

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 460**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2005 E 05792179 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 1797871**

54 Título: **Formulación de acción prolongada y liberación controlada que contiene un agonista de receptores de dopamina y método de preparación de la misma**

30 Prioridad:

21.09.2004 CN 200410077961

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

25.05.2015

73 Titular/es:

**SHANDONG LUYE PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)
NO. 9 BAOYUAN ROAD LAISHAN DISTRICT
YANTAI, SHANDONG 264003, CN**

72 Inventor/es:

ZHANG, LUPING

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 536 460 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

Formulación de acción prolongada y liberación controlada que contiene un agonista de receptores de dopamina y método de preparación de la misma

Campo de la técnica

5 La presente invención hace referencia a formas de dosificación de liberación controlada y acción prolongada de agonistas del receptor de la dopamina, en particular a microesferas inyectables, implantes y geles inyectables de liberación controlada de fármacos dopaminérgicos y métodos para prepararlos, y a métodos para utilizar estos compuestos para la fabricación de productos farmacéuticos de liberación sostenida y acción prolongada, especialmente microesferas, para el tratamiento o terapia adyuvante de enfermedades asociadas a receptores de
10 dopamina, y para el tratamiento de enfermedades parkinsonianas tales como la enfermedad o síndrome de Parkinson (de aquí en adelante denominada *enfermedad de Parkinson*).

Estado del arte anterior

15 Los agonistas de receptores de la dopamina son agentes importantes para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En la actualidad, los agonistas de receptores de dopamina utilizados clínicamente incluyen agonistas dopaminérgicos tales como rotigotina, pramipexol, ropinirol, pergolida, tergurida, quinagolida, cabergolina y sus derivados y sales farmacéuticamente aceptables, y los que se encuentran en ensayos clínicos incluyen sumanirol, SLV-308, adrogolida, ABT-431, Dinapsolina, BAM-1110 y sus derivados y sales farmacéuticamente aceptables.

20 Los medicamentos anteriores se administran habitualmente por vía oral o transdérmica en clínica. Aunque la administración por vía oral resulta conveniente, los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada tienen fallos de memoria y pueden olvidar tomar sus medicinas, lo cual deteriora sus condiciones. Además, la fluctuación relativamente grande de la concentración del fármaco después de la administración oral puede agravar los efectos secundarios y dar como resultado el "fenómeno on-off" (fluctuaciones del estado del enfermo), y el efecto de primer paso del tracto gastrointestinal y del hígado reduce la biodisponibilidad. Por ejemplo, la biodisponibilidad de la rotigotina para administración por vía oral es sólo del 1-5% debido al efecto de primer paso en el hígado, de manera
25 que las formas de dosificación oral no son adecuadas. Por otro lado, la absorción transdérmica de las formas de dosificación transdérmicas habituales tales como ungüentos, emplastos, etc. no es suficiente y a menudo varía porque la absorción transdérmica se ve afectada por muchos factores. Además, las formas de dosificación transdérmica se ven afectadas por una baja permeabilidad de la piel y por tanto tienen una baja asimilación, baja biodisponibilidad y una gran diferencia individual, de manera que sus efectos terapéuticos son limitados,
30 especialmente para pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada.

La administración por vía parenteral, tal como la inyección, puede evitar el efecto de primer paso, pero la rotigotina y el pramipexol, etc. tienen una vida media corta de solamente un par de horas, y por tanto deberían ser administrados varias veces al día, y otros fármacos con una vida media relativamente más larga aún deberían administrarse diariamente o dos veces al día, y apenas facilitan la administración para los pacientes con enfermedad de Parkinson.

35 Por tanto, se espera proporcionar una forma de dosificación de liberación controlada y de acción prolongada de un agonista de receptores de dopamina, que preferiblemente no sea administrado por vía oral, sino que sea inyectado por vía intramuscular o subcutánea, y que pueda mantener una tasa de liberación estable durante varias semanas, varios meses o durante un periodo de tiempo mayor para reducir tanto como sea posible el dolor de pacientes con enfermedad de Parkinson.

40 El documento CN1531428A (WO2002/015903) describe una preparación de liberación controlada del tipo forma depot de rotigotina, en donde el uso de la así llamada "forma depot", obtenida suspendiendo clorhidrato de rotigotina en un disolvente oleoso, aumentaba el intervalo de administración a más de un día. Aunque la memoria CN1531428A cita la EP0625069 del arte previo (CN1090172A) que mencionaba la preparación de micropartículas o microcápsulas (es decir, las microesferas de la presente invención) de rotigotina para la implementación de la liberación controlada, no describe nada acerca de los componentes de las microcápsulas o de las microesferas de liberación controlada de rotigotina y proporciones de las mismas.
45

Para lograr una preparación de liberación controlada y acción prolongada que tenga un intervalo de administración de una vez a la semana o dos veces a la semana, incluso una vez al mes o más, la forma de dosificación de liberación controlada no sólo debería liberar el fármaco de manera estable in vivo durante un largo periodo de tiempo para mantener un nivel efectivo del fármaco en sangre in vivo durante dicho periodo, sino que también la forma de dosificación no debería causar efectos secundarios significativos después de que sea inyectado en el organismo. Por tanto, el uso y las cantidades tanto del componente activo como de las sustancias auxiliares poliméricas deberían ser estrictamente definidos para implementar el intervalo de administración de una o más semanas, incluso un mes y para lograr mejores efectos terapéuticos.
50

Las patentes CN1531428A y CN1090172A no describen nada acerca de formas de dosificación de liberación controlada de agonistas de receptores de dopamina y sustancias auxiliares de los mismos, de manera que las formas de dosificación de liberación controlada y acción prolongada (con un intervalo de administración de una o dos semanas, incluso de un mes o más) de agonistas de receptores de dopamina, incluyendo la rotigotina, aún se desconocen en realidad.

Los inventores de la presente invención realizaron investigaciones profundas para la implementación de la liberación controlada y acción prolongada de agonistas de receptores de dopamina, y descubrieron que las microesferas, implantes y geles inyectables de liberación controlada obtenidos utilizando un polímero biodegradable en donde incorporar un componente activo podía liberar de forma estable y continua el componente activo durante varias semanas, incluso varios meses después de que se administraran por vía intramuscular o subcutánea, y mientras tanto presentaban una elevada biodisponibilidad, una pequeña fluctuación de los niveles del fármaco en sangre y una frecuencia de administración ampliamente reducida. En comparación con las formas de dosificación orales tradicionales, los efectos secundarios fueron reducidos, se redujo la frecuencia de aparición de fenómenos "on-off", mientras la biodisponibilidad se vio aumentada de forma significativa, la conformidad de los pacientes mejoró, y se lograron los efectos terapéuticos de estos medicamentos en su mayor grado. La presente invención se realiza sobre esta base.

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención consiste en una preparación de liberación controlada y acción prolongada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que comprende rotigotina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y poli(láctido-glicólido), en donde el contenido de la rotigotina o sal de la misma en la preparación de liberación controlada es del 10-30% en peso, y el contenido de poli(láctido-glicólido) es del 70-90% en peso, en donde la rotigotina o sal de la misma en el poli(láctido-glicólido) está presente en un estado de solución sólida.

El objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación de liberación controlada y de acción prolongada de un agonista de receptores de dopamina, tal como microesferas, geles inyectables e implantes, etc. De acuerdo a la presente invención, el intervalo de administración se extiende desde un día o menos hasta una semana, dos semanas, un mes, dos meses o más, de manera que la frecuencia de administración disminuye de forma significativa, se evita el efecto de primer paso, la biodisponibilidad y los efectos terapéuticos se mejoran, y por tanto el dolor de los pacientes con enfermedad de Parkinson se alivia notablemente y su calidad de vida mejora.

El anterior objeto de la presente invención se realiza mediante las siguientes soluciones técnicas.

La presente invención proporciona una forma de dosificación de liberación controlada y de acción prolongada, tal como microesferas inyectables, geles inyectables, implantes, etc., en especial microesferas inyectables, de un agonista de receptores de dopamina, en especial rotigotina.

Concretamente, la presente invención hace referencia a una forma de dosificación de liberación controlada y de acción prolongada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson que comprende una cantidad efectiva de un agonista de receptores de dopamina y una sustancia auxiliar polimérica biodegradable farmacéuticamente aceptable.

El agonista de receptores de dopamina es rotigotina.

La sustancia auxiliar polimérica biodegradable farmacéuticamente aceptable es poli(láctido-glicólido).

La forma de dosificación de liberación controlada y acción prolongada del agonista de receptores de dopamina anteriormente mencionado se realiza, preferiblemente, mediante microesferas inyectables, geles inyectables, implantes, etc.

El agonista de receptores de dopamina mencionado anteriormente en una forma de dosificación de liberación controlada está presente en forma de una solución sólida.

En la forma de dosificación de liberación controlada y de acción prolongada mencionada anteriormente, la sustancia auxiliar polimérica biodegradable farmacéuticamente aceptable es poli(láctido-glicólido), más particularmente un poli(láctido-glicólido) que tiene un peso molecular de 5.000-100.000 dalton.

En el poli(láctido-glicólido) mencionado anteriormente, la relación de polimerización con respecto al glicólido está entre 95:5 y 5:95, preferiblemente entre 75:25 y 25:75.

Entre los agonistas de los receptores de dopamina, sus sales farmacéuticamente aceptables son sales formadas entre componentes farmacéuticamente activos y ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos o aminoácidos ácidos, en

donde los ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido nítrico; los ácidos orgánicos son ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido naftolsulfónico, o ácido p-toluensulfónico; y el aminoácido ácido es ácido glutámico o ácido aspártico, etc.

5 La Rotigotina es el agonista de los receptores de dopamina. Las sales farmacéuticamente aceptables se forman entre la base libre de rotigotina y ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido láctico o ácido cítrico. Los compuestos de tipo rotigotina preferidos son acetato de rotigotina, benzoato de rotigotina, propionato de rotigotina, butirato de rotigotina e iso-butilato de rotigotina y clorhidratos de los mismos.

10 En la forma de dosificación de liberación controlada y acción prolongada mencionada anteriormente, el contenido en peso del agonista de receptores de dopamina es de un 10% a un 30%, y el contenido en peso de la sustancia auxiliar polimérica farmacéuticamente aceptable es de un 70% a un 90%; y la relación del peso del agonista de receptores de dopamina con respecto a las sustancias auxiliares poliméricas farmacéuticamente aceptables es (10-30):(90-70).

15 Cuando la forma de dosificación de liberación controlada y de acción prolongada mencionada anteriormente son microesferas de liberación controlada inyectables, su diámetro de partícula se encuentra preferiblemente entre 50 y 200 micrómetros. Los demás contenidos y fundamentos de la presente invención se ilustran adicionalmente en los siguientes detalles.

Breve descripción de los dibujos

Fig.1 es un diagrama del análisis térmico diferencial de las microesferas de rotigotina con diferentes contenidos.

20 Fig.2 es un diagrama de la distribución del diámetro de partícula de las microesferas de liberación controlada obtenidas en el Ejemplo 1.

Fig.3 es una foto del microscopio electrónico de barrido de las microesferas de liberación controlada obtenidas en el Ejemplo 1.

25 Fig.4 es un diagrama poligonal de la tasa de liberación diaria y la tasa de liberación acumulada de las microesferas de liberación controlada obtenidas en el Ejemplo 1 en un líquido de liberación simulado con un valor de pH de 7,4, en donde □ representa la liberación diaria y ● representa la liberación acumulada.

Fig.5 es un diagrama poligonal de la tasa de liberación diaria y de la tasa de liberación acumulada de las microesferas de liberación controlada obtenidas en el Ejemplo 2 en un líquido de liberación simulado con un valor de pH de 7,4, en donde □ representa la liberación diaria, y ● representa la liberación acumulada.

30 Fig.6 es un diagrama poligonal de la tasa de liberación diaria y de la tasa de liberación acumulada de las microesferas de liberación controlada obtenidas en el Ejemplo 3 en un líquido de liberación simulado con un valor de pH de 7,4, en donde □ representa la liberación diaria, y ● representa la liberación acumulada.

Fig.7 es un diagrama poligonal de la tasa de liberación diaria y de la tasa de liberación acumulada de las microesferas de liberación controlada obtenidas en el Ejemplo 4 en un líquido de liberación simulado con un valor de pH de 7,4, en donde □ representa la liberación diaria, y ● representa la liberación acumulada.

35 Fig.8 es un diagrama poligonal de la tasa de liberación diaria y de la tasa de liberación acumulada de las microesferas de liberación controlada obtenidas en el Ejemplo 5 en un líquido de liberación simulado con un valor de pH de 7,4, en donde □ representa la liberación diaria, y ● representa la liberación acumulada.

40 Fig.9 es un diagrama poligonal de la tasa de liberación diaria y de la tasa de liberación acumulada de las microesferas de liberación controlada obtenidas en el Ejemplo 6 en un líquido de liberación simulado con un valor de pH de 7,4, en donde □ representa la liberación diaria, y ● representa la liberación acumulada.

Fig.10 es un diagrama poligonal de la tasa de liberación diaria y de la tasa de liberación acumulada de las microesferas de liberación controlada obtenidas en el Ejemplo 11 en un líquido de liberación simulado con un valor de pH de 7,4, en donde □ representa la liberación diaria, y ● representa la liberación acumulada.

45 Fig.11 es un diagrama poligonal de la tasa de liberación diaria y de la tasa de liberación acumulada de las microesferas de liberación controlada obtenidas en el Ejemplo 13 en un líquido de liberación simulado con un valor de pH de 7,4, en donde □ representa la liberación diaria, y ● representa la liberación acumulada.

Fig.12 es un diagrama poligonal del ensayo in vivo del cambio de concentración de rotigotina en sangre (Beagle) para las microesferas obtenidas en el Ejemplo 3.

5 Fig.13 es un diagrama de comparación entre el diagrama poligonal de la tasa de liberación diaria o acumulada en un líquido de liberación simulado de pH7,4 y el diagrama poligonal del ensayo in vivo (Beagle) del cambio de concentración de rotigotina en sangre para las microesferas de liberación controlada obtenidas en el Ejemplo 3, en donde □ representa la liberación diaria, y ● representa la liberación acumulada.

Fig.14 es un diagrama poligonal de la tasa de liberación diaria y la tasa de liberación acumulada del implante obtenido en el Ejemplo 20, en donde □ representa la liberación diaria, y ● representa la liberación acumulada.

10 Fig.15 es un diagrama poligonal de la tasa de liberación diaria y la tasa de liberación acumulada del gel inyectable obtenido en el Ejemplo 22, en donde □ representa la liberación diaria, y ● representa la liberación acumulada.

Fig.16 es un diagrama poligonal de la tasa de liberación diaria y la tasa de liberación acumulada de las microesferas de rotigotina (que contienen realmente el 7,8% del componente activo) obtenidas en el Ejemplo 24 en un líquido de liberación simulado con un valor de pH de 7,4, en donde □ representa la liberación diaria, y ● representa la liberación acumulada.

15 Fig.17 es un diagrama poligonal del ensayo in vivo (Beagle) del cambio de concentración de rotigotina en sangre para las microesferas de rotigotina obtenidas en el Ejemplo 24.

20 Fig.18 es un diagrama poligonal de la tasa de liberación diaria y la tasa de liberación acumulada de las microesferas de rotigotina (que contienen realmente el 26,5% del componente activo) obtenidas en el Ejemplo 25 en un líquido de liberación simulado con un valor de pH de 7,4, en donde □ representa la liberación diaria, y ● representa la liberación acumulada.

Fig.19 es un diagrama poligonal de la tasa de liberación diaria y la tasa de liberación acumulada de las microesferas de rotigotina (que contienen realmente el 34% del componente activo) obtenidas en el Ejemplo 26 en un líquido de liberación simulado con un valor de pH de 7,4, en donde □ representa la liberación diaria, y ● representa la liberación acumulada.

25 Fig.20 es un diagrama poligonal del ensayo in vivo (Beagle) del cambio de concentración de rotigotina en sangre para las microesferas de rotigotina obtenidas en el Ejemplo 26.

30 Fig.21 es un diagrama poligonal de la tasa de liberación diaria y la tasa de liberación acumulada de las microesferas de rotigotina (que contienen realmente el 41% del componente activo) obtenidas en el Ejemplo 27 en un líquido de liberación simulado con un valor de pH de 7,4, en donde □ representa la liberación diaria, y ● representa la liberación acumulada.

Fig.22 es un diagrama poligonal de la tasa de liberación diaria y la tasa de liberación acumulada de las microesferas de rotigotina (que contienen realmente el 43% del componente activo) obtenidas en el Ejemplo 28 en un líquido de liberación simulado con un valor de pH de 7,4, en donde □ representa la liberación diaria, y ● representa la liberación acumulada.

35 Fig.23 es un diagrama poligonal de la tasa de liberación diaria y la tasa de liberación acumulada de las microesferas de rotigotina (que contienen realmente el 47% del componente activo) obtenidas en el Ejemplo 29 en un líquido de liberación simulado con un valor de pH de 7,4, en donde □ representa la liberación diaria, y ● representa la liberación acumulada.

Realizaciones preferidas de la presente invención

40 La forma de dosificación de liberación controlada y acción prolongada de la presente invención para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, comprende una cantidad efectiva de un agonista de receptores de dopamina y una cantidad apropiada de sustancias auxiliares poliméricas biodegradables farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos específicos incluyen microesferas de liberación controlada inyectables, geles inyectables, implantes, etc.

45 Obviamente, además de los componentes principales mencionados anteriormente (es decir, el agonista de receptores de la dopamina como componente activo, y las sustancias auxiliares poliméricas farmacéuticamente aceptables), la forma de dosificación de liberación controlada de la presente invención puede comprender además otros componentes esenciales para la preparación y administración de la forma de dosificación, tales como disolventes, tampones, agentes isotónicos, etc., los cuales no están limitados en la presente invención. Todas las proporciones o contenidos mencionados que conciernen a la forma de dosificación de liberación controlada están

basadas en la cantidad total del componente activo y las sustancias auxiliares poliméricas farmacéuticamente aceptables.

En donde, el agonista de receptores de dopamina es rotigotina, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, o una combinación de dos o más de ellos.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente son sales formadas entre inhibidores de receptores de la dopamina y ácidos farmacéuticamente aceptables, específicamente ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos o aminoácidos ácidos, en donde los ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido nítrico; los ácidos orgánicos son ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido naftolsulfónico, o ácido p-toluensulfónico; y el aminoácido ácido es ácido glutámico o ácido aspártico, etc.

En la forma de dosificación de liberación controlada y de acción prolongada del agonista de receptores de la dopamina de la presente invención, el componente activo es rotigotina, es decir, compuestos de rotigotina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 El componente activo en la forma de dosificación de liberación controlada y de acción prolongada de la presente invención puede además ser los metabolitos o transformantes (profármacos) del mismo, además de los compuestos mencionados anteriormente.

La sustancia auxiliar polimérica farmacéuticamente aceptable de la presente invención es poli(láctido-glicólido).

20 Cuando la forma de dosificación de liberación controlada son microesferas inyectables, la sustancia auxiliar polimérica farmacéuticamente aceptable de la presente invención es más preferiblemente un poli(láctido-glicólido) con un peso molecular de 2.000-100.000 dalton, más preferiblemente 5.000-50.000, en donde la relación de polimerización del láctido con respecto al glicólido en el poli(láctido-glicólido) está entre 95:5 y 5:95, preferiblemente entre 75:25 y 25:75, de mayor preferencia aproximadamente 50:50.

25 En la forma de dosificación de liberación controlada y de acción prolongada de la presente invención, el porcentaje del contenido en peso del agonista de receptores de dopamina en la forma de dosificación de liberación controlada es del 10-30%; y el contenido en peso de las sustancias auxiliares poliméricas farmacéuticamente aceptables es del 70-90%.

Si el contenido en peso del agonista de receptores de dopamina es menor del 5%, el nivel del fármaco en sangre no puede mantenerse en un nivel suficientemente alto; mientras que si el contenido en peso es mayor del 50%, la liberación del fármaco puede ser inestable y pueden tener lugar efectos secundarios.

30 Cuando el contenido del agonista de receptores de dopamina en la forma de dosificación de liberación controlada se encuentra a un nivel determinado, este fármaco se distribuye de forma homogénea en las sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables y está presente en un estado de solución sólida, lo cual asegura la liberación estable del fármaco. Por el contrario, si el contenido es relativamente alto, el fármaco no está presente en un estado de solución sólida en la forma de dosificación, y el fármaco puede ser inestable. Esto es más importante para las microesferas de liberación controlada, y se considera como un importante mecanismo que causa la liberación repentina el hecho de que el fármaco no esté presente en un estado de solución sólida en las microesferas. En lo que respecta a otras formas de dosificación de liberación controlada tales como geles inyectables o implantes, debido a que no fluyen con la sangre como microesferas y tienen menos posibilidad de generar una liberación repentina, el rango de contenido puede ser ampliado de forma adecuada, pero no debería sobrepasar el 50%.

40 Esto se ilustra adicionalmente tomando las microesferas de rotigotina como ejemplo. El espectro del análisis térmico diferencial de microesferas de rotigotina con diferentes contenidos, realizado según el método de los ejemplos que siguen más adelante, y rotigotina per se a modo de control, se muestran en la Fig.1. En la Fig.1, la curva a es la curva térmica diferencial cuando la carga de rotigotina es menor del 30%, la curva b es la curva térmica diferencial cuando la carga de rotigotina es del 34%, la curva c se obtiene cuando la carga es del 47%, y la curva d es la curva térmica diferencial de la rotigotina per se.

45 De acuerdo con la Fig.1, la rotigotina es un sólido cristalino y tiene un punto de fusión de 79-80° C (ver la curva d). Cuando la carga de fármaco es menor del 30% en las microesferas, la rotigotina tiene una buena compatibilidad con el copolímero de ácido láctico y ácido hidroxiacético, y la rotigotina se disuelve esencialmente por completo en el soporte polimérico y forma una solución sólida, de manera que el punto de fusión de la rotigotina no se observa (ver la curva a). Sin embargo, cuando la carga de fármaco alcanza el 34%, el punto de fusión de la rotigotina se observa a 73° C (ver la curva b) y se eleva con el aumento de la carga del fármaco, por ejemplo, cuando la carga de fármaco es del 47% el punto de fusión de la rotigotina es de 76° C (ver la curva c), y el área de absorción de calor también aumenta, lo que significa que cuando la carga de fármaco es de más del 34%, no toda la rotigotina está presente en

un estado de solución sólida, y una parte de rotigotina se convierte en cristal, de manera que las microesferas no son de un sistema de fases homogéneas y contienen fases separadas, mientras esta clase de separación de fases no sólo afecta a las propiedades físicas y mecánicas de las microesferas, sino que también dan como resultado una liberación inicial más elevada y una liberación controlada más rápida.

5 Cuando el contenido de rotigotina es constante, el punto de fusión y el área de absorción de calor de la rotigotina en las microesferas son inferiores o menores que el punto de fusión y el área de absorción de calor de la rotigotina pura (ver la curva d), porque el cristal de rotigotina en las microesferas no es perfecto y únicamente una parte de la rotigotina se cristaliza.

10 La presente invención proporciona no sólo una forma de dosificación de liberación controlada y acción prolongada que contiene uno de los compuestos farmacéuticos mencionados anteriormente como único componente activo, sino además una forma de dosificación de liberación controlada y acción prolongada que contiene dos o más de los compuestos farmacéuticos mencionados anteriormente en combinación como componentes activos además de sustancias auxiliares poliméricas farmacéuticamente aceptables, una forma de dosificación, tal como microesferas inyectables, geles inyectables o implantes de liberación controlada y de acción prolongada, que tiene los mismos o diferentes efectos de liberación controlada y que implementa los efectos sinérgicos de diversos componentes activos diferentes.

15 Las formas de dosificación de liberación controlada de la presente invención, tales como microesferas inyectables, implantes o geles inyectables de liberación controlada, tienen un intervalo de administración de, al menos, una semana, preferiblemente al menos dos semanas, en donde los implantes y geles tienen un intervalo de administración de, al menos, un mes. Las microesferas inyectables, implantes y geles inyectables de la presente invención se ilustran por separado tal como sigue a continuación.

Microesferas de liberación controlada

25 Las microesferas de liberación controlada de un agonista de receptores de la dopamina de la presente invención (también llamadas microesferas inyectables, microesferas de la presente invención) se preparan de acuerdo a métodos convencionales en el arte.

30 Las microesferas inyectables de liberación controlada del agonista de receptores de la dopamina de la presente invención tiene un diámetro preferiblemente entre 1 y 250 micrómetros, más preferiblemente entre 50 y 200 micrómetros, para mantener un cierto tiempo-efecto, biodegradabilidad y para evitar los efectos sobre la circulación sanguínea, ya que las microesferas con un diámetro excesivamente pequeño apenas pueden mantener la acción farmacéutica durante un periodo de tiempo de larga duración y pueden obstaculizar la sangre capilar e influenciar la circulación sanguínea, mientras que las microesferas con un diámetro excesivamente grande tienen una liberación inicial demasiado lenta y no pueden alcanzar un nivel del fármaco en sangre terapéuticamente efectivo.

35 Para las microesferas de liberación controlada de la presente invención, la carga de componente activo no debería ser excesivamente baja, de otro modo la cantidad excesivamente grande de microesferas inyectadas a los pacientes puede causar efectos secundarios tales como dolor, etc.; mientras que si la carga es excesivamente alta, pueden tener lugar una seria liberación repentina y sobredosis cuando las microesferas se administran a los pacientes.

Específicamente, el contenido en peso del componente activo es del 10-30%, y el contenido en peso de las sustancias auxiliares poliméricas degradables farmacéuticamente aceptables es del 70-90%.

40 De acuerdo con los siguientes ejemplos y experimentos, el nivel del fármaco en sangre no puede mantenerse a un nivel suficientemente alto cuando el contenido en peso del agonista de receptores de la dopamina es inferior al 5%; por el contrario, cuando el contenido en peso es superior al 50%, la liberación del fármaco es inestable, y pueden tener lugar una liberación repentina y efectos secundarios.

45 De acuerdo con los siguientes ejemplos y experimentos, la carga de fármaco adecuada debería ser menor del 30%. De acuerdo al nivel de fármaco en sangre mínimo para la terapia y la cantidad de inyección aceptable de microesferas, la carga de fármaco se encuentra preferiblemente entre un 10% y un 30%.

En las microesferas de liberación controlada y acción prolongada de la presente invención, el agonista de receptores de la dopamina se selecciona de rotigotina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde la rotigotina, acetato de rotigotina, propionato de rotigotina, butirato de rotigotina, isobutirato de rotigotina, y benzoato de rotigotina, y sus sales farmacéuticamente aceptables son preferiblemente clorhidratos.

50 En las microesferas inyectables de rotigotina y derivados o sales farmacéuticamente aceptables de la misma de la presente invención, en base al peso total del compuesto de rotigotina y sustancias auxiliares poliméricas

farmacéuticamente aceptables, la rotigotina es el 10-30%, y las sustancias auxiliares poliméricas farmacéuticamente aceptables son el 70-90%.

5 Cuando se preparan las microesferas de rotigotina y derivados farmacéuticamente aceptables de la misma de la presente invención, la rotigotina o sales farmacéuticamente aceptables se encuentran en un estado de solución sólida, es decir, el componente activo no está separado de las sustancias auxiliares y está presente en fase homogénea.

Las microesferas de la presente invención se preparan de acuerdo con métodos convencionales para la preparación de microesferas en el arte, tales como un método de secado por pulverización, método de volatilización del disolvente, y método de extracción-atomización, pero se limitan a estos métodos.

10 Cuando se emplea el método de volatilización del disolvente para las microesferas de la presente invención, el agonista de receptores de la dopamina y las sustancias auxiliares biodegradables farmacéuticamente aceptables se disuelven en un disolvente orgánico para formar una fase orgánica. Además, se utiliza un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable para formar una fase acuosa continua. La fase orgánica se inyecta a través de túbulos en la fase continua y suficientemente emulsionada bajo agitación enérgica con agitación mecánica u ondas
15 ultrasónicas para formar microesferas, entonces el disolvente orgánico se volatiliza, y las microesferas formadas se separan mediante filtración y se secan. Si fuera necesario, las microesferas se someten adicionalmente a un tratamiento posterior convencional tal como un lavado con agua y un calibrado, tratamiento de secado tal como secado al vacío o liofilización, y sub-empaquetamiento.

20 Durante las operaciones anteriores, el agonista de receptores de la dopamina y las sustancias auxiliares biodegradables farmacéuticamente aceptables son aquellos mencionados anteriormente. Por razones de operatividad, el disolvente orgánico debería ser un disolvente orgánico suficientemente volátil, de bajo contenido residual y con un punto de ebullición bajo, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, éter etílico, y disolventes con mezclas de la combinación de los mismos. El polímero farmacéuticamente aceptable para formar la fase acuosa continua se selecciona de alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona,
25 polimetacrilato de sodio, poliacrilato de sodio, o una combinación de dos o más de ellos, pero no se limita a éstos.

30 Cuando la fase orgánica se prepara, los contenidos del agonista de receptores de dopamina y las sustancias auxiliares degradables farmacéuticamente aceptables en el disolvente orgánico no se limitan al hecho de poder ser disueltas en el disolvente orgánico, sino que en vista a un equilibrio entre la posible concentración y viscosidad y la reducción del disolvente orgánico, la concentración es preferiblemente del 1-30% (p/v). Cuando se utiliza alcohol polivinílico, la carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, polimetacrilato de sodio, poliacrilato de sodio, o una combinación de dos o más de ellos para preparar la fase acuosa continua, su concentración no se limita específicamente, sino que de acuerdo a su solubilidad en agua, su concentración en la fase acuosa es preferiblemente de un 0,01-12% (p/v), más preferiblemente 0,01-10,0% (p/v), más preferiblemente 0,1-5% (p/v).
35 Cuando la fase orgánica se inyecta en la fase acuosa bajo agitación enérgica para formar microesferas, la relación de volumen de la fase orgánica con respecto a la fase acuosa se encuentra a un nivel para que la fase orgánica sea suficientemente dispersada en la fase acuosa para formar microesferas con un tamaño de partícula suficientemente pequeño y homogeneidad. Sin embargo, si se utiliza demasiada fase acuosa, el tratamiento posterior es complejo y el coste aumenta, de manera que en vista de estos aspectos, la relación del volumen de la fase orgánica con respecto a la fase acuosa es de aproximadamente 1:4 a 1:100.

40 Las microesferas pueden ser preparadas mediante un método de secado por pulverización. Cuando las microesferas del agonista de receptores de dopamina de liberación controlada se preparan mediante un método de secado por pulverización, el agonista de receptores de la dopamina y las sustancias auxiliares biodegradables farmacéuticamente aceptables se disuelven suficientemente en un disolvente orgánico para formar una solución orgánica, a continuación la solución se filtra y se procesa mediante un método convencional de secado por
45 pulverización para formar las microesferas. Si fuera necesario, las microesferas se someten a un tratamiento posterior convencional tal como lavado con agua y calibrado, y a continuación se realiza el sub-empaquetamiento.

Cuando el método de secado por pulverización mencionado anteriormente se emplea para preparar microesferas, el disolvente orgánico puede ser diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, dioxano, éter etílico, acetona, tetrahidrofurano, ácido acético glacial, y un disolvente mezcla de los mismos, pero no está limitado a éstos.

50 Cuando la fase orgánica se prepara, el contenido de las sustancias auxiliares degradables farmacéuticamente aceptables en el disolvente orgánico no se limita al hecho de que estas sustancias auxiliares puedan disolverse en el disolvente orgánico, sino también teniendo en cuenta que para el equilibrio entre la posible concentración y la reducción del disolvente orgánico, la concentración es preferiblemente del 1-30% (p/v).

55 Las microesferas pueden además ser preparadas empleando un método de atomización-extracción. Cuando se emplea el método de atomización-extracción para preparar las microesferas del agonista de receptores de dopamina

5 y las sustancias auxiliares poliméricas biodegradables farmacéuticamente aceptables están suficientemente disueltos en un disolvente orgánico (que puede disolver el agonista de receptores de la dopamina y las sustancias auxiliares poliméricas biodegradables farmacéuticamente aceptables) para formar una solución orgánica, entonces la solución orgánica es atomizada en un producto no disolvente orgánico (un disolvente orgánico que no puede disolver el agonista de receptores de la dopamina y las sustancias auxiliares biodegradables farmacéuticamente aceptables) o agua, y las microesferas se obtienen por extracción. Si fuera necesario, las microesferas so someten adicionalmente a un tratamiento posterior convencional tal como un lavado con agua y una calibración, y a continuación se realiza el sub-empaquetamiento.

10 Cuando las microesferas se preparan de acuerdo al anterior método de atomización-extracción, el disolvente orgánico es diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, dioxano, éter etílico, acetona, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, ácido acético glacial, y un disolvente mezcla de los mismos, pero no está limitado a éstos. Dicho producto no disolvente orgánico es metanol, etanol, propanol, isopropanol, éter de petróleo, alcano, parafina, y un disolvente mezcla de los mismos, pero no está limitado a éstos.

15 Cuando se prepara la fase orgánica, el contenido de las sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables en el disolvente no se limita al hecho de que estas sustancias auxiliares puedan ser disueltas en el disolvente orgánico, sino también teniendo en cuenta que para el equilibrio entre la posible concentración y la reducción del disolvente orgánico, la concentración es preferiblemente del 1-30% (p/v).

20 Comparando el método de volatilización del disolvente y el método de secado por pulverización para la preparación de microesferas, teniendo en cuenta la homogeneidad de las partículas y una operación simple, se prefiere el método de secado por pulverización, mientras que teniendo en cuenta la reducción de la liberación inicial, se prefiere el método de volatilización del disolvente.

25 Después de que las microesferas del agonista de receptores de dopamina de la presente invención se forman, pueden, o no, someterse a una calibración de partículas para comprobar si el tamaño de partícula es suficientemente homogéneo al lavado, secado y al sub-empaquetamiento según la dosis prescrita, y a continuación pueden ser procesadas para formar polvo inyectable a partir del cual puede prepararse una inyección in situ. El polvo inyectable puede prepararse directamente a partir de dichas microesferas, a partir de las cuales una solución para inyección puede ser preparada in situ, mediante su mezcla y suspensión con suero salino fisiológico; o las microesferas se mezclan con cantidades prescritas de sal isotónica, manitol, glucosa, etc., y una solución de inyección puede prepararse in situ añadiendo una cantidad prescrita de agua pura inyectable; o las microesferas de una cantidad para inyección son suspendidas y a continuación liofilizadas con antelación, y se añade agua antes de su uso. En la presente invención, el método para el tratamiento de enfermedades asociadas con los receptores de la dopamina y el método para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se realizan proporcionando a los pacientes que necesitan los mencionados tratamientos la solución para inyección del agonista de receptores de dopamina de la presente invención. Puede utilizarse cualquier método de administración que utilice la inyección, por ejemplo, inyección intramuscular, inyección subcutánea, inyección intradérmica, inyección intra-abdominal, etc. Teniendo en cuenta la facilidad de administración, se prefieren la inyección intramuscular y la inyección subcutánea.

35 La dosis de administración de las microesferas de liberación controlada del agonista de receptores de la dopamina de la presente invención, tomando la rotigotina como ejemplo, es de 10-400 mg de rotigotina por inyección para un paciente que tenga un peso corporal de 60kg, y el volumen de inyección es de 1-5 ml, preferiblemente de 1-3 ml. El intervalo de administración de la inyección es de al menos una semana o dos semanas. Las condiciones específicas se ajustan de manera adecuada a la edad del paciente, peso corporal y condiciones.

40 El intervalo de administración de las microesferas de liberación controlada del agonista de receptores de dopamina de la presente invención es de al menos una semana, preferiblemente al menos dos semanas, más preferiblemente al menos 20 días, incluso más preferiblemente más de 2 meses. Por tanto, la calidad de vida de pacientes con enfermedad de Parkinson mejora, y el problema de la administración diaria es superado.

45 Las microesferas de liberación controlada y acción prolongada de la presente invención presentan una tasa de encapsulación elevada, una liberación del fármaco estable y continua, un nivel del fármaco en sangre en el organismo del paciente efectivo y estable, mejores efectos terapéuticos y escasos efectos secundarios, y por tanto superan las desventajas de las formas de dosificación convencionales y pueden generar buenos efectos terapéuticos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

1. Implantes

Los componentes activos y las sustancias auxiliares poliméricas farmacéuticamente aceptables utilizados en los implantes de la presente invención son esencialmente similares a los de las microesferas de liberación controlada mencionadas anteriormente, de manera que se ilustran únicamente sus diferencias como sigue a continuación.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, debido a que los implantes se insertan por vía tópica, a condición de que se asegure una adecuada liberación, el contenido del componente activo puede estar a un nivel relativamente elevado, pero de manera apropiada no más del 30%.

5 Los implantes de la presente invención pueden prepararse de acuerdo a métodos convencionales en el arte, preferiblemente por el método siguiente: disolver el agonista de receptores de dopamina en un disolvente orgánico, mezclar suficiente y homogéneamente con una sustancia auxiliar polimérica farmacéuticamente aceptable, calentar y extrudir para formar implantes con forma de varilla, en donde el disolvente orgánico es metanol, etanol, isopropanol, éter etílico, éter butílico, metil-etil-éter, metil-butil-éter, hexano, heptano, octano, o una mezcla de los mismos, pero no está limitado a éstos.

10 Los implantes de la presente invención pueden ser insertados por vía subcutánea mediante operación o inyección convencional en una clínica, y el fármaco se dispersa desde los implantes a la sangre lentamente y entra en el sistema circulatorio. El intervalo de administración de los implantes de la presente invención es al menos de un mes, incluso de 4-6 meses, lo que facilita enormemente la administración para pacientes con enfermedad de Parkinson.

2. Geles inyectables

15 Los componentes activos y las sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables utilizados en los geles inyectables de la presente invención son esencialmente similares a los de las microesferas de liberación controlada mencionados anteriormente, de manera que se ilustran únicamente sus diferencias como sigue a continuación.

20 De acuerdo con lo expuesto anteriormente, debido a que los geles inyectables forman implantes tópicos después de que se inyectan en el organismo, a condición de que el componente activo pueda disolverse en un disolvente orgánico y se asegure una adecuada liberación, el contenido del componente activo puede estar a un nivel relativamente elevado, pero de manera apropiada no más del 50%.

25 Los geles inyectables de la presente invención pueden prepararse de acuerdo a métodos convencionales en el arte, preferiblemente mediante el siguiente método: pesar el agonista de receptores de dopamina y las sustancias auxiliares poliméricas farmacéuticamente aceptables, disolverlos en un disolvente orgánico para obtener un gel inyectable. El disolvente es un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable tal como N-metilpirrolidona, DMSO, etc., pero no está limitado a estos dos disolventes. En una clínica, el gel inyectable de la presente invención puede ser inyectado directamente por vía subcutánea o intramuscular, entonces el disolvente orgánico se esparce rápidamente en el organismo y es metabolizado, el gel se solidifica subcutáneamente o intramuscularmente para formar un implante, y el fármaco se esparce gradualmente desde el implante hacia el sistema circulatorio in vivo. El intervalo de administración de los geles inyectables de la presente invención es de al menos dos semanas. Por tanto, los geles inyectables de la presente invención son fáciles de administrar y superan las desventajas de las formas de dosificación orales convencionales.

Ejemplos

35 Las formas de dosificación de liberación controlada y acción prolongada del agonista de receptores de la dopamina de la presente invención se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y experimentos, pero estos ejemplos no pretenden limitar la presente invención.

40 En los siguientes ejemplos, los diámetros de las microesferas fueron medidos por un equipo medidor de tamaño de partículas automático tipo L2000 (Beckman Coulter) que se conoce bien en el arte. Las concentraciones se midieron por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (HPLC, por sus siglas en inglés) de acuerdo con métodos según se describen en documentos tales como el "Journal of Modern Applicable Pharmacy", 1993, 10(1), páginas 51-52, y el "Journal of Chinese Medical and Pharmaceutical Industry", 1999, 30(8), páginas 363-365, etc.

Ejemplo 1

45 Se disolvieron 0,1 g de rotigotina y 0,9 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 50:50, peso molecular = 25.000) en 5 ml de diclorometano, y a continuación se añadieron gota a gota en una solución acuosa de 250 ml de PVA al 0,5% bajo agitación enérgica (1200-1600 rpm), se continuó con la agitación enérgica 3-10 min después de que la adición se completara, a continuación la velocidad de agitación se redujo a 300 rpm, el disolvente se volatilizó durante 4-6 horas, y las microesferas fueron filtradas y lavadas con agua destilada tres veces, y se liofilizaron. De acuerdo con la medición del medidor de tamaño de partículas láser, las microesferas tenían un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros y una distribución del diámetro de partícula según se muestra en la Fig.2. La foto del microscopio electrónico de barrido de las microesferas obtenidas en el Ejemplo 1 se muestra en la Fig.3.

Ejemplo 2

5 Se prepararon microesferas con un 10% del fármaco y un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros de acuerdo al método del Ejemplo 1 utilizando 0,1 g de rotigotina y 0,9 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 50:50, peso molecular = 13.000). Las microesferas se hicieron pasar por un tamiz para retirar las microesferas con un diámetro de partícula mayor de 150 micrómetros, y se realiza el sub-empaquetamiento.

Ejemplo 3

10 Se prepararon microesferas con un 20% del fármaco y un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros de acuerdo al método del Ejemplo 1 utilizando 0,2 g de rotigotina y 0,8 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 50:50, peso molecular = 25.000), en donde se utilizaron 250 ml de una solución acuosa de carboximetilcelulosa sódica al 0,5% para reemplazar la solución acuosa de PVA al 0,5%. Las microesferas se hicieron pasar por un tamiz para retirar las microesferas con un diámetro de partícula mayor de 150 micrómetros, y se realiza el sub-empaquetamiento.

Ejemplo 4

15 Se prepararon microesferas con un 20% del fármaco y un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros de acuerdo al método del Ejemplo 1 utilizando 0,2 g de rotigotina y 0,8 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 75:25, peso molecular = 11.000). Las microesferas se hicieron pasar por un tamiz para retirar las microesferas con un diámetro de partícula mayor de 150 micrómetros, y se realiza el sub-empaquetamiento.

Ejemplo 5

20 0,1 g de rotigotina y 0,9 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 50:50, peso molecular = 25.000) se pesaron y se disolvieron mediante adición de 10 ml de diclorometano bajo agitación, a continuación se atomizaron en 200 ml de éter de petróleo mediante un método de atomización convencional, se extrajeron y filtraron, y se secaron para obtener microesferas. Las microesferas tenían un tamaño de partícula de 1-100 micrómetros de acuerdo con la medición, y a continuación se realiza el sub-empaquetamiento.

Ejemplo 7 (Ejemplo de referencia)

25 Se prepararon microesferas con un 10% del fármaco y un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros de acuerdo al método del Ejemplo 1 utilizando 0,1 g de rotigotina y 0,9 g de policaprolactona (peso molecular = 45.000). Las microesferas se hicieron pasar por un tamiz para retirar las microesferas con un diámetro de partícula mayor de 150 micrómetros, y se realiza el sub-empaquetamiento.

Ejemplo 8 (Ejemplo de referencia)

30 Se prepararon microesferas con un 15% del fármaco y un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros de acuerdo al método del Ejemplo 1 utilizando 0,15 g de rotigotina y 0,85 g de ácido poli(láctico) (peso molecular = 12.000). Las microesferas se hicieron pasar por un tamiz para retirar las microesferas con un diámetro de partícula mayor de 150 micrómetros, y se realiza el sub-empaquetamiento.

Ejemplo 9

35 Se prepararon microesferas con un 15% del fármaco y un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros de acuerdo al método del Ejemplo 1 utilizando 0,15 g de rotigotina y 0,85 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 50:50, peso molecular = 40.000). Las microesferas se hicieron pasar por un tamiz para retirar las microesferas con un diámetro de partícula mayor de 150 micrómetros, y se realiza el sub-empaquetamiento.

Ejemplo 10

40 Se prepararon microesferas con un 20% del fármaco y un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros de acuerdo al método del Ejemplo 1 utilizando 0,2 g de rotigotina y 0,8 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 50:50, peso molecular = 25.000). Las microesferas se hicieron pasar por un tamiz para retirar las microesferas con un diámetro de partícula mayor de 150 micrómetros, y se realiza el sub-empaquetamiento.

Ejemplo 11

45 Se prepararon microesferas con un 20% del fármaco y un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros de acuerdo al método del Ejemplo 1 utilizando 0,2 g de rotigotina y 0,8 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 50:50, peso

molecular = 25.000). Las microesferas se hicieron pasar por un tamiz para retirar las microesferas con un diámetro de partícula mayor de 150 micrómetros, y se realiza el sub-empaquetamiento.

Ejemplo 12

- 5 Se prepararon microesferas con un 20% del fármaco y un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros de acuerdo al método del Ejemplo 1 utilizando 0,2 g de rotigotina y 0,8 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 50:50, peso molecular = 25.000). Las microesferas se hicieron pasar por un tamiz para retirar las microesferas con un diámetro de partícula mayor de 150 micrómetros, y se realiza el sub-empaquetamiento.

Ejemplo 13

- 10 Se prepararon microesferas con un 20% del fármaco y un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros de acuerdo al método del Ejemplo 1 utilizando 0,2 g de rotigotina y 0,8 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 50:50, peso molecular = 25.000). Las microesferas se hicieron pasar por un tamiz para retirar las microesferas con un diámetro de partícula mayor de 150 micrómetros, y se realiza el sub-empaquetamiento.

Ejemplo 14

- 15 Se prepararon microesferas con un 20% del fármaco y un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros de acuerdo al método del Ejemplo 1 utilizando 0,2 g de rotigotina y 0,8 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 50:50, peso molecular = 40.000). Las microesferas se hicieron pasar por un tamiz para retirar las microesferas con un diámetro de partícula mayor de 150 micrómetros, y se realiza el sub-empaquetamiento.

Ejemplo 15 (Ejemplo de referencia)

- 20 Se prepararon microesferas con un 15% del fármaco y un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros de acuerdo al método del Ejemplo 1 utilizando 0,15 g de ropinirol y 0,85 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 50:50, peso molecular = 25.000). Las microesferas se hicieron pasar por un tamiz para retirar las microesferas con un diámetro de partícula mayor de 150 micrómetros, y se realiza el sub-empaquetamiento.

Ejemplo 16 (Ejemplo de referencia)

- 25 Se trituraron 0,15 g de clorhidrato de ropinirol para obtener un tamaño medio de partícula de menos de 1 micrómetro, se dispersaron 0,85 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 50:50, peso molecular = 25.000) en 5 ml de diclorometano, y se empleó el método del Ejemplo 1 para preparar microesferas con un 15% del fármaco y un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros. Las microesferas se hicieron pasar por un tamiz para retirar las microesferas con un diámetro de partícula mayor de 150 micrómetros, y se realiza el sub-empaquetamiento.

Ejemplo 17 (Ejemplo de referencia)

- 30 Se prepararon microesferas con un 15% del fármaco y un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros de acuerdo al método del Ejemplo 1 utilizando 0,15 g de paramipexol y 0,85 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 50:50, peso molecular = 25.000). Las microesferas se hicieron pasar por un tamiz para retirar las microesferas con un diámetro de partícula mayor de 150 micrómetros, y se realiza el sub-empaquetamiento.

Ejemplo 18 (Ejemplo de referencia)

- 35 Se trituraron 0,15 g de metanosulfonato de pergolida para obtener un tamaño medio de partícula de menos de 1 micrómetro, se dispersaron 0,85 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 50:50, peso molecular = 25.000) en 5 ml de diclorometano, y se empleó el método del Ejemplo 1 para preparar microesferas con un 15% del fármaco y un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros. Las microesferas se hicieron pasar por un tamiz para retirar las microesferas con un diámetro de partícula mayor de 150 micrómetros, y se realiza el sub-empaquetamiento.

- 40 **Ejemplo 19 (Ejemplo de referencia)**

- 45 Se trituraron 0,15 g de maleato de tergurida para obtener un tamaño medio de partícula de menos de 1 micrómetro, se dispersaron 0,85 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 50:50, peso molecular = 25.000) en 5 ml de diclorometano, y se empleó el método del Ejemplo 1 para preparar microesferas con un 15% del fármaco y un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros. Las microesferas se hicieron pasar por un tamiz para retirar las microesferas con un diámetro de partícula mayor de 150 micrómetros, y se realiza el sub-empaquetamiento.

Ejemplo 20 (Ejemplo de referencia)

5 Se disolvió 1 g de rotigotina en 1 ml de diclorometano, y se mezcló suficientemente con 9g del polianhídrido poli(ácido 1,3-dicarboxifenoxipropano-sebácico), peso molecular = 40.000, diámetro medio de partícula = aproximadamente 200 micrómetros), a continuación fue calentado y extruido para preparar un implante con forma de varilla con un 10% de fármaco, un diámetro de 1 mm y una longitud de 30mm.

Ejemplo 21 (Ejemplo de referencia)

10 Se disolvió 1 g de bromhidrato de dinapsolina en 1 ml de diclorometano, y se mezcló suficientemente con 9g del polianhídrido poli(ácido 1,3-dicarboxi-fenoxipropano-sebácico), peso molecular = 40.000, diámetro medio de partícula = aproximadamente 200 micrómetros), a continuación fue calentado y extruido para preparar un implante con forma de varilla con un 10% de fármaco, un diámetro de 1 mm y una longitud de 30mm.

Ejemplo 22

0,15 g de rotigotina y 0,85 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 50:50, peso molecular = 25.000) se pesaron y se disolvieron en N-metilpirrolidona para preparar un gel inyectable con una carga de fármaco del 15% (donde el disolvente no se tuvo en cuenta).

15 **Ejemplo 23 (Ejemplo de referencia)**

0,15 g de difosfato de cabergolina y 0,85 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 60:40, peso molecular = 25.000) se pesaron y se disolvieron en N-metilpirrolidona para preparar un gel inyectable con una carga de fármaco del 15% (donde el disolvente no se tuvo en cuenta).

Experimento 1: ensayo de liberación in vitro (1) de microesferas de rotigotina

20 Las microesferas del Ejemplo 1 al 6 se utilizaron en el ensayo de liberación que simulaba las condiciones in vivo.

De acuerdo a los estudios del inventor, el comportamiento de liberación de un fármaco en un tampón con un valor de pH de 7,4 (tampón de fosfato de sodio) era similar al de uno en el organismo, de manera que el modo de liberación in vivo fue simulado utilizando el tampón aunque era diferente del entorno in vivo (ver también el Experimento 3 y Fig.13).

25 Instrumento experimental: agitador termostático, máquina centrífuga.

Condiciones experimentales: temperatura = $37 \pm 0,5^\circ$ C, velocidad de rotación = 30rpm.

30 Métodos experimentales: pesar de forma precisa aproximadamente 1 mg de muestra, colocarla en un tubo centrífugo de plástico de 5 ml con tapa, añadir 5 ml de medio de liberación (pH=7,4, tampón de fosfato de sodio), mantenerla a una temperatura y a una velocidad de rotación en un agitador termostático, y realizar un muestreo de acuerdo al régimen previsto.

Métodos de muestreo: centrifugar el tubo centrífugo a 3600 rpm durante 20 minutos, tomar de forma precisa 3 ml de solución y complementar 3 ml de medio de liberación al mismo tiempo, y detectar la solución obtenida mediante HPLC.

35 Tiempo de muestreo (día): 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 y 30 (diferentes microesferas tienen un tiempo de muestreo), en donde el día 0 representa la concentración de fármaco antes de la administración en el día en el que el fármaco se administra.

Los efectos de liberación in vitro de las microesferas de los Ejemplos 1-6 bajo una condición de pH 7,4 se muestran por separado en las Figuras 4-9. Los resultados de los experimentos de las microesferas obtenidas en los Ejemplos 1-6 se muestran en la Tabla 1.

40

Tabla 1

Nº de muestra	Contenido del fármaco (µg/mg)	Método para obtener el valor	Porcentaje de liberación (%)										
			0	1	2	4	6	8	10	12	14		
Ejemplo 1	100	Ese día	0										
		Acumulado	0										
Ejemplo 2	100	Ese día	0										
		Acumulado	0										
Ejemplo 3	200	Ese día	0										
		Acumulado	0										
Ejemplo 4	200	Ese día	0										
		Acumulado	0										
Ejemplo 5	100	Ese día	0										
		Acumulado	0										
Ejemplo 6	100	Ese día	0										
		Acumulado	0										

Tabla 1 (continuación)

Nº de muestra	Contenido del fármaco (µg/mg)	Método para obtener el valor	Porcentaje de liberación (%)							
			16	18	20	22	24	26	28	30
Ejemplo 1	100	Ese día	2,7	3,1	3,5	3,5	4,2	3,6	3,1	1,9
		Acumulado	47,5	53,6	58,8	65,8	72,7	81,0	94,3	98,0
Ejemplo 2	100	Ese día	-	1,8	-	1,5				
		Acumulado	-	93,3	-	99,3				
Ejemplo 3	200	Ese día	1,7							
		Acumulado	97,4							
Ejemplo 4	200	Ese día	-	1,5	-	1,8	-	2,3	-	1,7
		Acumulado	-	70,9	-	78,2	-	87,4	-	94,2
Ejemplo 5	100	Ese día	-	1,8	-	1,0				
		Acumulado	-	95,8	-	100				
Ejemplo 6	100	Ese día	-	0,65						
		Acumulado	-	99,8						

- 5 Nota: la liberación en "ese día" en la tabla se calcula a partir de la liberación acumulada hasta ese día; concretamente, se asume que la tasa de liberación del fármaco durante el periodo entre las dos mediciones no cambia. Según se expresa por una fórmula, la liberación en ese día = (la liberación acumulada en ese día – la liberación acumulada obtenida por la medición previa) ÷ el número de días entre el día de la medición previa y ese día.
- 10 Tomando el Ejemplo 1 como ejemplo, la liberación en el día 0 es 0, la liberación acumulada en el 1^{er} día es 5,8, de manera que la liberación en el 1^{er} día = (5,8 - 0) ÷ (1-0) = 5,8; la liberación en el 2^o día es 7,4, de manera que la liberación en el 2^o día = (7,4 – 5,8) ÷ (2 - 1) = 1,6; y la liberación en el 4^o día es 9,8, de manera que la liberación en el 4^o día = (9,8 – 7,4) ÷ (4 - 2) = 1,2. El resto puede deducirse por analogía.

De acuerdo con la tabla, las microesferas de liberación controlada de rotigotina de la presente invención tienen una liberación estable dentro del periodo de más de dos semanas. Por tanto, la frecuencia de administración para pacientes con enfermedad de Parkinson puede ser reducida de forma significativa, la dosificación puede ser controlada de manera efectiva, y se evitan efectos secundarios.

5 Experimento 2: ensayo de liberación in vitro de microesferas de rotigotina

Las microesferas de los Ejemplos 11 y 13 se midieron de acuerdo con el mismo método del Experimento 2, excepto que el tiempo de muestreo (día) fue: 0, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 14, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36 y 38.

Los efectos de liberación in vitro de las microesferas de los Ejemplos 11 y 13 bajo una condición de pH7,4 se muestran por separado en las Figuras 10 y 11.

10 Experimento 3: ensayo de liberación in vivo de microesferas de liberación controlada

Análisis de muestras de plasma

15 Pre-tratamiento de muestras de plasma: tomar de forma precisa 500mL de muestra de plasma y colocarla en un tubo de ensayo, añadir 100µL de una solución de patrón interno (solución de 1ng/mL de benadryl metanol-agua (50:50, v/v)), añadir una solución de 100 µL de metanol-agua (50:50, v/v) y 100 µL de 1 M Na₂CO₃, y mezclar de forma homogénea; añadir 3mL de n-hexano-diclorometanoisopropanol (300:150:15, v/v/v), mezclar en estado de corriente de Foucault durante 1 minuto, agitar recíprocamente durante 15 minutos (240/min), centrifugar durante 5 minutos (3500rpm), transferir la fase orgánica como la capa superior a otro tubo de ensayo, gasificar con gas nitrógeno y secar a 25°C, disolver el residuo mediante adición de 100 µL de fase móvil, mezclar bajo estado de corriente de Foucault, y tomar 20µL para análisis de LC/MS/MS.

20 Condiciones de cromatografía: columna de cromatografía: columna Zorbax Extend-C₁₈, 5µm de diámetro de partícula, 150x4,6 mm I.D. (Compañía Agilent, U.S.A.); fase móvil: acetonitrilo-agua-ácido fórmico (300:300:6, v/v/v); tasa de flujo: 0,7mL/min; temperatura de columna: 37° C; tamaño de muestra: 20µL.

25 Condiciones del espectro de masa: fuente de iones: fuente de ionización iones por pulverización; voltaje de iones por pulverización: 5000V; temperatura: 450° C; presión del gas 1 (GS1, N₂) de fuente interna: 50psi; presión del gas 2 (GS2, N₂): 50psi; presión del gas de la cortina de gas (N₂): 15psi; modo de detección de iones positivos; modo de muestreo: monitorización de reacción múltiple (MRM); voltaje DP: 56V; presión del gas de impacto (N₂): 3psi; las reacciones iónicas para el análisis cuantitativo son por separado m/z 317,1→ m/z 147,1 (MD 102) y m/z 256,1→ m/z 167,1 (benadryl).

30 Preparación de la curva de trabajo: tomar 0,5mL de plasma en blanco, añadir 100µL de una solución en serie estándar MD102, preparación de muestras de plasma correspondientes a concentraciones plasmáticas de 0,01, 0,03, 0,10, 0,30, 1,00 y 2,00 ng/mL; y preparar una curva estándar de acuerdo con la publicación "Methods for analysis of plasma sample" (Métodos para el análisis de una muestra de plasma) de la Sección II de la Farmacopea de la República popular China, Edición 2000. La ecuación de regresión lineal como curva estándar se obtiene utilizando la concentración de la sustancia a ser sometida a ensayo en plasma como la abscisa, la relación del área pico de la sustancia a ser sometida a ensayo con respecto al estándar interno como ordenada, y realizar el cálculo de regresión utilizando un método de mínimo cuadrado ponderado ($W=1/x^2$).

Método experimental:

40 A 3 beagles sanos, uno hembra y dos machos, con un peso corporal de 9-11 kg, con alimentación y bebiendo agua a voluntad, se les administró por vía intramuscular rotigotina en una dosis de 5,5mg/kg, y se tomó una muestra de sangre de 3mL de una vena de una extremidad anterior de acuerdo con un régimen previsto después de la administración, se colocó en un tubo de ensayo con heparina, y se centrifugó a 6000rpm durante 10min, a continuación el plasma se separó y se conservó a -20° C, y se analizó de acuerdo a los métodos de análisis mencionados anteriormente.

45 La Fig.12 es el diagrama poligonal del ensayo in vivo del cambio de concentración de rotigotina en sangre (beagle) para las microesferas obtenidas en el Ejemplo 3.

Fig.13 es el diagrama de la comparación entre el diagrama poligonal de la tasa de liberación diaria o la tasa de liberación acumulada en un líquido de liberación simulado a un pH 7,4 y el diagrama poligonal del ensayo in vivo del cambio de concentración de rotigotina (beagle) para las microesferas de liberación controlada obtenidas en el Ejemplo 3.

Según la Fig.12, puede verse que la liberación del fármaco de las microesferas de la presente invención es estable durante al menos dos semanas.

Experimento 4: ensayo de liberación in vitro de implantes

Método experimental:

5 Instrumento experimental: agitador termostático, máquina centrífuga.

Condiciones experimentales: temperatura = $37 \pm 0,5^\circ$ C, velocidad de rotación = 30rpm.

10 Métodos experimentales: pesar de forma precisa aproximadamente 0,1 g del implante del Ejemplo 20, colocarlo en un tubo centrífugo de plástico de 5 ml con tapa, añadir 5 ml de medio de liberación (pH=7,4, tampón de fosfato de sodio), mantenerla a una temperatura y a una velocidad de rotación en un agitador termostático, y tomar una muestra de 3ml de acuerdo al régimen previsto y complementado 3 ml de medio de liberación.

Tiempo de muestreo (día): 0, 1, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 94, 91, 98 y 105, en donde el día 0 representa la concentración de fármaco antes de la administración en el día en el que el fármaco se administra. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Nº de muestra	Método para obtener el valor	Porcentaje de liberación (%)								
		0	1	7	14	21	28	35	42	49
Ejemplo de referencia 20	Ese día	0	1,2	0,84	0,72	0,81	0,75	0,94	1,8	2,2
	Acumulado	0	1,2	6,24	11,28	16,95	22,2	28,78	41,38	57,23
	Método para obtener el valor	Porcentaje de liberación (%)								
		56	63	70	77	84	91	98	105	
	Ese día	1,72	0,91	0,72	0,62	0,48	0,32	0,25	0,22	
	Acumulado	69,27	75,64	80,68	85,02	88,38	90,62	92,37	93,31	

15

De acuerdo con los resultados del experimento anterior, el implante de la presente invención puede liberar el fármaco de forma continua durante más de dos meses.

Experimento 5: ensayo de liberación in vitro del gel inyectable

Método experimental:

20 Instrumento experimental: agitador termostático, máquina centrífuga.

25 Condiciones experimentales: temperatura = $37 \pm 0,5^\circ$ C, velocidad de rotación = 30rpm. Métodos experimentales: pesar de forma precisa aproximadamente 0,1 mL del gel inyectable obtenido en el Ejemplo 22, colocarlo en un tubo centrífugo de plástico de 5 ml con tapa, añadir 5 ml de medio de liberación (pH=7,4, tampón de fosfato de sodio), mantenerlo a una temperatura y a una velocidad de rotación en un agitador termostático, y tomar una muestra de 3ml de acuerdo al régimen previsto y complementado 3 ml de medio de liberación.

Tiempo de muestreo (día): 0, 1, 2, 5, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 38, 42, 45, en donde el día 0 representa la concentración de fármaco antes de la administración en el día en el que el fármaco se administra. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

30

Tabla 3

Nº de muestra	Método para obtener el valor	Porcentaje de liberación (%)								
		0	1	2	5	7	10	13	16	19
Ejemplo de referencia 22	Ese día	0	8,2	2,6	2,2	2,1	2,2	2,1	2,5	2,8
	Acumulado	0	8,2	10,8	17,4	21,6	28,2	34,8	42,3	50,7
	Método para obtener el valor	Porcentaje de liberación (%)								
		22	25	28	31	34	38	42	45	
	Ese día	2,7	2,2	2,1	1,5	1,2	1,6	1,4	1,2	
	Acumulado	58,8	65,4	71,7	76,2	79,8	86,2	91,8	95,4	

Según los resultados del experimento anterior, el gel de la presente invención puede liberar el fármaco de forma continuada durante más de 45 días.

5 **Ejemplo 24**

Se prepararon microesferas con un 8% del fármaco (en realidad con un 7,8% del fármaco) y un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros de acuerdo al método del Ejemplo 1 utilizando 0,08 g de rotigotina y 0,92 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 50:50, peso molecular = 25.000). Las microesferas se hicieron pasar por un tamiz para retirar las microesferas con un diámetro de partícula mayor de 180 micrómetros, y se realiza el sub-empaquetamiento.

El efecto de liberación de las microesferas de rotigotina (en realidad con un 7,8% del fármaco) bajo una condición de pH 7,4 se muestra en la Fig.16.

Las microesferas de liberación controlada se administraron a los beagle para un ensayo de liberación in vivo, en donde la dosificación de rotigotina fue de 2,75mg/kg (asumiendo un peso corporal del beagle de 10kg, la dosis corresponde a 1150mg de microesferas con un 7,8% del fármaco que se inyecta una vez a un humano adulto con un peso corporal de 65kg). Las microesferas se suspendieron en suero salino fisiológico y se administraron por vía intramuscular, y se tomaron muestras de sangre entre 1 y 30 días y se detectaron mediante ensayo con HPLC-MS para indicar un nivel del fármaco en sangre de 0,05-0,4ng/ml. Esto prueba que las microesferas de liberación controlada pueden liberar el fármaco de manera estable durante al menos 30 días, aunque la concentración de fármaco en sangre sea relativamente más baja y apenas pueda cumplir con los requerimientos de concentración del fármaco en sangre (>0.5ng/mL) para el tratamiento de pacientes con la enfermedad de Parkinson, en especial aquellos en periodo de evaluación, mientras que el aumento de la dosis significa una sobredosis de inyección que puede conducir a dolencias y sufrimiento en los pacientes.

La Fig.17 es el diagrama poligonal del ensayo in vivo del cambio en la concentración de rotigotina en sangre (Beagle) para las microesferas de rotigotina (que tienen realmente un 7,8% del fármaco) obtenidas en el Ejemplo 24.

Ejemplo 25

Se prepararon microesferas con un 30% del fármaco (en realidad con un 26,5% del fármaco) y un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros de acuerdo al método del Ejemplo 1 utilizando 0,30 g de rotigotina y 0,70 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 50:50, peso molecular = 45.000). Las microesferas se hicieron pasar por un tamiz para retirar las microesferas con un diámetro de partícula mayor de 200 micrómetros, y se realiza el sub-empaquetamiento.

El efecto de liberación in vitro de las microesferas de rotigotina (en realidad con un 26,5% del fármaco) bajo una condición de pH 7,4 se muestra en la Fig.18.

Ejemplo 26

Se prepararon microesferas con un 40% del fármaco (en realidad con un 34% del fármaco) y un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros de acuerdo al método del Ejemplo 1 utilizando 0,4 g de rotigotina y 0,6 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 50:50, peso molecular = 45.000). Las microesferas se hicieron pasar por un tamiz para retirar las microesferas con un diámetro de partícula mayor de 200 micrómetros, y se realiza el sub-empaquetamiento.

El efecto de liberación in vitro de las microesferas de rotigotina (en realidad con un 34% del fármaco) bajo una condición de pH 7,4 se muestra en la Fig.19.

5 Las microesferas de liberación controlada se administraron a los beagle para un ensayo de liberación in vivo, en donde la dosificación de rotigotina era de 5,5mg/kg (asumiendo un peso corporal del beagle de 10kg, la dosis corresponde a 520mg de microesferas con un 34% del fármaco que se inyecta una vez a un adulto con un peso corporal de 65kg). Las microesferas se suspendieron en suero salino fisiológico y se administraron por vía intramuscular, y se tomaron muestras de sangre entre 1 y 11 días y fueron detectadas mediante ensayo de HPLC-MS para indicar un nivel de fármaco en sangre de 28-0,05ng/ml. Los resultados muestran que cuando la carga de fármaco es relativamente más elevada (>30%), la liberación inicial de microesferas dentro de un periodo de 24 horas es relativamente elevada, lo que da como resultado efectos secundarios tales como emesis intensa, etc. en el animal, el nivel del fármaco en sangre disminuye rápidamente a medida que el tiempo se incrementa, y los efectos de la liberación controlada no son buenos.

La Fig.20 es el diagrama poligonal del ensayo in vivo (Beagle) del cambio de concentración de rotigotina en sangre para microesferas de rotigotina (en realidad con un 34% del fármaco) obtenidas en el Ejemplo 26.

15 **Ejemplo 27**

Se prepararon microesferas con un 50% del fármaco (en realidad con un 41% del fármaco) y un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros de acuerdo al método del Ejemplo 1 utilizando 0,50 g de rotigotina y 0,50 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 50:50, peso molecular = 45.000). Las microesferas se hicieron pasar por un tamiz para retirar las microesferas con un diámetro de partícula mayor de 200 micrómetros, y se realiza el sub-empaquetamiento.

El efecto de liberación in vitro de las microesferas de rotigotina (en realidad con un 41% del fármaco) bajo una condición de pH 7,4, se muestra en la Fig.21.

Ejemplo 28

25 Se prepararon microesferas con un 50% del fármaco (en realidad con un 43% del fármaco) y un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros de acuerdo al método del Ejemplo 1 utilizando 0,50 g de rotigotina y 0,50 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 50:50, peso molecular = 35.000). Las microesferas se hicieron pasar por un tamiz para retirar las microesferas con un diámetro de partícula mayor de 200 micrómetros, y se realiza el sub-empaquetamiento.

30 El efecto de liberación in vitro de las microesferas de rotigotina (en realidad con un 43% del fármaco) bajo una condición de pH 7,4, se muestra en la Fig.22.

Ejemplo 29

35 Se prepararon microesferas con un 60% del fármaco (en realidad con un 47% del fármaco) y un diámetro de partícula de 1-250 micrómetros de acuerdo al método del Ejemplo 1 utilizando 0,60 g de rotigotina y 0,40 g de poli(láctido-glicólido) (láctido:glicólido = 50:50, peso molecular = 45.000). Las microesferas se hicieron pasar por un tamiz para retirar las microesferas con un diámetro de partícula mayor de 200 micrómetros, y se realiza el sub-empaquetamiento.

El efecto de liberación in vitro de las microesferas de rotigotina (en realidad con un 47% del fármaco) bajo una condición de pH 7,4, se muestra en la Fig.23.

Aplicabilidad industrial práctica

40 La presente invención emplea un polímero biodegradable para incorporar un agonista de receptores de la dopamina para preparar formas de dosificación de liberación controlada y de acción prolongada, tales como microesferas inyectables, geles inyectables e implantes, que presentan un intervalo de administración de más de dos semanas, los implantes presentan un intervalo de administración de más de un mes, de manera que la presente invención facilita enormemente la administración para pacientes que tienen enfermedad Parkinson y otras enfermedades asociadas con los receptores de la dopamina.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Preparación de liberación controlada y acción prolongada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que comprende rotigotina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y poli(láctido-glicólido), en donde el contenido de rotigotina o sal de la misma en la preparación de liberación controlada es del 10-30% en peso, y el contenido de poli(láctido-glicólido) es del 70-90% en peso, en donde la rotigotina o sal de la misma en el poli(láctido-glicólido) está presente en el estado de solución sólida.
2. Preparación de liberación controlada y acción prolongada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson según la reivindicación 1, que está en forma de microesferas inyectables, un gel inyectable o un implante.
- 10 3. Preparación de liberación controlada y acción prolongada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson según la reivindicación 1 o 2, en donde dicho poli(láctido-glicólido) tiene un peso molecular de 5.000-100.000 daltons.
4. Preparación de liberación controlada y acción prolongada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson según la reivindicación 3, en donde la relación de polimerización del láctido con respecto al glicólido en el poli(láctido-glicólido) está entre 95:5 y 5:95, preferiblemente entre 75:25 y 25:75.
- 15 5. Preparación de liberación controlada y acción prolongada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que está en forma de microesferas inyectables de liberación controlada y tienen un diámetro de partícula entre 50 y 200 micras.
6. Preparación de liberación controlada y acción prolongada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es un gel inyectable o un implante.
- 20 7. Preparación de liberación controlada y acción prolongada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de rotigotina es una sal formada entre el ingrediente activo y un ácido inorgánico, un ácido orgánico o un aminoácido ácido.
- 25 8. Preparación de liberación controlada y acción prolongada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson según la reivindicación 7, en donde el ácido inorgánico es ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido nítrico; el ácido orgánico es ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido naftalensulfónico, o ácido p-toluensulfónico; y el aminoácido ácido es ácido glutámico o ácido aspártico.
- 30 9. Preparación de liberación controlada y acción prolongada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson según la reivindicación 8, en donde la rotigotina o sal de la misma es rotigotina, formiato de rotigotina, acetato de rotigotina, benzoato de rotigotina, butirato de rotigotina, iso-butilato de rotigotina y un clorhidrato de la misma.
10. Preparación de liberación controlada y acción prolongada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que está en forma de microesferas inyectables, y está preparada mediante el siguiente proceso:
- disolver la rotigotina o sal de la misma y el poli(láctido-glicólido) en un disolvente orgánico,
 - 35 - inyectar la fase del disolvente orgánico en una fase acuosa continua de un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable para formar microesferas, a continuación
 - volatilizar el disolvente orgánico,
 - filtrar para obtener las microesferas de liberación controlada,
- 40 en donde el disolvente orgánico se selecciona de diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, éter etílico o un disolvente mezcla de los mismos, el contenido del poli(láctido-glicólido) en el disolvente orgánico es del 1-30% (p/v), el polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable se selecciona de alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, polimetacrilato de sodio, poliacrilato de sodio, o un mezcla de dos o más de ellos, y su contenido en la fase acuosa es del 0,1-5% (p/v).
- 45 11. Preparación de liberación controlada y acción prolongada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que está en forma de microesferas inyectables, y se prepara mediante el siguiente proceso:

ES 2 536 460 T3

- disolver la rotigotina o sal de la misma y el poli(láctido-glicólido) en un disolvente orgánico,
- secar por pulverización la solución para obtener microesferas,

en donde el disolvente es uno seleccionado de diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, dioxano, éter etílico, acetona, tetrahidrofurano, ácido acético glacial, o una mezcla de dos o más de ellos.

- 5 12. Preparación de liberación controlada y acción prolongada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que está en forma de microesferas inyectables, y se prepara mediante el siguiente proceso:

- disolver la rotigotina o sal de la misma y el poli(láctido-glicólido) en un disolvente orgánico,
- atomización-extracción para lograr microesferas,

- 10 en donde el disolvente orgánico es uno seleccionado de diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, dioxano, acetona, tetrahidrofurano, ácido acético glacial, benceno, tolueno o una mezcla de dos o más de ellos, y el no disolvente orgánico es uno seleccionado de metanol, etanol, isopropanol, propanol, éter de petróleo, alcano, parafina o una mezcla de dos o más de ellos.

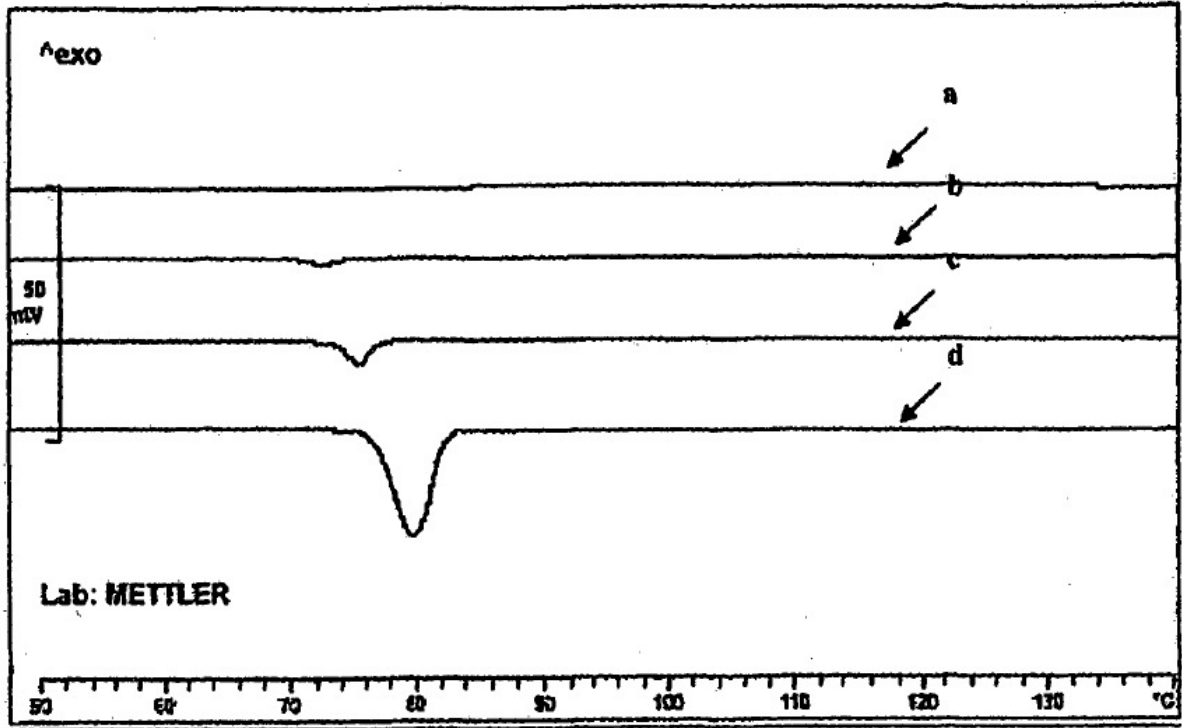


Fig. 1

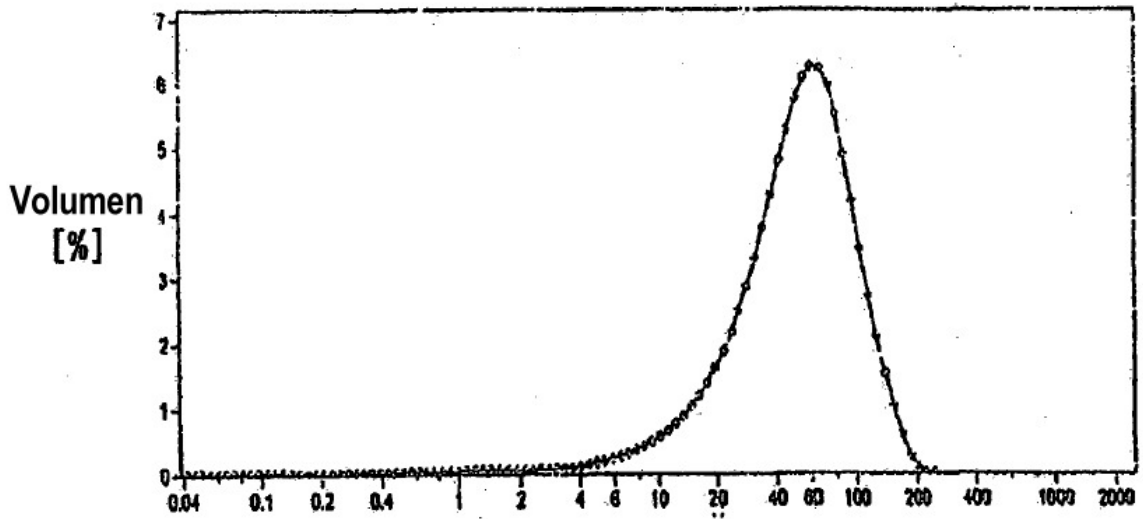


Fig. 2

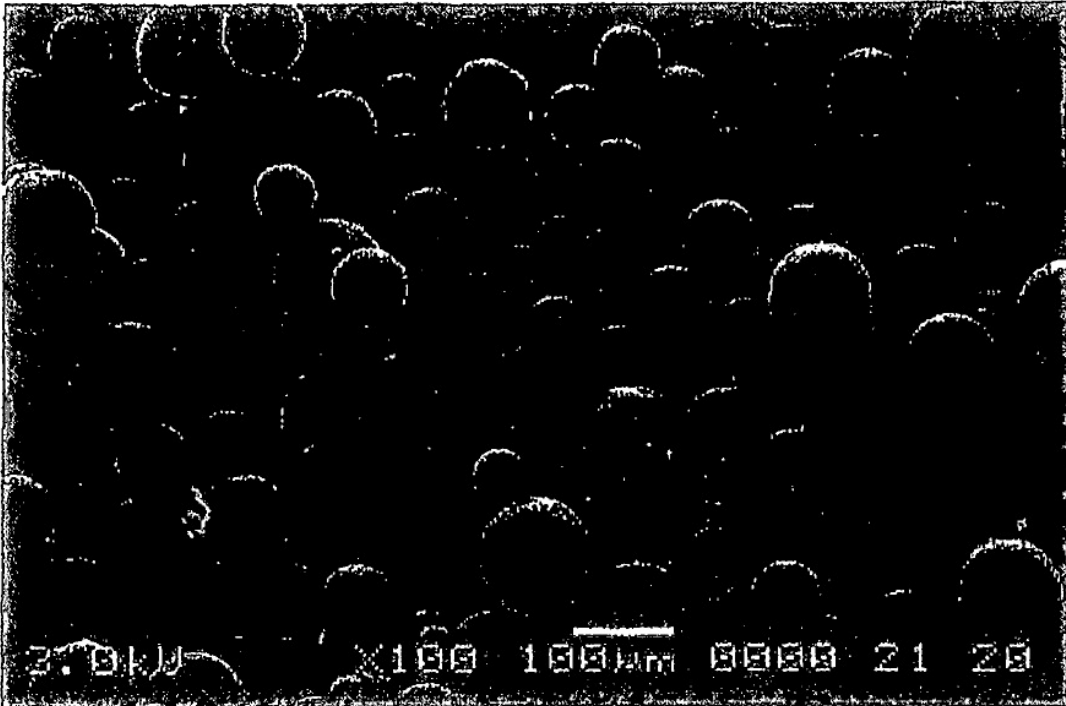


Fig. 3

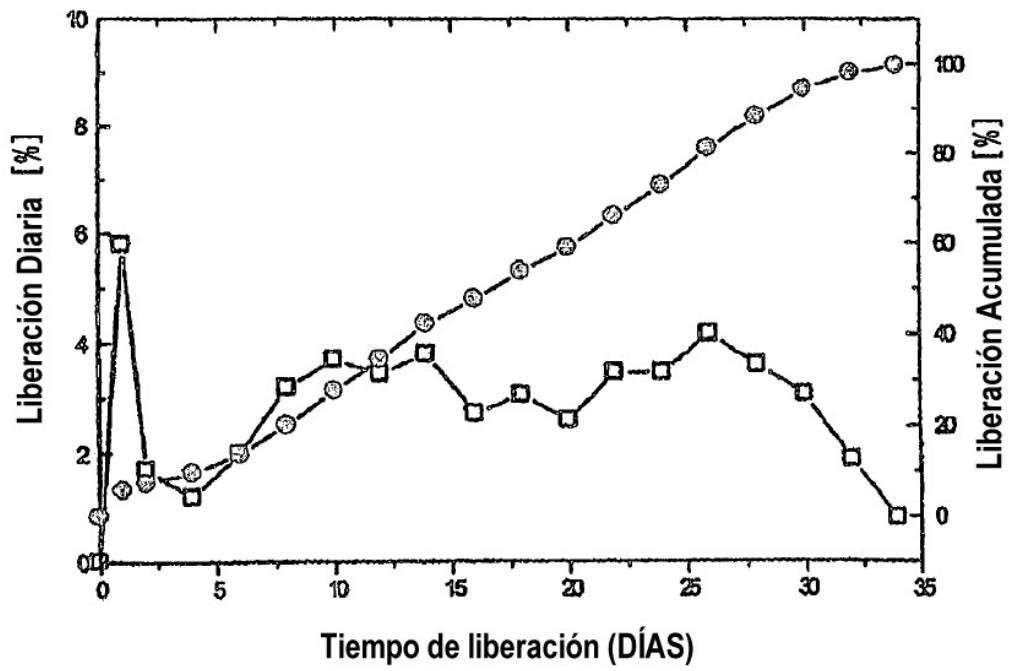


Fig. 4

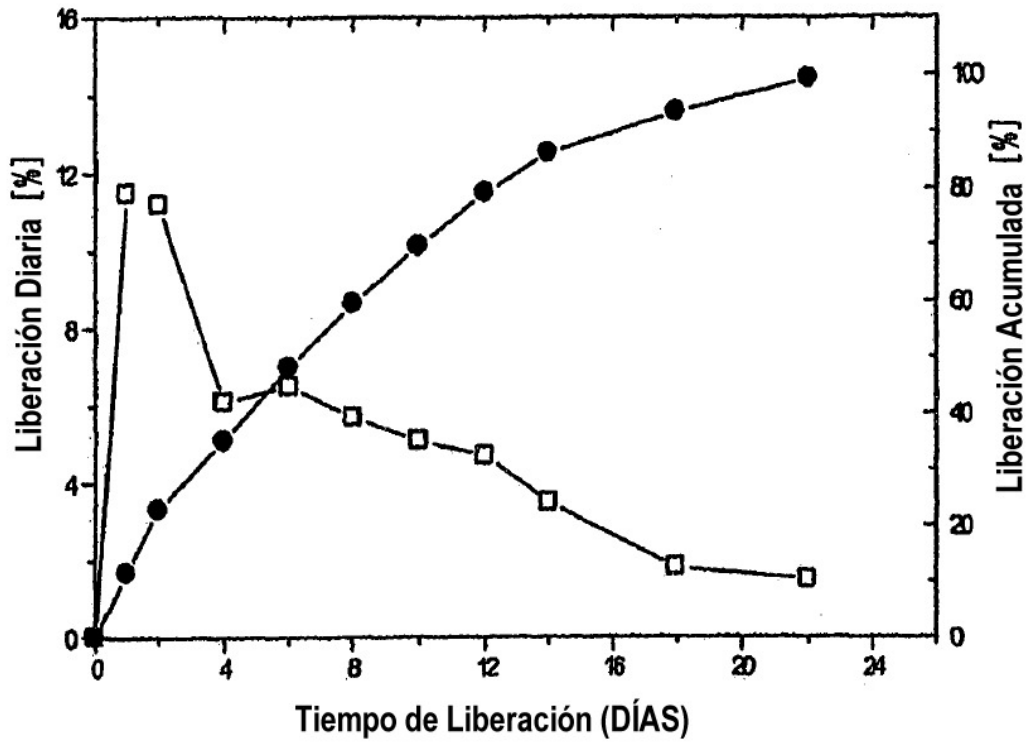


Fig. 5

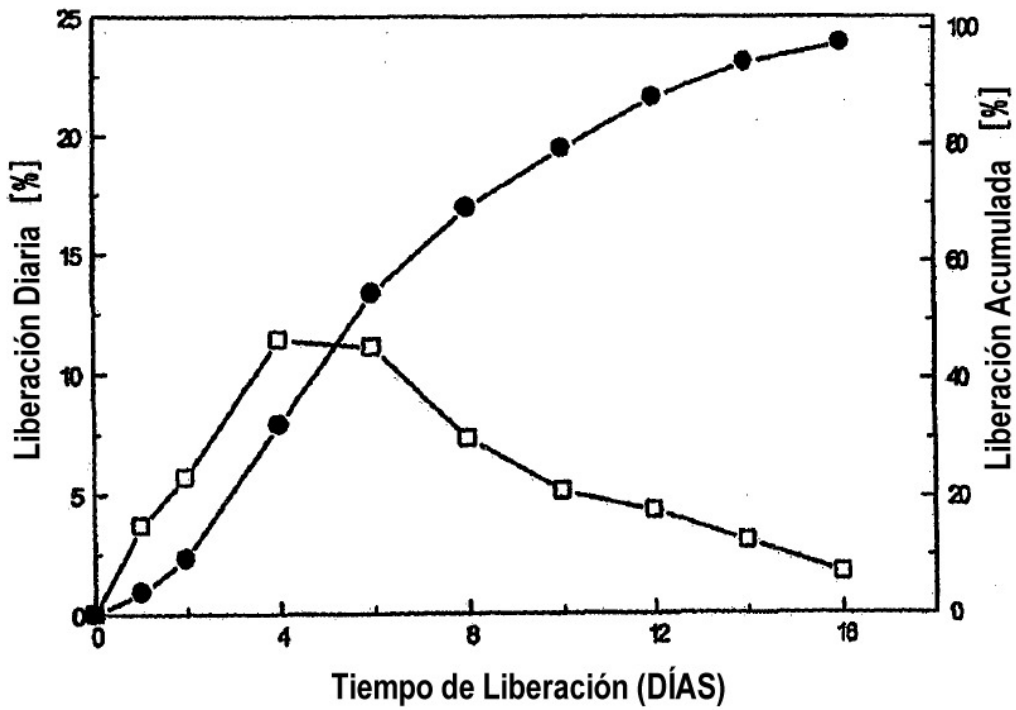


Fig. 6

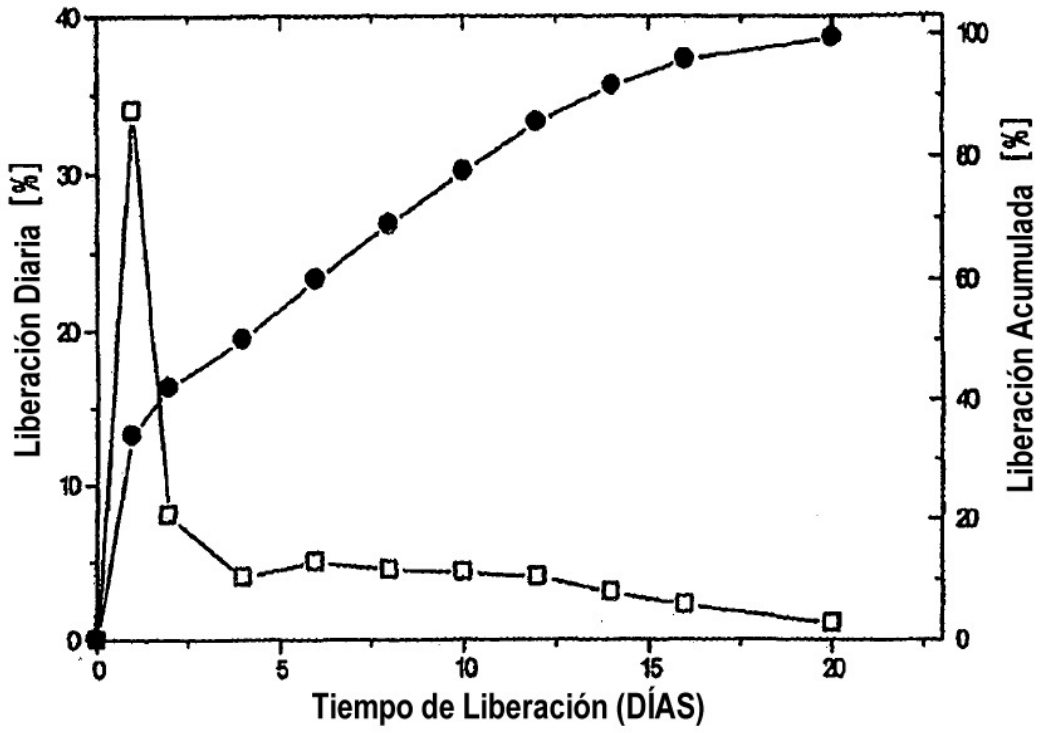


Fig. 7

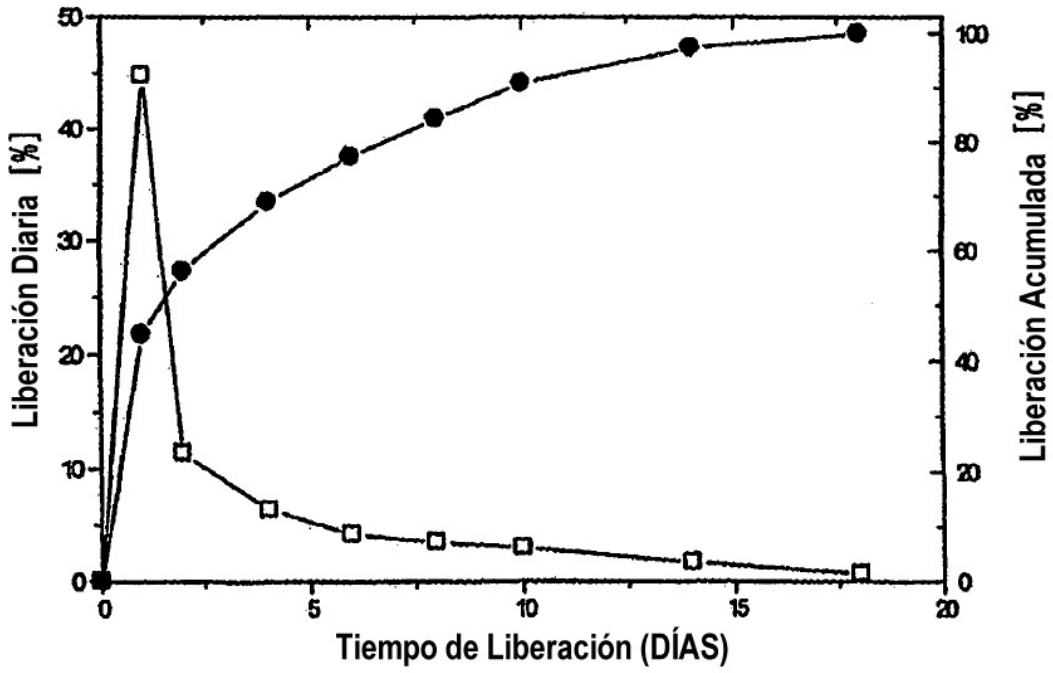


Fig. 8

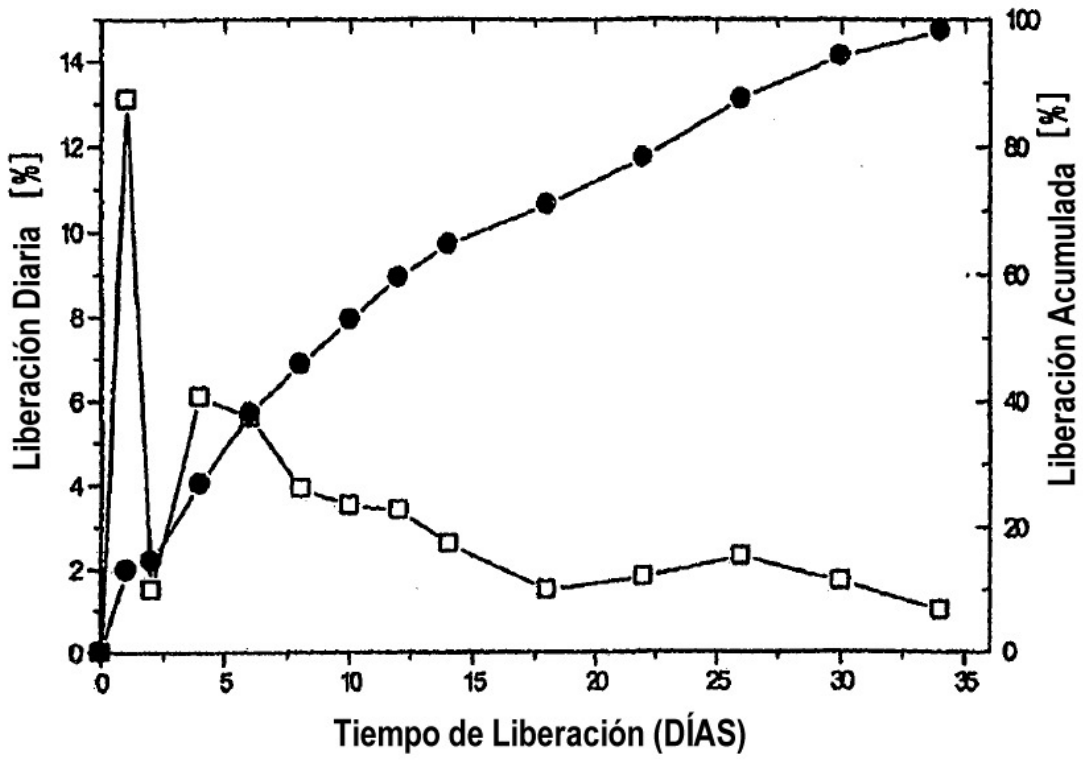
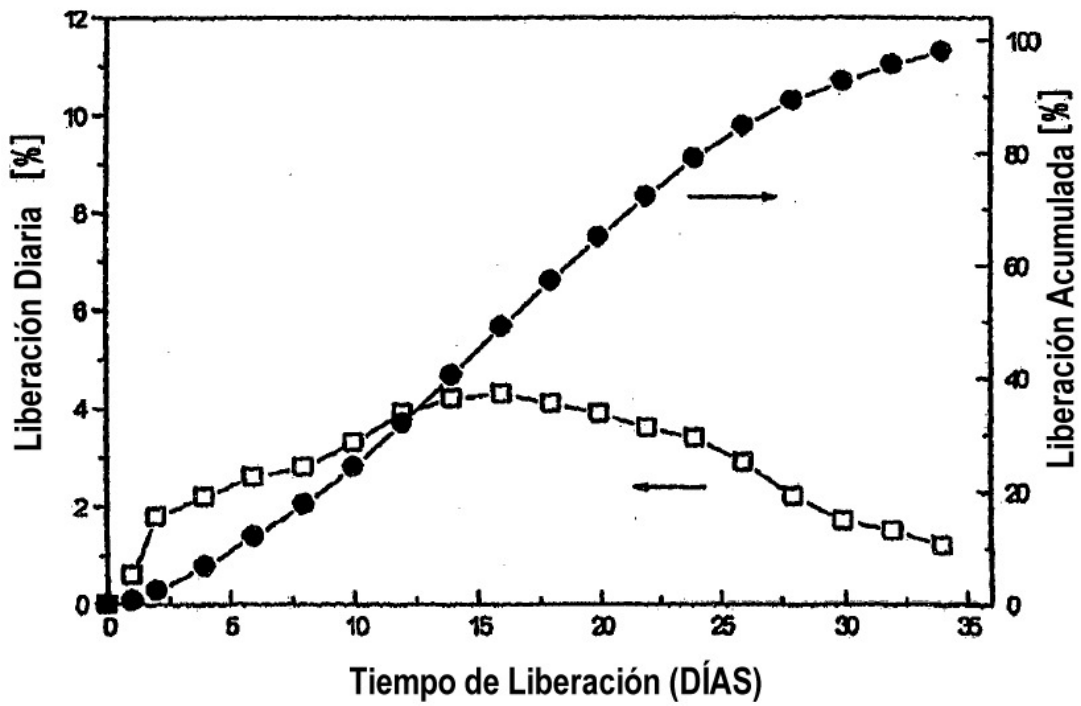


Fig. 9



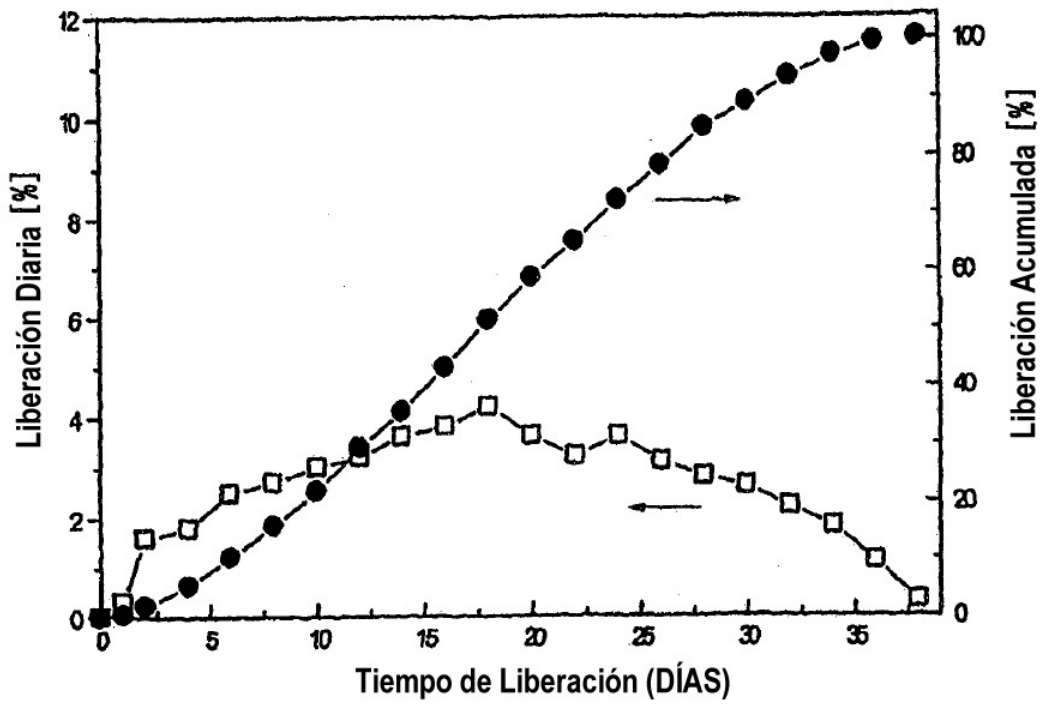


Fig. 11

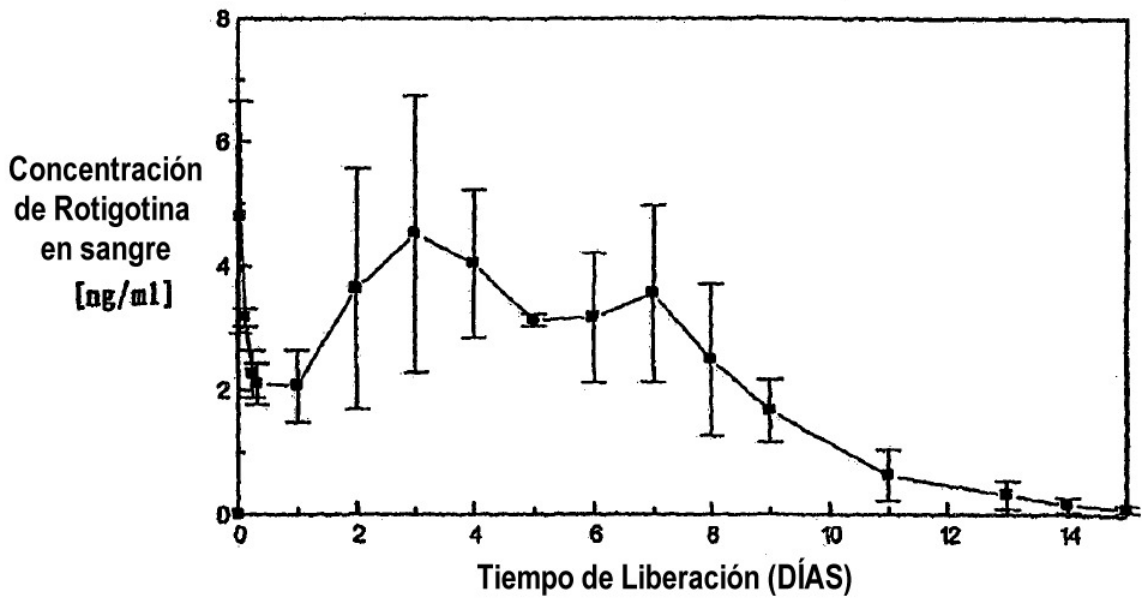


Fig. 12

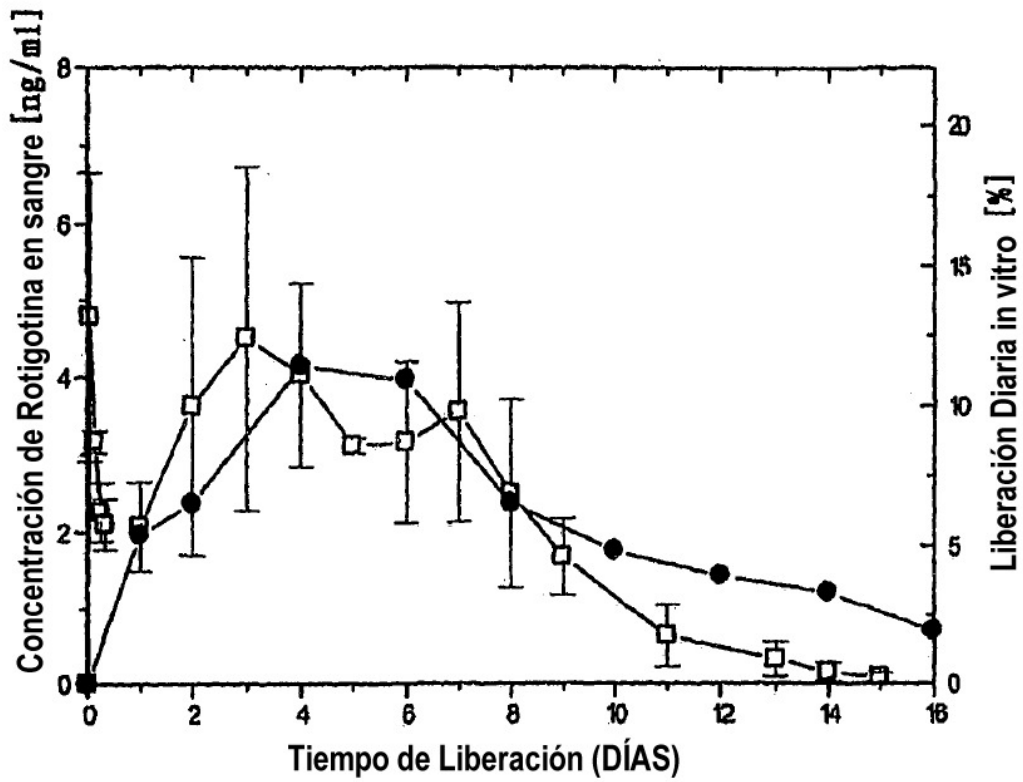


Fig. 13

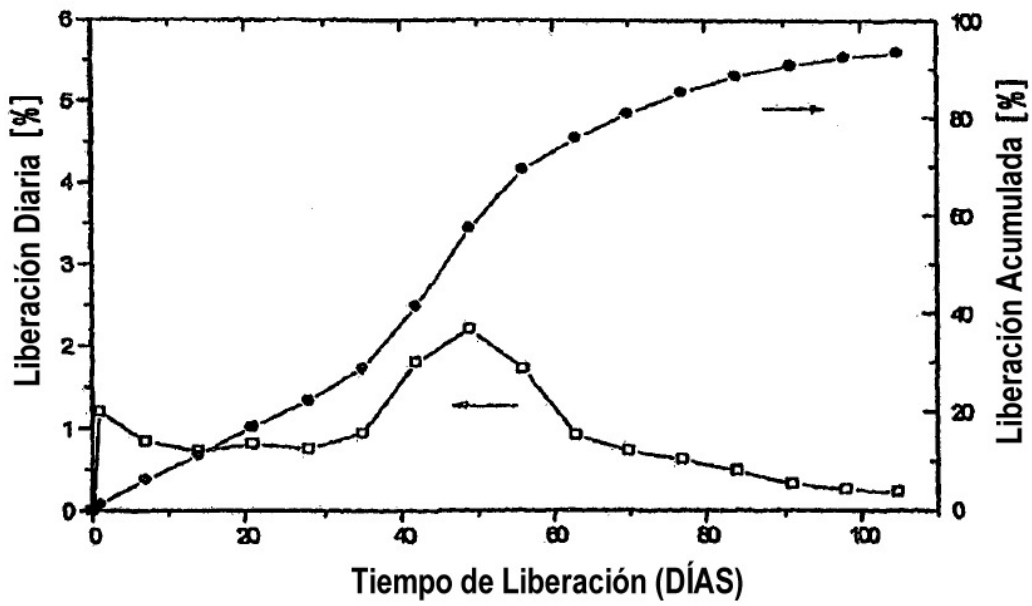


Fig. 14

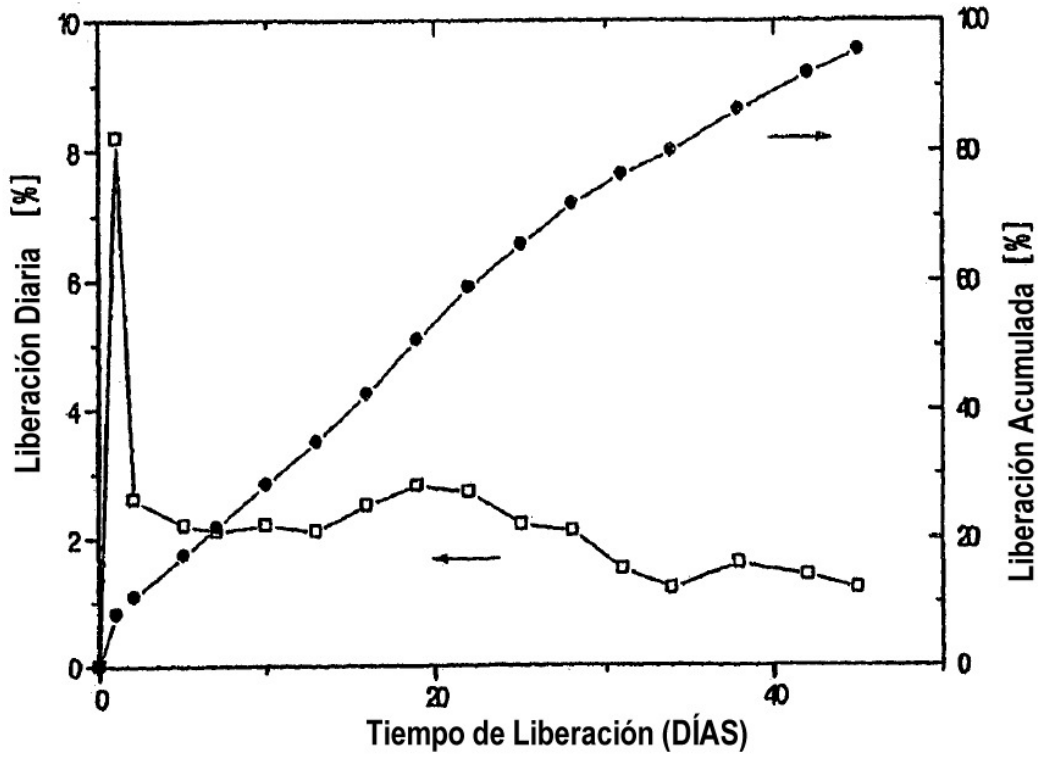


Fig. 15

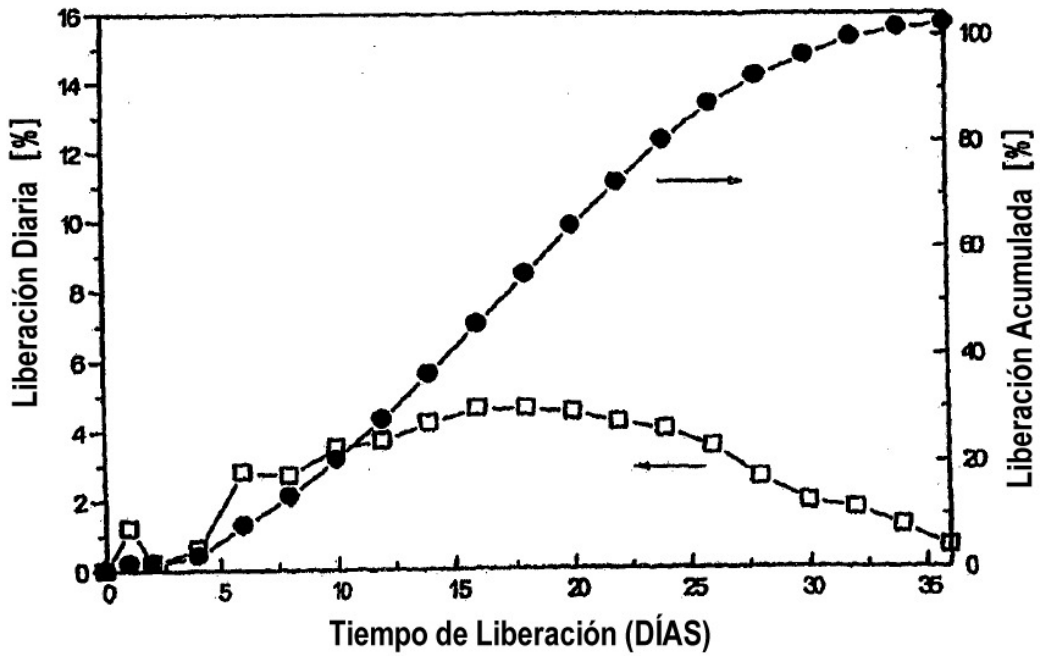


Fig. 16

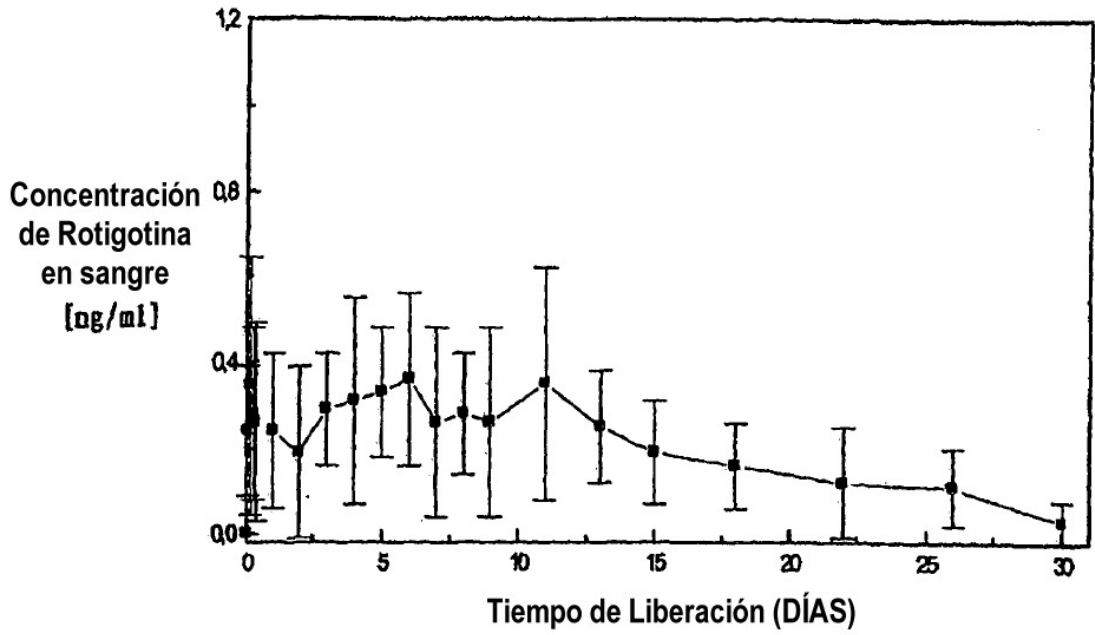


Fig. 17

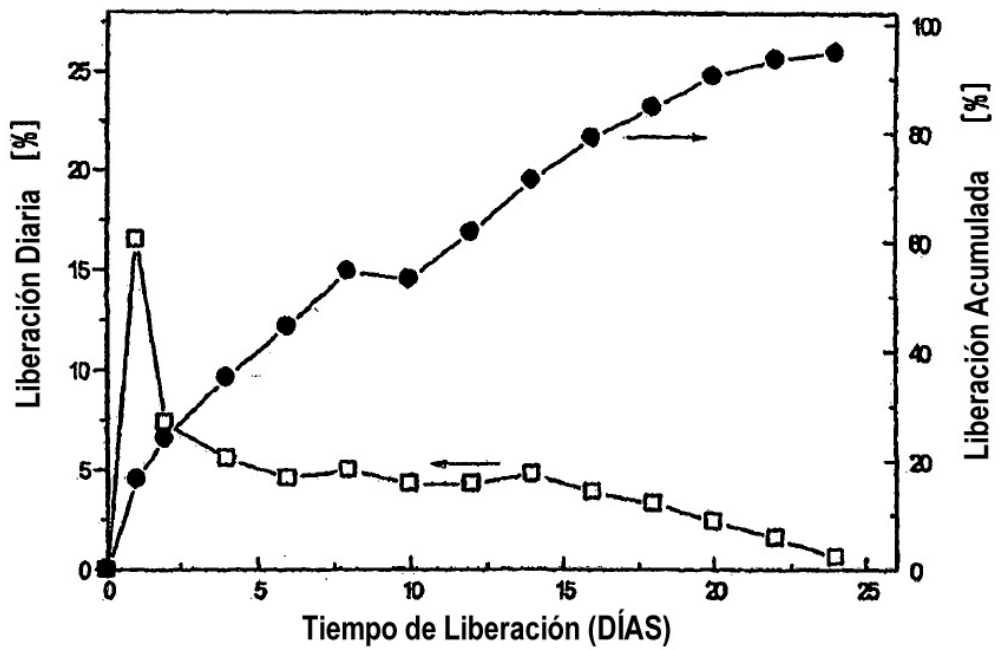


Fig. 18

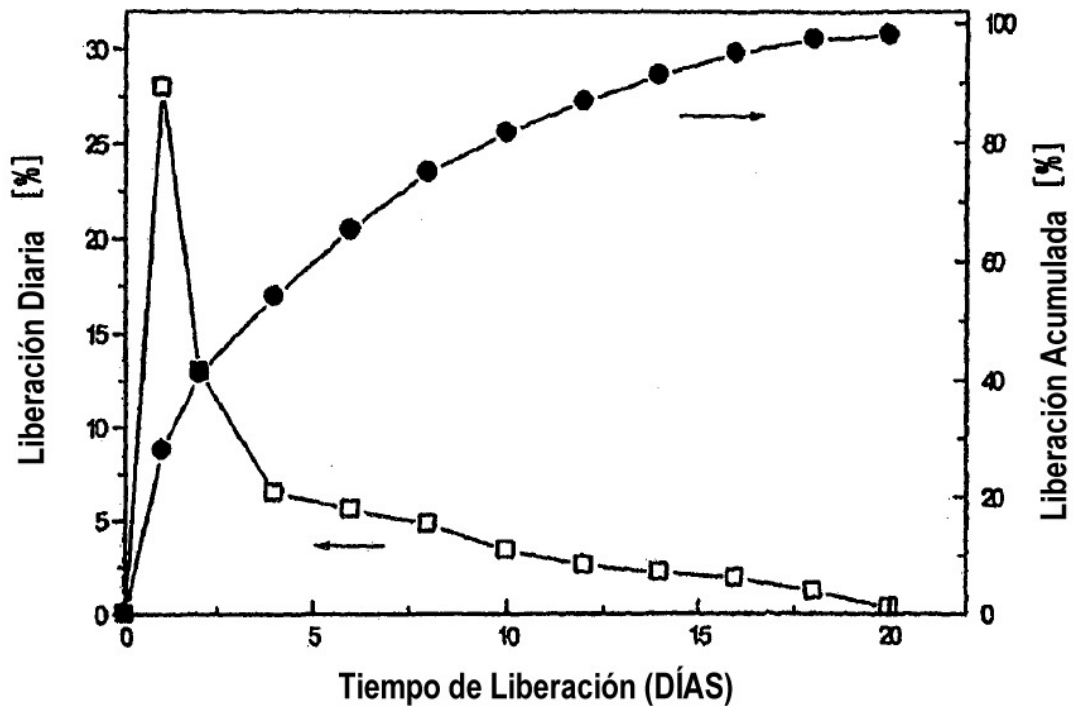


Fig. 19

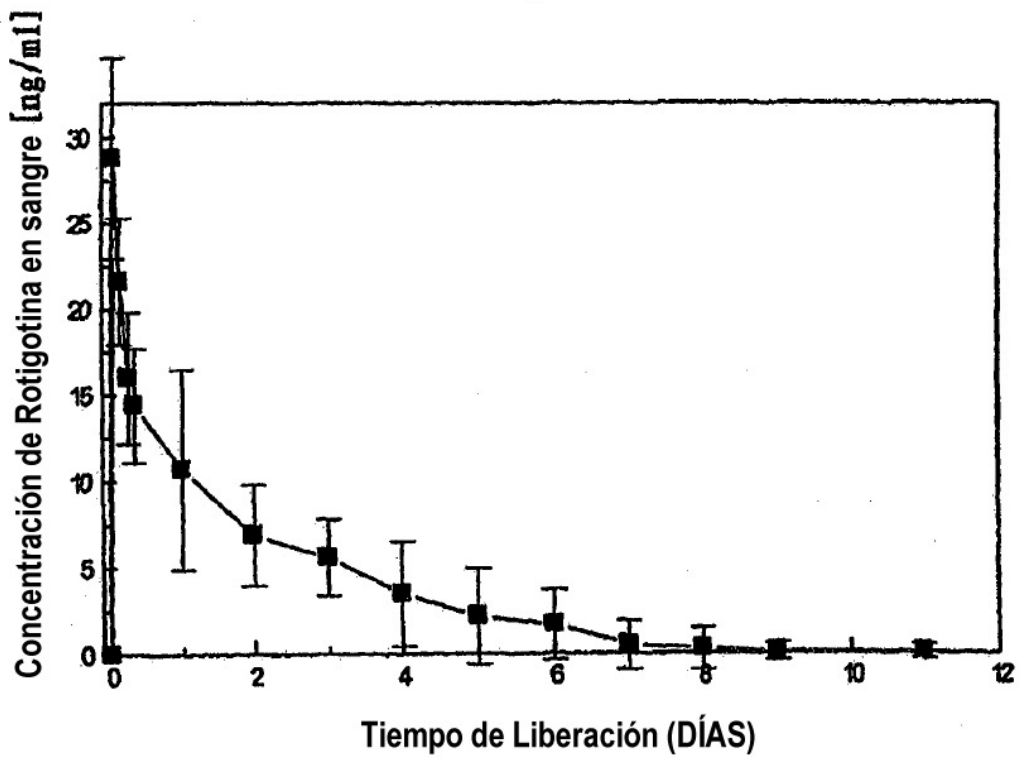


Fig. 20

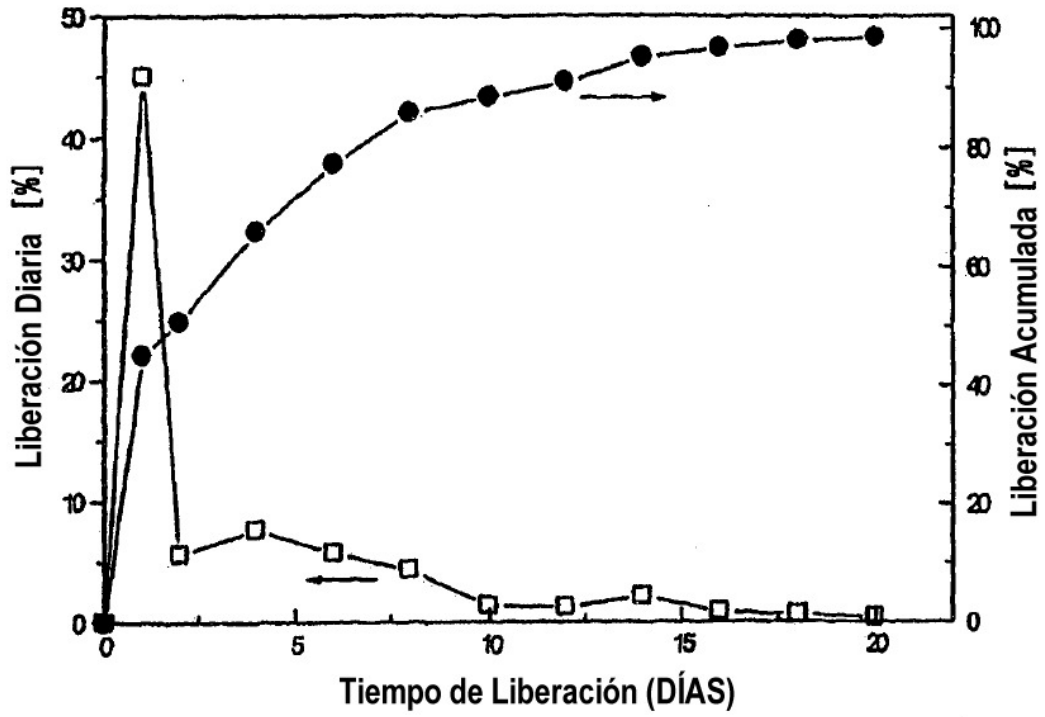


Fig. 21

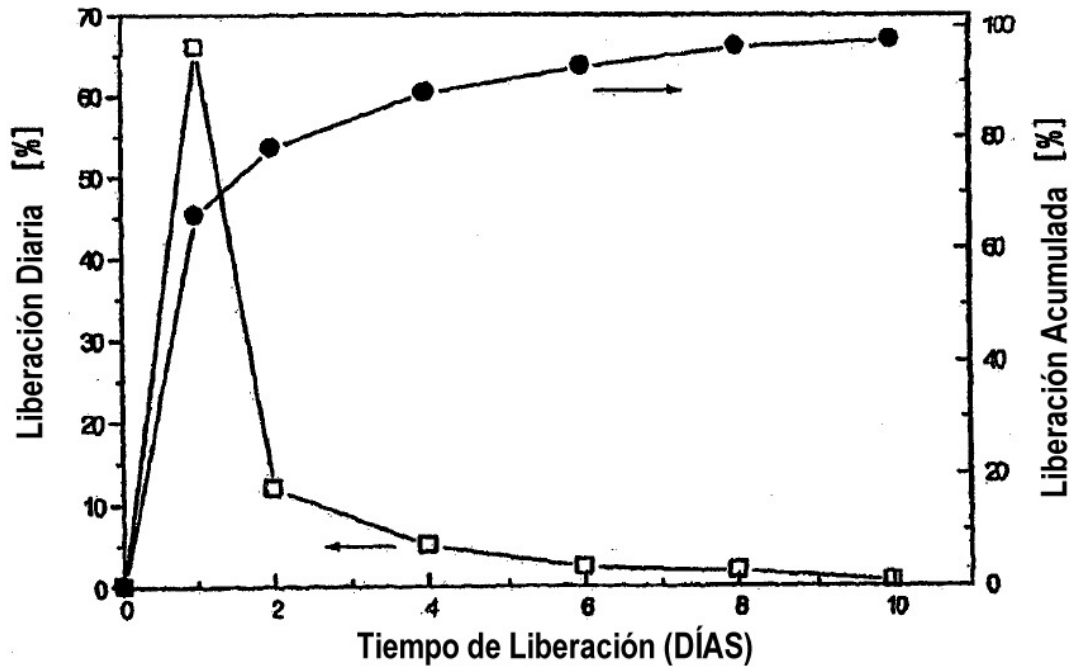


Fig. 22

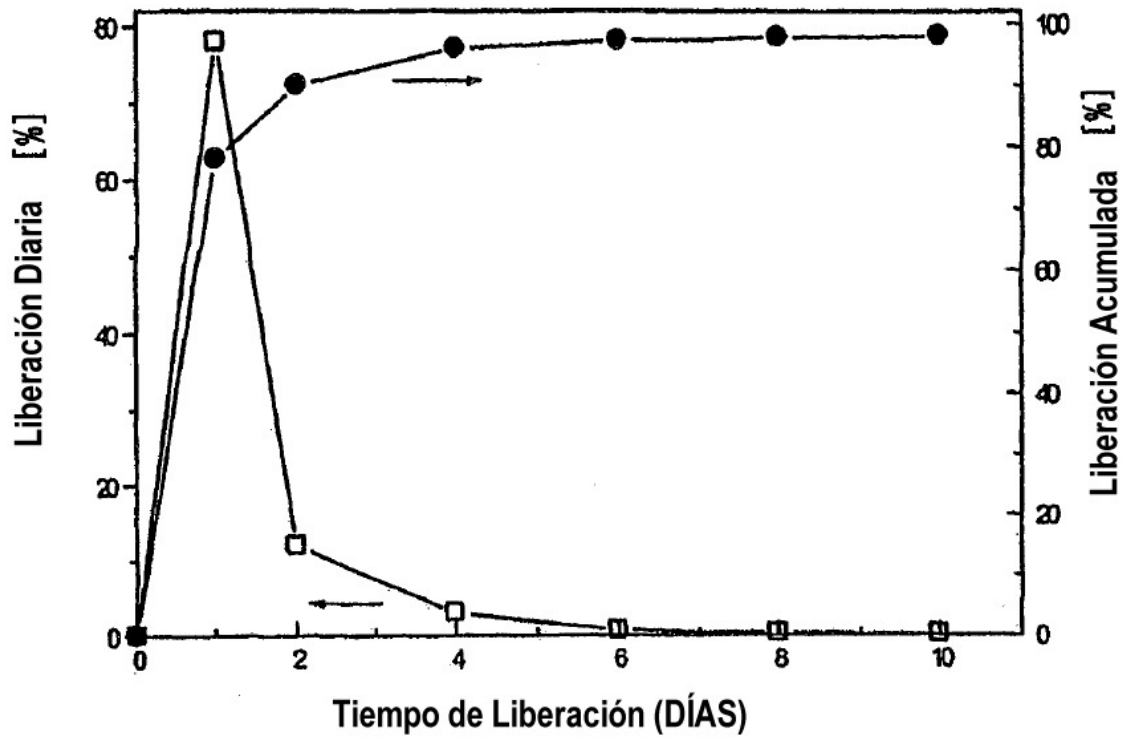


Fig. 23