensayo con roedores *in vivo*

También se sometieron a prueba los implantes en ratones (n=16). Se mantuvo a los animales con un ciclo de luz:oscuridad 12:12 realizándose todas las pruebas y los procedimientos durante el ciclo de luz.

Se anestesió a los ratones con isoflurano al 5% para inducción al 1% para mantenimiento. Se practicó una incisión de 0,1 a 1 cm en la piel del lado dorsal del animal y se colocó un implante entre la dermis y el músculo. La extracción de los implantes se realiza con anestesia e incisión idénticas seguido por recuperación del implante.

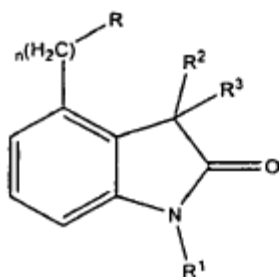
Se evalúa la bioactividad de los implantes de ropinirol en ratones. Los ratones recibieron implantes realizados de PLGA 85:15, PLGA 65: 35, PLGA 50:50 o PCL solo o con entre 35% y 45% de ropinirol para evaluar los efectos de los implantes sobre la locomoción. Tras aproximadamente dos, cuatro, seis, ocho, diez y doce semanas de implantación, se evalúa la distancia total recorrida durante un periodo de treinta minutos. Se extraen los implantes o bien a las 6 semanas o bien a las 12 semanas y se sacrifica a los animales para evaluar los niveles séricos.

EQUIVALENTES

Los expertos en la técnica reconocerán o podrán determinar, usando sólo experimentación de rutina, numerosas realizaciones alternativas a los procedimientos específicos descritos en el presente documento. Se considera que tales realizaciones alternativas están dentro del alcance de la presente invención tal como se define mediante las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Implante biodegradable para su uso en el tratamiento de un sujeto para un estado asociado con dopamina, comprendiendo dicho implante un polímero biocompatible y/o biodegradable y una cantidad eficaz de un compuesto de modulación de dopamina, siendo dicho compuesto de modulación de dopamina un agonista de dopamina seleccionado del grupo que consiste en apomorfina, lisurida, pergolida, bromocriptina, pramipexol, rotigotina, docarpamina, tergurida, cabergolina, levodopa, esferamina, romergolina, carmoxirol, zelandopam, sumanirol, sibenadet, un compuesto de 4-alkilamino-2(3H)-indolona, un compuesto de fórmula (1), ropinirol y combinaciones de los mismos, siendo dicho compuesto de fórmula (1):



(I)

en la que:

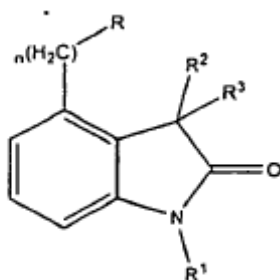
- 15 R es amino, alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, dialquenilamino, N-alkil-N-alkenilamino, bencilamino, dibencilamino, arilalquilamino o diarilalquilamino;

R¹, R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; y

- 20 n es 1, 2 ó 3, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

comprendiendo dicho implante un recubrimiento hidrófobo, siendo dicho estado asociado con dopamina enfermedad de Parkinson, trastorno por déficit de atención (TDA), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), autismo, trastorno generalizado del desarrollo (TGD), síndrome de Asberger, parkinsonismo inducido por toxinas, parkinsonismo inducido por enfermedad, disfunción eréctil, síndrome de las piernas inquietas o hiperprolactinemia.

2. Implante según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de modulación de dopamina está presente en una concentración que oscila entre el 5% y el 50% en el implante.
3. Implante según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que dicho polímero biocompatible y/o biodegradable está cargado.
4. Implante según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, comprendiendo dicho implante una o más secciones, dos o más secciones, teniendo opcionalmente dichas secciones diferentes tasas de degradación y siendo opcionalmente dicha sección extraíble.
5. Implante según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que es para el tratamiento de al menos un síntoma de la enfermedad de Parkinson.
6. Implante según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que dicho recubrimiento hidrófobo es PLA.
7. Implante biodegradable, que comprende un compuesto de modulación de dopamina y un polímero biodegradable, siendo dicho compuesto de modulación de dopamina un agonista de dopamina seleccionado del grupo que consiste en apomorfina, lisurida, pergolida, bromocriptina, pramipexol, rotigotina, docarpamina, tergurida, cabergolina, levodopa, esferamina, romergolina, carmoxirol, zelandopam, sumanirol, sibenadet, un compuesto de 4-alkilamino-2(3H)-indolona, un compuesto de fórmula (1), ropinirol y combinaciones de los mismos, siendo dicho compuesto de fórmula (1):



(I)

en la que:

- 5 R es amino, alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, dialquenilamino, N-alquil-N-alquenilamino, bencilamino, dibencilamino, arilalquilamino o diarilalquilamino;
- R¹, R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; y
- 10 n es 1, 2 ó 3, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende un recubrimiento hidrófobo, y siendo opcionalmente dicho implante extraíble.
8. Implante según la reivindicación 7, en el que dicho compuesto de modulación de dopamina está presente en una cantidad que es eficaz para tratar a un sujeto para un estado asociado con dopamina, siendo opcionalmente dicho estado asociado con dopamina enfermedad de Parkinson, trastorno por déficit de atención (TDA), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), autismo, trastorno generalizado del desarrollo (TGD), síndrome de Asberger, parkinsonismo inducido por toxinas, parkinsonismo inducido por enfermedad, disfunción eréctil, síndrome de las piernas inquietas o hiperprolactinemia.
- 15
- 20 9. Implante según una cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, en el que dicho compuesto de modulación de dopamina está presente en una concentración que oscila entre el 5% y el 50% en el implante.
10. Implante según una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, fabricándose dicho implante usando un procedimiento de mezcla en estado fundido.
- 25
11. Implante según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que dicho polímero biodegradable comprende poli(ácido glicólico), ácido poli-D,L-láctico, ácido poli-L-láctico, copolímeros de los anteriores, poli(ácidos carboxílicos alifáticos), copolioxalatos, policaprolactona, polidioxonona, poli(ortocarbonatos), poli(acetales), poli(ácido láctico-caprolactona), poliortoésteres, poli(ácido glicólico-caprolactona), polianhídridos, polímeros naturales o mezclas de los mismos, siendo opcionalmente dicho polímero albúmina, caseína o una cera.
- 30
12. Implante según la reivindicación 7, en el que dicho recubrimiento hidrófobo comprende uno o más polímeros hidrófobos seleccionados de PLGA, policaprolactona, PLA, etilcelulosa y copolímeros de los mismos.
- 35
13. Implante biodegradable para su uso según la reivindicación 1, siendo el implante biodegradable para su uso en el tratamiento de un sujeto para la enfermedad de Parkinson, que comprende administrar a dicho sujeto dicho implante biodegradable, comprendiendo dicho implante una cantidad eficaz de ropinirol para tratar la enfermedad de Parkinson.
- 40

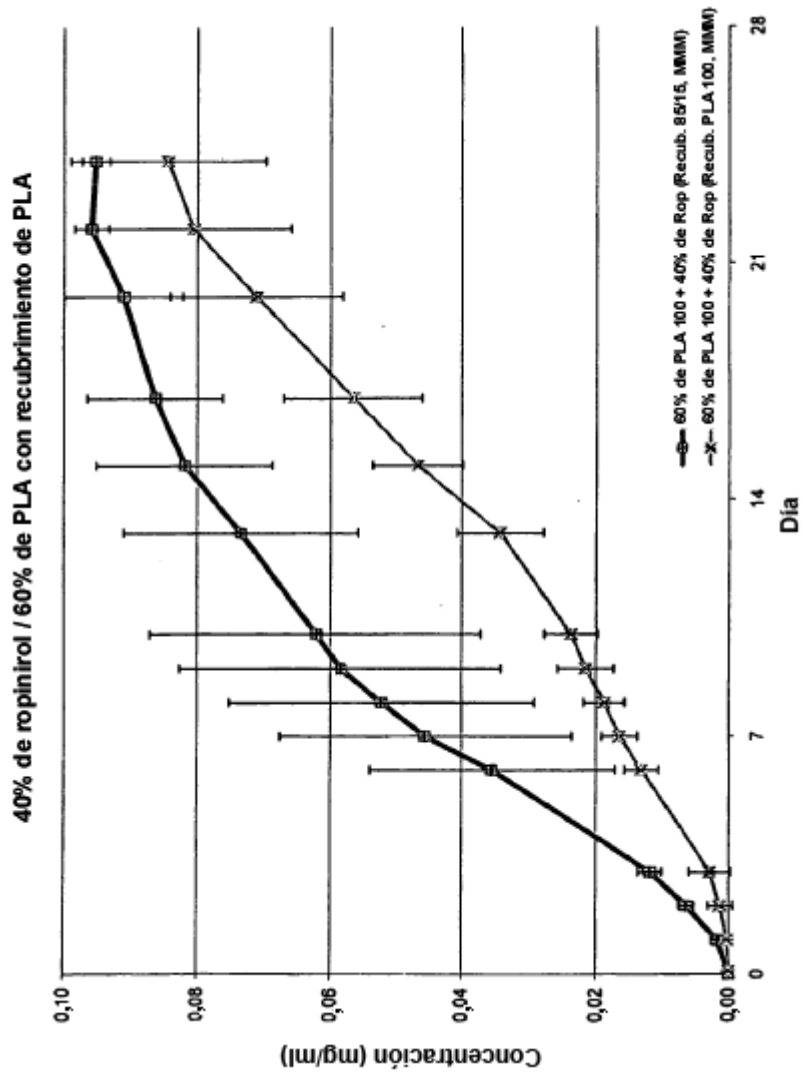


FIGURA 1

40% de ropinirol en PCL-L y PCL-M: Efectos de lavado y recubrimiento

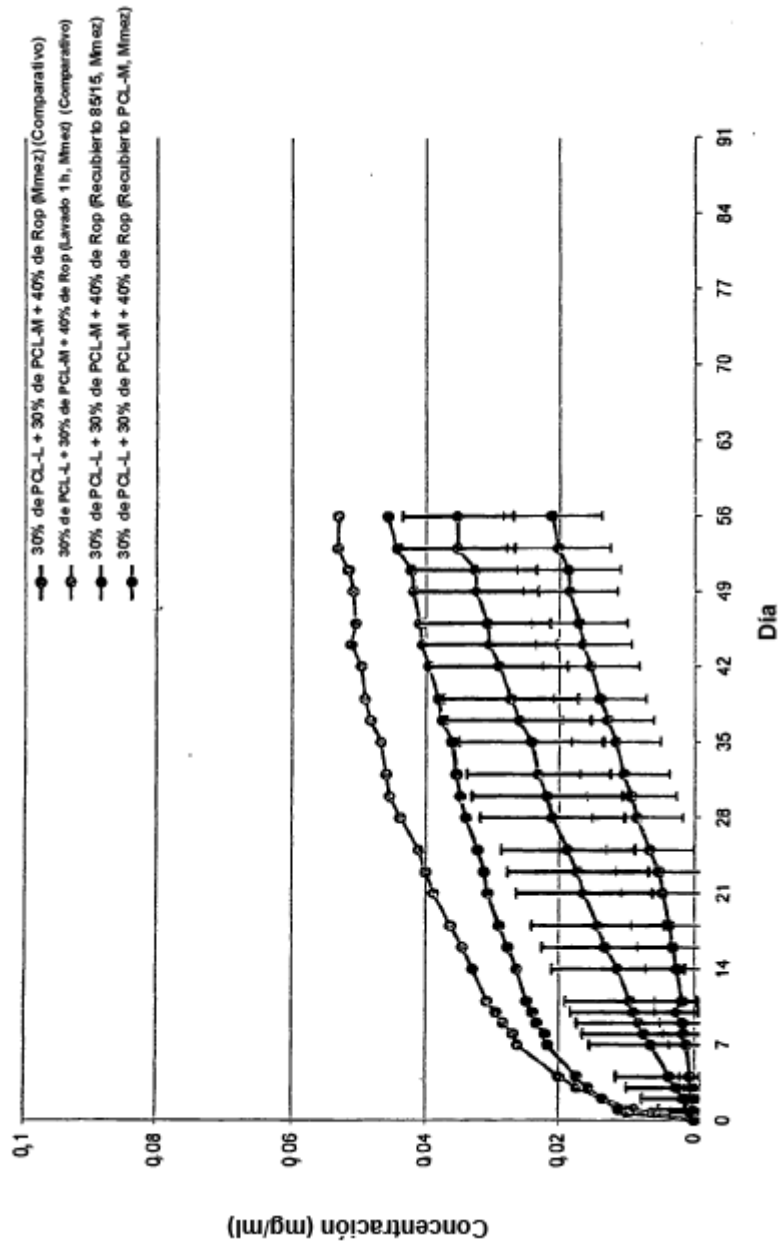


FIGURA 2