

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2007.04.06	(73) Titular(es): NUPATHE INC.	
(30) Prioridade(s): 2006.04.06 US 789961 P	227 WASHINGTON STREET SUITE 200	US
(43) Data de publicação do pedido: 2009.01.07	CONSHOHOCKEN, PA 19428	
(45) Data e BPI da concessão: 2013.01.09 064/2013	THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF	US
	PENNSYLVANIA	
	(72) Inventor(es):	
	TERRI B. SEBREE	US
	STEVEN J. SIEGEL	US
	(74) Mandatário:	
	MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA	
	RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **IMPLANTES PARA O TRATAMENTO DOS ESTADOS ASSOCIADOS À DOPAMINA**

(57) Resumo:

SÃO DESCRITOS IMPLANTES BIODEGRADÁVEIS COMPREENDENDO OS COMPOSTOS DA MODELAÇÃO DA DOPAMINA.

RESUMO

"IMPLANTES PARA O TRATAMENTO DOS ESTADOS ASSOCIADOS À DOPAMINA"

São descritos implantes biodegradáveis compreendendo os compostos da modelação da dopamina.

DESCRIÇÃO

"IMPLANTES PARA O TRATAMENTO DE ESTADOS ASSOCIADOS À DOPAMINA"

Aplicações Relacionadas:

Este pedido reivindica a prioridade para Pedido Provisório U.S com o número de série 60/789,961, preenchido em 06 de Abril de 2006.

Antecedentes da invenção:

A doença de Parkinson é uma doença degenerativa progressiva do sistema nervoso central. O risco de desenvolver a doença de Parkinson aumenta com o avançar da idade, e os indivíduos afetados geralmente são adultos com mais de 40 anos. A doença de Parkinson ocorre em qualquer parte do mundo, e afeta mais de um milhão de indivíduos só nos Estados Unidos da América.

Enquanto a primeira causa da doença de Parkinson não é conhecida, esta é caracterizada pela degeneração dos neurónios dopaminérgicos da substância negra. A substância negra é uma porção da parte inferior do cérebro, ou tronco cerebral, que ajuda o controlo dos movimentos voluntários. A falta de dopamina no cérebro causada pela perda desses neurónios acredita-se que é a causadora dos sintomas de doença observados.

Os sintomas da doença de Parkinson variam de doente para doente. O sintoma mais comum é a perda de movimentos, por exemplo, a rigidez caracterizada por um aumento da rigidez dos músculos voluntários do esqueleto. Outros sintomas incluem tremor de descanso, bradicinesia (movimentos mais

lentos), falta de equilíbrio, e problemas em caminhar. Sintomas secundários comuns incluem depressão, perturbação do sono, tonturas, postura curvada, demência, e problemas da fala, da respiração, e em engolir. Os sintomas começam progressivamente a piorar e em último caso terminam em morte.

Os tratamentos cirúrgicos disponíveis para a doença de Parkinson incluem palidotomia, transplantes de tecido cerebral, e estimulação profunda do cérebro. Tais tratamentos são obviamente procedimentos altamente evasivos acompanhados pelos riscos usuais ligados à cirurgia ao cérebro, incluindo ataque cardíaco, perda parcial da visão, dificuldades na fala e em engolir, e confusão.

Uma variedade de tratamentos quimioterapêuticos para a doença Parkinson está também disponível. Talvez o mais conhecido seja a administração de levodopa, um precursor da dopamina. Enquanto a administração de levodopa pode resultar numa melhoria significativa dos sintomas, os doentes podem sofrer graves efeitos secundários, incluindo náuseas e vômitos. Administração concomitante de carbidopa com levodopa é uma melhoria significativa, com a adição de carbidopa inibindo o metabolismo da levodopa no intestino, fígado e outros tecidos, permitindo assim, que mais levodopa chegue ao cérebro. Outras abordagens terapêuticas tais como o uso de agonistas da dopamina, tais como ropinirol, pergolida e apomorfina.

O documento da técnica anterior EP 1797871 revela uma forma de dosagem de ação prolongada da libertação sustentada para tratamento da Doença de Parkinson, compreendendo um agonista recetor de dopamina (como o ropinirol) e um acessório de polímero biodegradável farmacologicamente aceitável (como o poli(lactido-glicolido), em que o

conteúdo em agonista recetor da dopamina numa forma de dosagem de libertação sustentada é 5-50% em peso, e o conteúdo farmacologicamente aceitável dos acessórios de polímero é de 50-95% em peso.

Sumário da Invenção:

A presente invenção relaciona-se pelo menos em parte, com um implante biodegradável para uso num tratamento de um indivíduo com um estado associado à dopamina de acordo com a reivindicação 1. Relaciona-se ainda mais, pelo menos em parte, a um implante biodegradável de acordo com a reivindicação 7. Aspectos específicos da presente invenção estão descritos nas reivindicações dependentes anexadas.

Breve Descrição dos Desenhos:

A Figura 1 é um gráfico que mostra os padrões de libertação de 40% de ropinirol/60% de implante de PLA com revestimentos de 85:15 PLGA (+) e 100 PLA (X).

A Figura 2 é um gráfico que mostra os padrões de libertação de 40% ropinirol com 30% de PCL-L (PCL de baixo peso molecular) e 30% PCL-M (PCL de médio peso molecular).

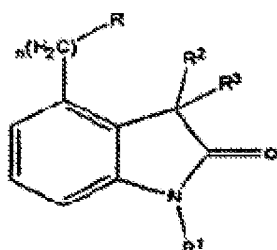
Descrição Detalhada da Invenção:

Numa forma de realização, a invenção relaciona-se com um implante biodegradável para uso num método de tratamento de um indivíduo com um estado associado à dopamina. O método inclui a administração ao indivíduo de um implante biodegradável, que compreende uma dose eficaz de composto modelador da dopamina.

O termo "estado associado à dopamina" incluído na doença de Parkinson, transtorno de deficit de atenção (TDA), transtorno de hiperatividade e deficit de atenção (THDA), autismo, transtorno global do desenvolvimento (TGD), síndrome de Asperger, parkinsonismo de toxina induzida, parkinsonismo induzido por doença, disfunção erétil, síndrome da perna inquieta, e hiperprolactinemia. O termo "Parkinsonismo" inclui condições resultantes da lesão do sistema nervoso central, que pode causar num individuo sintomas idênticos aos da doença de Parkinson. O Parkinsonismo pode resultar, por exemplo, de uma exposição a toxina, por exemplo, monóxido de carbono ou intoxicação por manganês ou administração de MPTP, ou por uma condição de doença provocada por encefalite.

O termo "composto modulador da dopamina" inclui tanto os agonistas como os antagonistas da dopamina. Na presente invenção, o composto modulador da dopamina é um agonista da dopamina. Exemplos de agonistas da dopamina incluem compostos que são capazes de ligar a um ou mais subgrupos de recetores de dopamina, resultando num efeito terapêutico benéfico num individuo tratado com o agonista. Os agonistas da dopamina podem ser agonistas pelo menos para o subgrupo D2 dos recetores da dopamina, e também podem ser agonistas para os recetores D1 e/ou D3. Os compostos de modelação da dopamina da invenção incluem apomorfina, lisurida, pergolida, bromocriptina, pramipexole, compostos 4-alquilamino=(3H)-indolona (por exemplo, ropinirol), rotigotina, docarpamina, tergurida, cabergolina, levodopa, esferamina, romergolina, carmoxirole, zelandopam, sumanirole, sibenadet, e combinações de dois ou mais destes agonistas da dopamina. Sais, ésteres, pró-fármacos e metabolitos farmacologicamente aceitáveis destes compostos estão também incluídos. Numa outra forma de realização, o composto agonista da dopamina é ropinirol.

O termo composto "4-alquilamino-2(3H)-indolona" inclui compostos da fórmula (I):



(I)

em que:

R é amino, alquilamino, di-alquilamino, alquenilamino, dialquenilamino, N-alquil-N-alquenilamino, benzilamino, dibenzilamino, arilalquilamino, ou diarilalquilamino;

R¹, R² e R³ são, cada um de uma forma independente, hidrogénio ou alquilo; e

n é 1, 2, ou 3, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Noutra forma de realização, R é 4-hidroxifenetilamino ou di-(4-hidroxifenetilamino). Ainda noutra forma de realização, R é amina, di-n-propilamina, n-propil-n-butilamina ou 4-hidroxifenetilamina. Numa forma de realização, R¹, R², e R³ são cada uma alquilo menor (por exemplo, 1-6 carbonos). Noutra forma de realização adicional, R¹, R², e R³ são cada uma hidrogénio. Ainda noutra forma de realização, n é 2. Numa forma de realização, o composto da fórmula (I) é 4-(2-di-n-propilaminoetil)-2(3H)-indolona ("ropinirol") ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

O termo "alquilo menor" inclui grupos de cadeia linear e ramificada desde 1-6 carbonos, preferencialmente metilo, etilo, propilo, ou butilo para cada alquilo em R e desde 1-4 carbonos, preferencialmente metilo, para cada de R^1 , R^2 e R^3 .

Os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis dos compostos moduladores da dopamina também fazem parte desta invenção. Os sais são preparados por métodos bem conhecidos da técnica e são formados tanto por ácidos inorgânicos ou orgânicos, por exemplo: ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pâmico, succínico, bismetilenosalicílico, metano sulfônico, etano di-sulfônico, acético, oxálico, propiônico, tartárico, salicílico, cítrico, glucônico, aspártico, esteárico, palmítico, itacônico, glicólico, p-aminobenzoico, glutâmico, benzenosulfônico, hidrocloreto, hidrobrometo, sulfúrico, ciclohexilsulfâmico, fosfórico e nítrico. Os sais hidrohalogenados devem ser usados convenientemente.

Os produtos alquilados podem ser preparados pela alquilação dos compostos da amina parente de fórmula I em que R é amina ou uma amina secundária. Por exemplo, os produtos N-alquilados, fórmula I quando R é uma amina secundária ou terciária, são preparados convenientemente por alquilação redutora utilização, por exemplo, o aldeído numa ou duas quantidades equivalente molar sob condições de redução, tal como sob condições de hidrogenação catalítica sobre um catalisador de paládio ou platina ou tal como a utilização de ácido formaldeído-fórmico quando R é dimetilamina.

N-Alquilação, tal como a utilização de um halogeneto de alilo ou benzilo na presença de um agente de ligação ácido, pode ser utilizado sob condições padrão suaves. A proteção do amido de hidrogénio no anel também é utilizada durante a

alquilação se necessário como é conhecido pela técnica. Substituintes alquilo nas posições 1 ou 3 do anel de indolona são introduzidos formando derivados de lítio na posição do anel, tal como a utilização de butil lítio, seguido pela reação com um halogeneto de alquilo menor, especialmente um iodeto de alquilo.

O termo "implante" inclui dispositivos implantáveis cirurgicamente compreendendo uma ou mais secções. As secções podem ser de qualquer tamanho o que permite ao implante desempenhar a função pretendida. Numa forma de realização, as secções e/ou implante são removíveis do indivíduo. Ainda noutra forma de realização, o implante é composto de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, ou mais secções discretas. Ainda noutra forma de realização, a secção pode ter a forma de bastonete. E ainda noutra forma de realização, o implante compreende um polímero biocompatível e/ou biodegradável. Preferencialmente, os implantes são removíveis durante todo o período de tempo quando o composto modulador da dopamina está a ser libertado do indivíduo a níveis terapêuticos. As secções podem ser na forma de bastonetes, discos, crescentes, cones, esferas ou qualquer outra forma que permita ao implante executar a função pretendida. Numa forma de realização, as secções são macroscópicas (por exemplo, com pelo menos 1 mm de diâmetro). Ainda noutra forma de realização, as secções têm a forma de bastonete. E noutra forma de realização adicional, o diâmetro das secções têm cerca de 0,5 até cerca 5 mm de diâmetro e cerca de 0,5 cm até cerca de 10 cm de comprimento. Numa outra forma de realização, o diâmetro das secções têm cerca de 0,5 até cerca de 5 mm de diâmetro e cerca de 0,5 cm até cerca de 5 cm de comprimento. Noutra forma de realização, as secções têm cerca de 1 mm até cerca de 3 mm de diâmetro e cerca de 1 cm até cerca de 3 cm de comprimento.

Em certas formas de realização, o termo "implante" também inclui micropartículas. As micropartículas são partículas com uma forma esférica, embora algumas vezes as micropartículas possam ter uma forma irregular. As micropartículas podem variar de tamanho, alcançando desde submicron até 1 mm ou menos. Ainda noutra forma de realização, as micropartículas são 1-500 micrones, mais preferencialmente, 25-180 micrones, e são preparadas para que essa administração de micropartículas num indivíduo possa ser realizada com uma agulha de calibre padrão.

As micropartículas podem ser administradas num indivíduo com uma única administração, libertando no indivíduo o fármaco de uma forma constante ou de uma forma pulsada e eliminando a necessidade de repetição das injeções. As micropartículas podem ser misturadas por tamanho ou por tipo de modo a fornecer a libertação do composto modulador da dopamina no indivíduo de uma maneira multifásica e/ou numa maneira que fornece agentes diferentes ao indivíduo a tempos diferentes, ou uma mistura de agentes no mesmo tempo.

As micropartículas podem ser preparadas por qualquer método capaz de produzir micropartículas. Um método de preparação é o que está descrito na Pat. U.S. No. 4,389,330. Neste método o composto é dissolvido ou disperso num solvente adequado. O material de matriz polimérico é adicionado ao composto contendo meio numa quantidade relativa à carga desejada. Opcionalmente, todos os componentes do produto da micropartícula podem ser misturados todos juntos em meio solvente.

Solventes para o composto e o material de matriz polimérica que pode ser utilizado inclui solventes orgânicos, tais

como acetona; hidrocarbonetos halogenados, tal como clorofórmio, cloreto de metileno, e similares; compostos de hidrocarbonetos aromáticos, compostos hidrocarbonetos aromáticos halogenados, éteres cíclicos, álcoois, tais como, álcool benzílico, acetato de etilo e semelhantes.

O termo "biodegradável" inclui implantes que compreendem polímeros que se degradam por processos corporais para produtos facilmente descartáveis pelo corpo e, vantajosamente, não se acumulam no corpo. Os produtos da biodegradação também devem ser biocompatíveis com o corpo no mesmo sentido em que a matriz polimérica é bio compatível com o corpo. Exemplos adequados de polímeros biodegradáveis incluem poli(ácido glicólico), ácido poli-D,L-láctico, ácido poli-L-láctico (PLA), copolímeros dos precedentes (por exemplo, PLGA, por exemplo, 85:15 PLGA, 75:25 PLGA, 50:50 PLGA, etc.), poli (ácidos carboxílicos alifáticos), copolioxalatos, policaprolactona (PCL), polidioxonona, poli(orto carbonato), poli(acetais), poli(ácido láctico-caprolactona), poliortoésteres, poli(ácido glicólico-caprolactona), polianidridos, e polímeros naturais incluindo albumina, caseína, e ceras, tais como, mono e diestearato de glicerol, e similares. Mais à frente, alguns polímeros também podem ser modificados com as modificações da extremidade da tampa, tal como tampas de alquilo. Tais extremidades de tampas são descritas no Journal of Controlled Release 52 (1998) 53-62 e Journal of Controlled Release 67 (2000) 281-29.

Noutra forma de realização, o polímero é selecionado para interagir com o composto modulador da dopamina via interações iónicas. Estas interações podem retardar a libertação de um composto carregado ou ionicamente ativo modulador da dopamina. Por exemplo, um composto modulador

da dopamina carregado positivamente tal como ropinirol HCl pode interagir com um polímero de carregamento negativo.

Numa forma de realização, o implante é compreendido por um polímero que é biocompatível. O termo "biocompatível" inclui polímeros que não são tóxicos para o corpo humano, não são carcinogêneos, e não induzem significativamente inflamações nos tecidos do corpo.

Numa forma de realização, o polímero compreende polilactida ou um copolímero que compreende polilactida tal como dl(poliláctico-glicólido). Exemplos de tais polímeros biodegradáveis incluem aqueles que compreendem cerca de 30 até 100% de polilactida e 0 até 70% poliglicólido. O copolímero e o composto modulador da dopamina podem ser fabricados como um implante por evaporação de solvente e modelação por compressão. Numa forma de realização, os polímeros individuais e o composto são dissolvidos num solvente orgânico e manutenção do solvente a uma temperatura à qual o solvente se evapora por um período de tempo que permita uma secagem completa da mistura de composto-polímero. A secagem completa pode ser verificada através da pesagem do material no início da aplicação do solvente e no final da evaporação do solvente para assegurar que todo o solvente foi evaporado. Pode ser notado que se poderia ter tomado cuidado para formar uma mistura homogênea para evitar a criação de áreas macroscópicas de concentração elevada de composto modulador da dopamina o que pode resultar em "perda de fármaco."

Na presente invenção, os implantes ainda compreendem um revestimento hidrofóbico que pode compreender um ou mais polímeros hidrofóbicos. Exemplos de tais polímeros hidrofóbicos incluem PLGA (incluindo mas não limitado a 85:15 PLGA, 75:25 PLGA, 50:50 PLGA, etc.), policaprolactona

(PCL), PLA, etilcelulose, e combinações e copolímeros destes (incluindo, mas não limitado a, PLGA-co-PCL e PLA-co-PCL). Noutra forma de realização, os polímeros hidrofóbicos são selecionados para reduzir a permeabilidade da água do implante e abrandar a libertação do composto modulador da dopamina. O revestimento hidrofóbico pode ser aplicado no implante, enchendo o revestimento do implante numa solução do polímero (por exemplo, uma solução de 10% de PLA). Numa outra forma de realização adicional, o revestimento hidrofóbico é selecionado de forma a que o fármaco seja entregue gradualmente em vez de com uma explosão inicial (por exemplo, a quantidade de fármaco administrada no primeiro dia ou semana é significativamente maior (por exemplo, cerca de 50% maior, cerca de 75% ou maior, cerca de 100% ou maior, cerca de 200% ou maior ou cerca de 500% ou maior) do que a proporção de libertação do fármaco, duas ou três semanas após o implante.

A concentração do composto modulador da dopamina pode variar desde cerca de 5% até cerca de 95%, desde cerca de 10% até cerca de 80%, desde cerca de 20% até cerca de 60%, ou desde cerca de 30% até cerca de 50% no implante dependendo do período de libertação. Noutra forma de realização, a concentração do composto modulador da dopamina é cerca de 20% ou cerca de 40%.

Noutra forma de realização, o implante liberta cerca de 0,05%, cerca de 0,1%, cerca de 0,5%, cerca de 1%, cerca de 1,5%, cerca de 2%, cerca de 3%, cerca de 3,5%, cerca de 4%, cerca de 4,5%, cerca de 5%, cerca de 5,5%, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 7,5%, cerca de 8%, cerca de 8,5%, cerca de 9%, cerca de 9,5% ou cerca de 10% do composto modulador da dopamina no implante por dia.

O termo "indivíduo" inclui animais (por exemplo, mamíferos, por exemplo, gatos, cães, cavalos, porcos, vacas, ovelhas, roedores, coelhos, esquilos, ursos, primatas (por exemplo, chimpanzés, gorilas, e humanos)) os quais são capazes de (ou presentemente) sofrer de estados associados à dopamina. Também inclui modelos de animais transgênicos. Noutra forma de realização, o indivíduo é um humano sofrendo da doença de Parkinson ou de parkinsonismos induzidos por doença ou toxina.

O termo "tratado", "tratar" ou "tratamento" incluem tratamento terapêutico e/ou profilático de um estado associado à dopamina. O tratamento inclui a diminuição ou alívio de pelo menos um sintoma associado ou causado pelo estado associado à dopamina. Por exemplo, o tratamento pode ser a diminuição de um ou de vários sintomas do estado associado à dopamina ou a sua erradicação completa.

A linguagem "quantidade eficaz" do composto modulador da dopamina é a quantidade necessária ou suficiente pra tratar ou prevenir um estado associado à dopamina num indivíduo, por exemplo prevenir vários sintomas morfológicos e somáticos de um estado associado à dopamina num indivíduo. A quantidade eficaz pode variar dependendo de fatores como o tamanho e peso do indivíduo, o tipo de doença, ou da especificidade do composto modulador da dopamina. Por exemplo, a escolha do composto modulador da dopamina pode afetar o que constitui uma "quantidade eficaz".

O termo "quantidade eficaz" também inclui a quantidade do composto modulador da dopamina que poderá dar o resultado terapêutico desejado, por exemplo, um nível ou quantidade eficaz para reduzir sintomas de um estado associado à dopamina tal como a doença de Parkinson e/ou aumento dos períodos de eficácia terapêutica (períodos "ligado") para

um doente submetido à terapia dopaminérgica crónica para doença de Parkinson idiopática ou parkinsonismo induzido por toxina ou por doença, ou tratamento benéfico, por exemplo, redução ou alívio de efeitos adversos ou sintomas indesejados de uma condição tratável com um agonista da dopamina, tal como disfunção erétil, síndrome das pernas inquietas, ou hiperprolactinemia. Para tratamento da doença de Parkinson ou parkinsonismo, a eficácia é muitas vezes associada com a redução nas flutuações "ligado"/"desligado" associada com um regime particular de tratamento da doença de Parkinson, tal como por exemplo, a administração crónica de levodopa. Uma quantidade que é "terapeuticamente eficaz" para um indivíduo em particular pode depender de fatores tais como idade, peso, fisiologia, e/ou sintomas particulares ou condição do indivíduo a ser tratado, e será determinável por um clínico profissional.

Numa outra forma de realização, a quantidade eficaz do composto modulador da dopamina é a quantidade necessária para alcançar uma concentração de plasma do composto modulador da dopamina de cerca de 0,5 até cerca de 100 ng/mL, de cerca de 0,5 até cerca de 90 ng/mL, de cerca de 0,5 até cerca de 80 ng/mL, de cerca de 0,5 até cerca de 70 ng/mL, de cerca de 0,5 até cerca de 60 ng/mL, de cerca de 0,5 até cerca de 50 ng/mL, 1 ng/mL até cerca de 40 ng/mL, cerca de 1 ng/mL até cerca de 30 ng/mL, cerca de 1 ng/mL até cerca de 20 ng/mL, 1 ng/mL até cerca de 15 ng/mL, ou cerca de 2,5 ng/mL até cerca de 10 ng/mL. Noutra forma de realização, a quantidade eficaz é eficiente para manter a supracitada concentração de plasma por pelo menos um dia ou mais, duas semanas ou mais, três semanas ou mais, quatro semanas ou mais, seis semanas ou mais, dois meses ou mais, três meses ou mais, quatro meses ou mais, cinco meses ou mais, seis meses ou mais, sete meses ou mais, oito meses ou

mais, nove meses ou mais, dez meses ou mais, onze meses ou mais, doze meses ou mais, ou mais de um ano ou mais tempo.

O termo "administração" inclui administrar cirurgicamente, implantar, inserir, ou injetar o implante (ou suas secções) no indivíduo. O implante (ou secção) pode estar localizado subcutaneamente, intramuscularmente, ou localizado numa outra localização do corpo, que permita ao implante desempenhar as funções desejadas. Geralmente, os implantes (ou secções) são administrados através de implantação subcutânea nos locais incluindo, mas não limitado a, a parte superior do braço, costas, ou abdómen de um indivíduo. Outros locais adequados para administração podem ser facilmente determinados por um clínico profissional. Implantes múltiplos ou secções podem ser administrados para atingir a dosagem desejada para o tratamento.

Noutra forma de realização, o composto modulador da dopamina está presente no implante numa quantidade que é eficaz para manter um nível de plasma do composto eficaz. Noutra forma de realização, o nível de plasma eficaz é de pelo menos 1 ng/mL durante pelo menos um dia, uma semana, um mês, dois meses, três meses, quatro meses, cinco meses, seis meses, sete meses, oito meses, nove meses, dez meses, onze meses ou doze meses ou mais. Noutra forma de realização o nível de plasma do composto modulador da dopamina é entre cerca de 1 ng /mL e cerca de 100 ng /mL, cerca de 1 ng /mL e cerca de 90 ng /mL, cerca de 1 ng /mL e cerca de 80 ng /mL, cerca de 1 ng /mL e cerca de 70 ng /mL, cerca de 1 ng /mL e cerca de 60 ng /mL, cerca de 1 ng /mL e cerca de 50 ng /mL, cerca de 1 ng /mL e cerca de 40 ng/mL, cerca de 1 ng/mL e cerca de 30 ng/mL, cerca de 1 ng/mL e cerca de 20 ng/mL, ou cerca de 1 ng/mL e cerca de 10 ng/mL.

O implante da presente invenção permite manter um nível plasmático eficaz de um composto de modelação de dopamina num indivíduo, de tal maneira que o nível plasmático do referido composto é mantido pelo menos por um dia. Noutra forma de realização, a quantidade eficaz é entre cerca de 1 ng/mL e cerca de 100 ng/mL, cerca de 1 ng/mL e cerca de 90 ng/mL, cerca de 1 ng/mL e cerca de 80 ng/mL, cerca de 1 ng/mL e cerca de 70 ng/mL, cerca de 1 ng/mL e cerca de 60 ng/mL, 1 ng/mL e cerca de 50 ng/mL, cerca de 1 ng/mL e cerca de 40 ng/mL, cerca de 1 ng/mL e cerca de 30 ng/mL, cerca de 1 ng/mL e cerca de 20 ng/mL, ou cerca de 1 ng/mL e cerca de 10 ng/mL. Ainda noutra forma de realização, os níveis de plasma são mantidos pelo menos um dia, uma semana, um mês, dois meses, três meses, quatro meses, cinco meses, seis meses, sete meses, oito meses, nove meses, dez meses, onze meses ou doze meses ou mais.

A invenção também pertence aos implantes biodegradáveis para uso em métodos compreendendo a administração de agentes secundários em combinação com os implantes biodegradáveis da invenção. Os agentes secundários podem ser qualquer agente que aumente ou reforce a eficácia do tratamento do estado associado à dopamina e/ou reduza a inflamação no local da administração do implante biodegradável, ou o qual previna ou retarde a oxidação do composto modulador da dopamina. Por exemplo, um agente anti inflamatório, como por exemplo, um esteroide (por exemplo, dexametasona, triamcinolona, betametasona, clobetasol, cortisona, hidrocortisona, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável), ou um agente anti inflamatório não esteróide ("NSAID"; por exemplo, diclofenac de potássio diclofenac de sódio, diclofenac de sódio com misoprostol, diflunisal, etodolac, fenoprofeno cálcio, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, meclofenamato de sódio, ácido mefenâmico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, naproxeno

sódico, oxaprozina, piroxicam, sulindac, tolmetina, inibidores COX-2 (por exemplo, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib), salicilados acetilados (por exemplo, aspirina), salicilados não acetilados (por exemplo, colina, salicilados de magnésio, e sódio, salicilato)), e/ou um anti-histamínico (por exemplo, loratadina ("LT"), astemizole, dicloreto de cetirizina, clorfeniramina, dexoclorfeniramina, difenidramina, napadisilato de mebidrolina, maleato de feniramina, prometazina, ou terfenadina). Os agentes secundários podem ser encapsulados dentro do implante biodegradável para prevenir ou reduzir a inflamação local no local da administração. Os agentes secundários também podem ser administrados separadamente ao indivíduo através de qualquer via, que permita aos agentes secundários desempenharem as suas desejadas funções. Os agentes secundários podem ser administrados oralmente, parentericamente, topicamente, por via subcutânea, sublingual, etc. Qualquer dos agentes secundários, ou uma das suas combinações, também podem ser incluídas no mesmo implante(s) como modelador da dopamina ou alternativamente, pode ser incorporado num ou mais implantes separados ou nas suas secções que não incluam o composto modulador da dopamina. Um antioxidante, por exemplo, ácido ascórbico, metabissulfito de sódio, glutathione, pode ser incluído no mesmo implante ou nas suas secções como composto modulador da dopamina para prevenir ou reduzir a oxidação do composto modulador da dopamina durante a preparação, armazenamento, e/ou administração do implante ou da sua secção.

Noutra forma de realização, a invenção também inclui um implante biodegradável para uso num método para tratamento de um indivíduo com doença de Parkinson, compreendendo a administração pelo indivíduo de um implante biodegradável, que compreende dentro do implante uma quantidade eficaz de ropinirol para tratar a doença de Parkinson.

Ainda noutra forma de realização, a invenção também se refere a um implante biodegradável como especificado nas reivindicações anexas, compreendendo ropinirol e um polímero biodegradável.

Os implantes (e suas secções) podem ser fabricados usando os métodos conhecidos na técnica. Para implantes compostos por polímeros que são líquidos viscosos às temperaturas de processamento de 60-80°C (por exemplo, policaprolactona e similares), o polímero é derretido num forno, banho de óleo ou por outro método conhecido na técnica, e o composto modulador da dopamina é misturado com o polímero fundido com um misturador elétrico. A mistura homogénea do composto modulador da dopamina e do polímero é depois formada em implantes vertendo-a para os moldes, e/ou por moldagem por compressão e/ou extrusão.

Para os implantes (ou suas secções) que compreendem polímeros que necessitam de pressão para fluir à temperatura de processamento, o composto modulador da dopamina e o polímero são derretidos misturados numa misturadora/extrusora em parafuso simples ou dupla que aquece e amassa o fármaco e polímero antes da extrusão. Os implantes (ou suas secções) são depois formados através de extrusão sozinhos ou em combinação com moldagem por compressão. Os implantes podem ainda ser revestidos por imersão com uma solução de polímero hidrofóbico.

Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis do composto modulador da dopaminas também fazem parte desta invenção. Os sais são preparados através de métodos bem conhecidos pela técnica e são formados tanto por ácidos inorgânicos como orgânicos, por exemplo: ácidos maleico, fumárico, benzóico, ascórbico, p-amóico, succínico,

bismetilenossalicílico, metanossulfônico, etanodissulfônico, acético, oxálico, propiônico, tartárico, salicílico, cítrico, glucônico, aspártico, esteárico, palmítico, itacônico, glicólico, p-aminobenzóico, glutâmico, benzenossulfônico, ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, ciclohexilsulfâmico, fosfórico e nítrico. Os sais hidrohalogenados podem ser convenientemente usados.

O termo "alquilo" inclui grupos alifáticos saturados, incluindo grupos de alquilo de cadeia linear (por exemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc.), grupos de alquilo de cadeia ramificada (isopropilo, terc-butilo, isobutilo, etc.), grupos cicloalquilo (alícíclico) (ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo), grupos cicloalquilo substituído por alquilo, e grupos alquilo substituído por cicloalquilo. O termo mais alquilo inclui grupos alquilo, que podem incluir adicionalmente oxigênio, nitrogênio, átomos de enxofre ou de fósforo substituindo um ou mais átomos de carbono da estrutura do hidrocarboneto. Em certas formas de realização, um alquilo de cadeia linear ou cadeia ramificada tem 6 ou menos átomos de carbono na sua estrutura (por exemplo, C_1-C_6 para uma cadeia linear, C_3-C_6 para uma cadeia ramificada), e mais preferencialmente 4 ou menos. Do mesmo modo, cicloalquilos preferidos têm desde 3-8 átomos de carbono na sua estrutura de anel, e mais preferencialmente têm 5 ou 6 carbonos na estrutura de anel. O termo C_1-C_6 inclui grupos alquilo contendo 1 até 6 átomos de carbono.

Além disso, o termo alquilo inclui tanto "alquilos não substituídos" como "alquilos substituídos", o último dos quais refere-se a porções alquilo que têm substituintes que substituem um hidrogênio num ou mais carbonos da estrutura do hidrocarboneto. Tais substituintes podem incluir, por

exemplo, alqueno, alquino, halogênio, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo; dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxido, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amina (incluindo alquilamina, dialquilamina, arilamina, diarilamina, e alquilarilamina), acilamina (incluindo alquilcarbonilamina, arilcarbonilamina, carbamóido e ureído), amidino, imino, sulfidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfonilo, sulfonato, sulfamóido, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azida, heterociclilo, alquilarilo, ou uma porção aromática ou heteroaromática. Os cicloalquilos podem ser posteriormente substituídos, por exemplo, com os substituintes acima descritos. Uma porção "alquilo" ou "arilo alquilo" é um alquilo substituído com um arilo (por exemplo, fenilmetilo (benzilo)). O termo "alquilo" também inclui as cadeias laterais de aminoácidos naturais e não naturais.

O termo "arilo" inclui grupos, incluindo grupos aromáticos de um simples anel com 5- e 6-membros, que podem incluir desde zero até quatro heteroátomos, por exemplo, benzeno, fenilo, pirrole, furano, tiofeno, tiazole, isotiazole, imidazole, triazole, tetrazole, pirazole, oxazole, isooxazole, piridina, pirazina, piridazina, e pirimidina, e outros semelhantes. Além disso, o termo "arilo" inclui grupos arilo multicíclicos, por exemplo, tricíclicos, bicíclicos, por exemplo, naftaleno, benzoxazole, benzodioxazole, benzotiazole, benzoimidazole, benzotiofeno, metilenedioxifenilo, quinolina, isoquinolina, naftridina, indole, benzofurano, purina, benzofurano, desazapurina ou indolizina. Estes grupos de arilo com heteroátomos na estrutura do anel podem também ser referidos como

"arilheterocíclicos", "heterocíclicos", "heteroarilos" ou "heteroaromáticos". O anel aromático pode ser substituído numa ou mais posições do anel com os tais substituintes como acima descrito, como por exemplo, halogénio, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminoacarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluindo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, aril-carbonilamina, carbamoílo e ureído), amidino, imino, sulfidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azida, heterociclilo, alquilarilo, ou uma porção aromática ou heteroaromática. Os grupos de arilo também podem ser fundidos ou ligados em ponte com os anéis alicíclicos ou heterocíclicos que não são aromáticos de modo a formar um policiclo (por exemplo, tetralina).

O termo "alquenilo " inclui grupos de alifáticos não saturados, análogos em comprimento e substituição possível por alquilos acima descritos, mas que contêm pelo menos uma ligação dupla.

Por exemplo, o termo "alquenilo" inclui grupos de alquelinio da cadeia linear (por exemplo, etilenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, etc), grupos de alquenilo de cadeia ramificada, grupos cicloalquenilo (alícíclico), grupos de (ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo), grupos cicloalquenilo substituídos por alquilo ou alquenilo, e grupos alquenilo

substituídos por cicloalquilo ou cicloalquenilo. O termo alquelino adicional inclui grupos alquelino que incluem oxigénio, azoto, enxofre ou átomos de fósforo substituindo um ou mais carbonos da estrutura dos hidrocarbonetos. Em certas formas de realização, um grupo alquelino de cadeia linear ou ramificada tem 6 ou menos átomos de carbono na sua estrutura (por exemplo, C₂-C₆ para a cadeia linear, C₃-C₆ para a cadeia ramificada). Do mesmo modo, grupos cicloalquelino podem ter desde 3-8 átomos de carbono na sua estrutura de anel, e mais preferencialmente ter 5 ou 6 carbonos na estrutura de anel. O termo C₂-C₆ inclui grupos alquelino contendo 2 a 6 átomos de carbono.

Além disso, o termo alquelino inclui tanto os "alquelinos isubstituídos" como porções de alquelino que possuem substituintes substituindo um hidrogénio num ou mais carbonos da estrutura do hidrocarbonato. Tais substituintes podem incluir, por exemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halogéneos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluindo alquilamina, dialquilamina, arilamina, diarilamina, e alquilarilamina), acilamina (incluindo alquilcarbonilamina, arilcarbonilamina, carbamoílo e ureído), amidino, imino, sulfidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamida, nitro, trifluorometilo, ciano, azida, heterociclilo, alquilarilo, ou uma porção aromática ou heteroaromática.

O termo "alquinilo" inclui grupos alifáticos insaturados análogos em comprimento e possível substituição nos

alquilos acima descritos, mas os quais contêm pelo menos uma ligação tripla.

Por exemplo, o termo "alquínilo" inclui grupos alquínilo de cadeia linear (por exemplo, etínilo, propínilo, butínilo, pentínilo, hexínilo, heptínilo, octínilo, nonínilo, decínilo, etc.), grupos alquínilo de cadeia ramificada, e grupos alquínilo substituídos por cicloalquilo ou cicloalquelino. O termo alquínilo adicional inclui grupos alquínilo que incluem átomos de oxigénio, nitrogénio, enxofre ou fósforos substituindo um ou mais carbonos da estrutura hidrocarboneto. Em certas formas de realização, um grupo alquínilo de cadeia linear ou ramificada tem 6 ou menos átomos de carbono na sua estrutura (por exemplo, C₂-C₆ para a cadeia linear, C₃-C₆ para a cadeia ramificada). O termo C₂-C₆ inclui grupos alquínilo contendo 2 a 6 átomos de carbono.

Além disso, o termo alquínilo inclui tanto "alquínilos insubstituídos" como "alquínilos substituídos", os últimos refere-se a uma porções alquínilo que possuem substituintes substituindo um hidrogénio num ou mais carbonos da estrutura do hidrocarboneto. Tais substituintes podem incluir, por exemplo, grupos alquilo, grupos alquínilo, halogéneos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluindo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (incluindo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoílo e ureído), amidino, imino, sulfidrílo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato,

sulfamoílo, sulfonamida, nitro, trifluorometilo, ciano, azida, heterociclilo, alquilarilo, ou uma porção aromática ou heteroaromática.

A menos que o número de carbonos seja especificado de outra maneira, "alquilo menor" como aqui usado, significa um grupo de alquilo, como acima definido, mas tendo desde um a cinco átomos de carbono na sua estrutura. Os "alquelino menor" e "alquinilo menor" têm um comprimento na cadeia de, por exemplo, 2-5 átomos de carbono.

O termo "alcoxi" inclui grupos alquilo, alquelino, e alquinilo substituídos e insubstituídos ligados covalentemente a um átomo de oxigénio. Exemplos de grupos de alcoxi incluem grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi, e pentoxi. Exemplos de grupos de alcoxi substituídos incluem grupos alcoxi halogenados. Os grupos alcoxi podem ser substituídos por grupos tais como alquelino, alquinilo, halogénio, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amina (incluindo alquilamina, dialquilamina, arilamina, diarilamina, e alquilarilamina), acilamina (incluindo alquilcarbonilamina, arilcarbonilamina, carbamoílo e ureído), amidino, imino, sulfidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamida, nitro, trifluorometilo, ciano, azida, heterociclilo, alquilarilo, ou uma porção aromática ou heteroaromática. Exemplos de grupos de alcoxi substituídos por halogéneo incluem, mas não estão limitados a, fluorometoxi, difluorometoxi,

trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, etc.

O termo "amina" ou "amino" inclui compostos em que um átomo de nitrogénio é ligado covalentemente a pelo menos um carbono ou heteroátomo. O termo "alquilamino" inclui grupos e compostos em que o nitrogénio está ligado a pelo menos um grupo alquilo adicional. O termo "dialquilamina" inclui grupos em que o átomo de nitrogénio está ligado a pelo menos dois grupos alquilo adicionais. Os termos "arilamina" e "diarilamina" incluem grupos em que o nitrogénio está ligado a pelo menos um ou dois grupos de arilo, respetivamente.

O termo "amida" ou "aminocarbonilo" inclui compostos ou frações que contêm um átomo de nitrogénio que está ligado ao carbono de um grupo carbonilo ou tiocarbonilo. O termo inclui grupos "alcaminocarbonilo" ou "alquilaminocarbonilo" que inclui grupos de alquilo, aquelino, arilo ou alquinilo ligados a um grupo de amina ligados a um grupo carbonilo. Inclui grupos de arilaminocarbonilo que incluem porções de arilo ou heteroarilo ligados a um grupo de amina que está ligado ao carbono de um grupo carbonilo ou tiocarbonilo. O termos "alquilaminocarbonilo", "alquelinoaminocarbonilo", "alquiniloaminocarbonilo", "arilaminocarbonilo", "alquilcarbonilamina", "alquenilcarbonilamina", "alquinilcarbonilamina," e "arilcarbonilamina" estão incluídos no termo "amida". As amidas também incluem grupos ureia (aminocarbonilamino) e carbamatos (oxicarbonilamina).

Os termos "hidroxi" ou "hidroxilo" incluem grupos com um -OH ou -O-.

O termo "halogéneo" inclui flúor, bromo, cloro, iodo, etc. O termo "perhalogenado" refere-se geralmente a uma porção

em que todos os hidrogénios são substituídos pelos átomos de halogéneo.

O termo "heteroátomo" inclui átomos de qualquer elemento para além de carbono ou hidrogénio. Os heteroátomos preferidos são nitrogénio, oxigénio, enxofre e fósforo.

O termo "cíclico" inclui porções do anel aromáticas ou não-aromáticas saturadas ou não saturadas. Exemplos de porções de cíclico saturado incluem piperidina, piperazina, morfolina, ciclohexilo, ciclobutilo, ciclopentilo, etc.

Exemplificações da Invenção:

Exemplo 1: Fabrico de Implante

Os Implantes são fabricados através da evaporação de solvente e moldagem por compressão. Quatro polímeros, 100% polilactida (PLA), 85% polilactido com 15% poliglicolido (85:15 PLGA), 65% de polilactido com 35% poliglicolido (65:35 PLGA), e 50% de polilactido com 50% de poliglicolido (50:50 PLGA) são ambos apresentados sozinhos ou num sistema combinado de libertação durante um período entre 1 a 5 meses. Cada copolímero tem um período distintivo de degradação, que é determinante pela razão entre lactido e glicólido e o peso molecular resultante da produção da molécula. Um polímero adicional de policaprolactona (PCL) e ou polilactida (PLA) é usado para testes *in vivo* em ratos. Polímeros e ropinirol individuais são dissolvidos em DMF (dimetilformamida) ou DMSO (dimetilsulfóxido) e evaporação de solvente enquanto misturados a 150 °C seguido por evaporação adicional durante mais de 14 dias. O material da evaporação do solvente é moldado por compressão a 80° C e 25.000 psi (densidade 1,1 ± 0,10 gramas/cc).

Exemplo 2: Ensaio *in vitro*

Implantes individuais são colocados em 0,5 até 1,0 litro de solução salina tamponada com fosfato (PBS), pH 7,4 a 37 °C em movimento constante. A quantidade de ropinirol é medida por espectro UV, HPLC/UV ou GCMS. Cada ensaio inclui controles negativos de implantes feitos de polímero sozinhos e um padrão ropinirol de 100 ng/mL para atingir a estabilidade do ropinirol em solução ao longo do tempo. O ensaio é também repetido usando o mesmo procedimento com pH 2,0 até 6,4.

Exemplo 3: Ensaio *in vitro*

Um implante de 100% de PLA foi avaliado por colocação do implante em frascos de vidro de âmbar limpos contendo PBS, pH 7,0 a 37°C numa mesa de agitação. Todas estas amostras de implante foram concebidas para que o total de fármaco libertado (aprox. 5 ou 10 mg dependendo da carga) permanecesse abaixo dos limites de solubilidade para criar condições de imersão (por exemplo, 10-20 mg/200 mL = 0,05-0,10 mg/mL = menos do que 1% de solubilidade do ropinirol num meio aquoso). As amostras foram removidas diariamente (M-F) durante três semanas, seguido de três vezes por semana daí em diante (MWF). Todos os conjuntos de ensaio foram executados em placas de 96 poços e incluíam uma solução de controlo positivo, um controlo negativo contendo o polímero compatível e um frasco de um branco de solução salina. Os ensaios foram feitos com uma curva padrão para cada ponto da amostra usando um software de quantificação de espectrofotometria de UV do fabricante. Os dados são representados graficamente quanto à concentração em 200 mL da solução de modo a que 20% dos implantes de exatamente 50

mg (10 mg API) devam produzir uma concentração máxima teórica de 0,05 mg/mL.

A Figura 1 é um gráfico que mostra os padrões de libertação do implante com 40% de ropinirol/60% de PLA com um revestimento de 85:15 PLGA (+) e 100 PLA (X). Verificou-se que os implantes PLA com revestimentos de PLA libertaram aproximadamente 3% do fármaco por dia. O correspondente a um intervalo de distribuição de aproximadamente um mês sem uma libertação súbita distinta durante o período inicial.

A Figura 2 é um gráfico que mostra os padrões libertados de 40% de ropinirol com 30% de PCL-L (PCL de baixo peso molecular) e 30% de PCL-M (PCL de médio peso molecular). Neste gráfico é também mostrado o efeito de lavagem para remover o ropinirol da superfície antes de ser testado ou revestido tanto com PCL-M como PGLA. Os implantes foram fabricados usando os métodos acima descritos e usando procedimentos de mistura fundida para incorporar 40% de carga de fármaco com uma mistura de PCL-M e PCL-L.

Foi descoberto que tanto os revestimentos de PLGA como de PCL-M retardam efetivamente a libertação súbita inicial e produzem um implante capaz de fornecer tanto 0,3% por dia durante uma preparação de 9-10 meses (revestimento de PCL-M) como 0,4% por dia durante uma preparação de 6 meses (revestimento de PLGA).

Exemplo 4: Ensaio de roedor *in vivo*

Os implantes também são testados em ratinhos (n=16). Os animais são mantidos com um ciclo luz:escuro de 12:12 com todos os testes e procedimentos feitos durante o ciclo de luz.

Os ratos são anestesiados com isoforano de 5% de indução e 1% de manutenção. É feita uma incisão de 0,1 a 1 cm na pele na parte dorsal do animal e é colocado o implante entre a derme e o músculo. A remoção dos implantes é feita com uma anestesia idêntica e a incisão é seguida pela recuperação do implante.

A bioatividade dos implantes de ropinirol é avaliada nos ratinhos. Os ratos recebem implantes feitos de 85:15 PLGA, 65:35 PLGA, 50:50 PLGA ou PCL sozinho ou com ropinirol entre 35% e 45% para avaliar os efeitos dos implantes em locomoção. Após aproximadamente duas, quatro, seis, oito, dez e doze semanas de implantação, a distância total atravessada é avaliada durante um período acima de trinta minutos. Os implantes são removidos a cada 6 ou 12 semanas e os animais sacrificados são avaliados pelos seus níveis séricos.

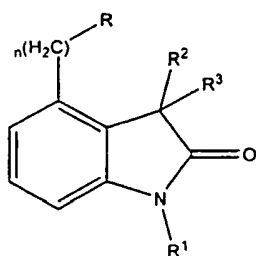
EQUIVALENTES

Os especialistas na técnica irão reconhecer ou irão ser capazes de verificar usando não mais do que a experimentação de rotina várias alternativas de forma de realização dos procedimentos específicos aqui descritos. Tais alternativas de forma de realização são consideradas como estando no âmbito da presente invenção como definido nas reivindicações seguintes.

Lisboa, 27 de Março de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Implante biodegradável para uso no tratamento de um indivíduo para um estado associado à dopamina, em que o referido implante compreende um polímero biocompatível e/ou biodegradável e uma quantidade eficaz de um composto modulador da dopamina, em que o referido composto modulador da dopamina é um agonista da dopamina selecionado de um grupo que consiste de apomorfina, lisurida, pergolida, bromocriptina, pramipexol, rotigotina, docarpamina, tergurida, cabergolina, levodopa, esferamina, romergolina, carboxirole, zelandopam, sumanirole, sibenadet, um composto 4-amino-2(3H) indolona, um composto da fórmula (1), ropinirol, e combinações destes, em que o referido composto da fórmula (I) é:



(I)

em que:

R é amina, di-alquilamina, alquelinoamina, dialquelinoamina, N-alquilo-N-alquelinoamina, benzilamina, dibenzilamina, arilalquilamina, ou diarilalquilamina;

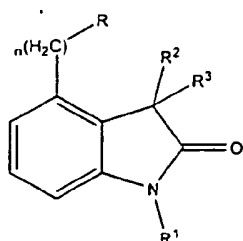
R¹, R² e R³ são cada um independentemente hidrogénio ou alquilo; e

n é 1, 2, ou 3, e os seus sais aceitáveis farmaceuticamente,

em que o referido implante compreende um revestimento hidrofóbico, em que o referido estado associado à dopamina é a doença de Parkinson, transtorno de déficit de atenção (TDA), transtorno de hiperatividade e déficit de atenção (THDA), autismo, transtorno global do desenvolvimento (TGD), síndrome de Asperger, parkinsonismo induzido por toxina, parkinsonismo induzido por doença, disfunção erétil, síndrome das pernas inquietas, ou hiperprolactinemia.

2. Implante da reivindicação 1, em que o referido composto modulador da dopamina está presente numa concentração variando de 5% a 50% no implante.
3. Implante de qualquer uma das reivindicações 1-2, em que o referido polímero biocompatível e/ou biodegradável é carregado.
4. Implante de qualquer uma das reivindicações 1-3, em que o referido implante compreende uma ou mais secções, duas ou mais secções, opcionalmente em que as referidas secções possuem diferentes proporções de degradação, e opcionalmente em que a referida secção é removível.
5. Implante de qualquer uma das reivindicações 1-4, que é para tratamento de pelo menos um sintoma da doença Parkinson.
6. Implante de qualquer uma das reivindicações 1-5, em que o referido revestimento hidrofóbico é PLA.
7. Um implante biodegradável, compreendendo um composto modulador da dopamina e um polímero biodegradável, em que o referido composto modulador da dopamina é um agonista da dopamina selecionado do grupo que consiste

em de formado por apomorfinas, lisuridas, pergolidas, bromocriptinas, pramipexoles, rotigotinas, docarpaminas, terguridas, cabergolinas, levodopas, esferaminas, romergolinas, carboxirolas, zelandopams, sumaniroles, sibenadets, um composto 4-amino-2(3H) indolona, um composto da fórmula (I), ropinirol, e combinações destes, em que o referido composto da fórmula (I) é:



(I)

em que:

R é amina, alquilamina, dialquilamina, alquelinoamina, dialquelinoamina. N-alquilo-N-alquelinoamina, benzilamina, dibenzilamina, arilalquilamina, ou diarilalquilamina;

R^1 , R^2 e R^3 são cada um independentes de hidrogénio ou de alquilo; e n é 1, 2, ou 3, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis, compreendendo um revestimento hidrofóbico, e opcionalmente em que o referido implante é removível.

8. Implante da reivindicação 7, em que o referido composto modulador da dopamina está presente numa quantidade que seja eficaz para tratar um indivíduo num estado associado à dopamina, opcionalmente em que o estado associado à dopamina é a doença de Parkinson, transtorno de défice de atenção (TDA), transtorno de hiperatividade e défice de atenção (THDA), autismo,

transtorno global do desenvolvimento (TGD), síndrome de Asperger, parkinsonismo induzido por toxina, parkinsonismo induzido por doença, disfunção erétil, síndrome das pernas inquietas, ou hiperprolactinemia.

9. Implante de qualquer um das reivindicações 7, ou 8, em que o referido composto modulador da dopamina está presente numa concentração que varia desde 5% até 50% dentro do implante.
10. Implante de qualquer uma das reivindicações 7-9, em que o referido implante é manufaturado usando um procedimento de mistura fundida.
11. Implante de qualquer um das reivindicações 1-10, em que o referido polímero biodegradável compreende poli(ácido glicólico), poli-D, ácido L-láctico, poli-L-láctico, copolímeros dos anteriores, poli(ácidos carboxílicos alifáticos), copolioxalatos, policaprolactona, polidioxonona, poli(orto carbonatos), poli(acetais), poli(ácido láctico-caprolactona), poliortoésteres, poli(ácido glicólico-caprolactona), polianidridos, polímeros naturais, ou misturas destes, opcionalmente em que o referido polímero é albumina, caseína, ou uma cera.
12. Implante da reivindicação 7, em que o referido revestimento hidrofóbico compreende um ou mais polímeros hidrofóbicos selecionados de PLGA, policaprolactona, PLA etilcelulose, e copolímeros destes.
13. Implante biodegradável para uso de acordo com a reivindicação 1, em que o implante biodegradável é para uso no tratamento de um indivíduo com doença de

Parkinson, compreendendo a administração ao referido indivíduo do referido implante biodegradável, em que o referido implante compreende uma quantidade eficaz de ropinirol para tratamento da doença de Parkinson.

Lisboa, 27 de Março de 2013

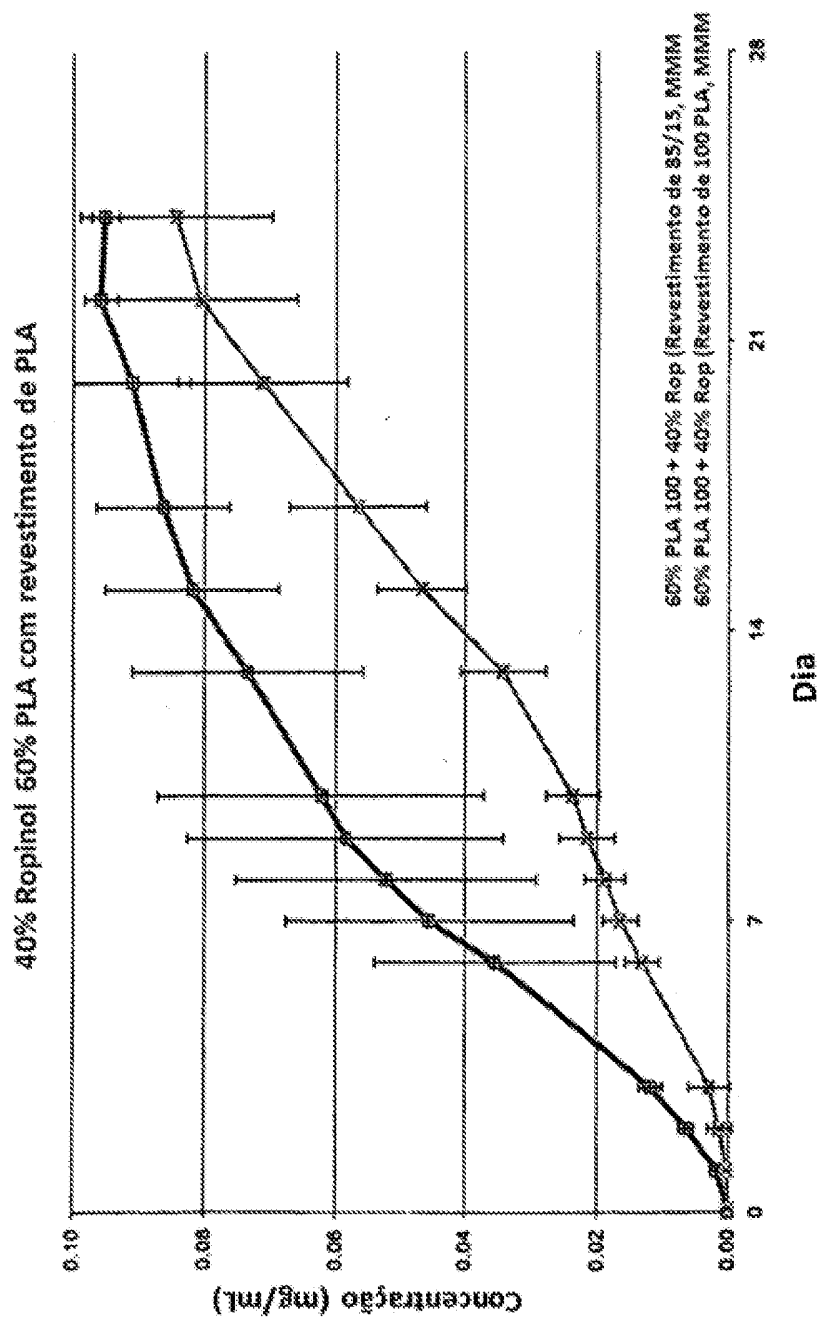


FIGURA 1

40% Ropinol em PCL-L & PCL-M: Efeitos de lavagem e revestimento

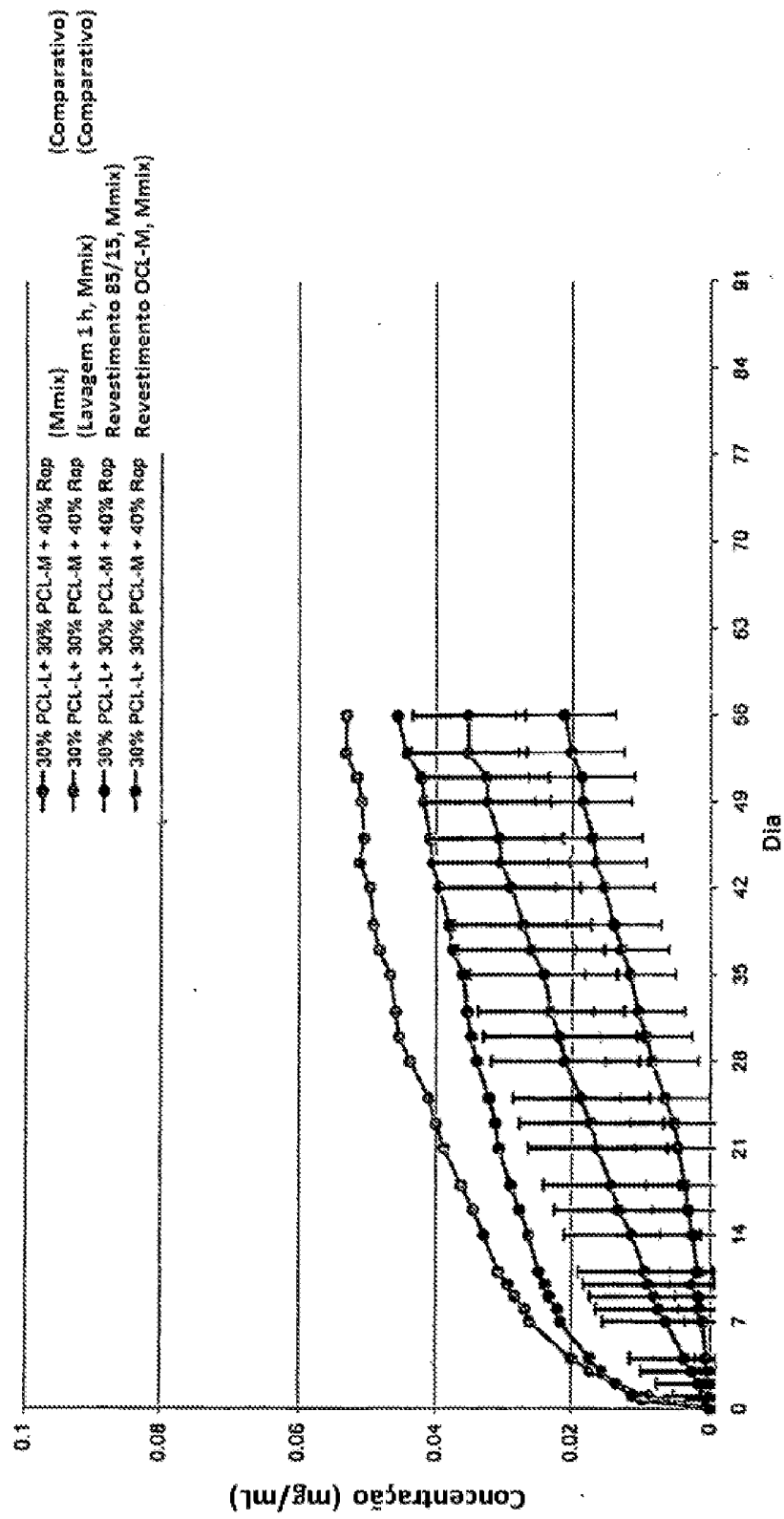


FIGURA 2