

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 156**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03714302 .1**

96 Fecha de presentación: **19.03.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1531798**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.05.2005**

54 Título: **Administración pulmonar de levodopa**

30 Prioridad:
20.03.2002 US 366471 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.10.2012

73 Titular/es:
CIVITAS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
190 Everett Ave.
Chelsea, MA 02150 , US

72 Inventor/es:
JACKSON, BLAIR;
BENNETT, DAVID, J.;
BARTAS, RAYMOND, T. y
EMERICH, DWAIN, F.

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 389 156 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

Administración pulmonar de levodopa

5 **Antecedentes de la invención**

La enfermedad de Parkinson se caracteriza, neuropatológicamente, por la degeneración de neuronas dopaminérgicas en los ganglios basales y, neurológicamente, por temblores debilitantes, ralentización del movimiento y problemas de equilibrio. Se ha estimado que más de un millón de personas sufren enfermedad de Parkinson. Casi todos los pacientes reciben el precursor de la dopamina levodopa o L-Dopa, a menudo junto con el inhibidor de la dopa- descarboxilasa, carbidopa. La L-Dopa controla adecuadamente los síntomas de la enfermedad de Parkinson en las primeras etapas de la enfermedad. No obstante, tiende a ser menos eficaz tras un periodo que puede variar de varios meses a varios años en la evolución de la enfermedad.

15 El documento WO 01/95874 divulga partículas liofilizadas que comprenden el 20-40 % en peso de L-dopa, DPPC, citrato sódico y CaCl.

Se cree que los diversos efectos de la L-Dopa en los pacientes de la enfermedad de Parkinson están relacionados, al menos, en parte, con la semivida en plasma de L-Dopa que tiende a ser muy corta, en el intervalo de 1 a 3 horas, incluso cuando se co-administra con carbidopa. En las primeras etapas de la enfermedad, este factor está mitigado por la capacidad de almacenamiento de dopamina de las neuronas estriadas que son su objetivo. La L-Dopa es captada y almacenada por las neuronas que la liberan a lo largo del tiempo. No obstante, a medida que la enfermedad progresa las neuronas dopaminérgicas degeneran lo que da como resultado una disminución de la capacidad de almacenamiento de la dopamina. En consecuencia, los efectos positivos de la L-Dopa cada vez están más relacionados con las fluctuaciones de los niveles en plasma de la L-Dopa. Además, los pacientes tienden a desarrollar problemas en los que está implicado el vaciado gástrico y la mala captación intestinal de la L-Dopa. Los pacientes exhiben cada vez más oscilaciones marcadas en los síntomas de la enfermedad de Parkinson, que varían desde un retorno a los síntomas clásicos de la enfermedad de Parkinson, cuando los niveles plasmáticos disminuyen, a la denominada discinesia, cuando los niveles de plasma se elevan temporalmente demasiado tras la administración de L-Dopa.

A medida que la enfermedad progresa, la terapia convencional con L-Dopa implica programas de dosificación menor pero cada vez más frecuente, Por ejemplo, muchos pacientes reciben L-Dopa desde cada dos horas hasta cada tres horas. No obstante, se ha descubierto que incluso con dosis frecuentes de L-Dopa se controla inadecuadamente los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Además, incomodan al paciente y a menudo se tiene como resultado falta de cumplimiento.

También se ha encontrado que incluso con hasta de seis a diez dosis de L-Dopa al día, los niveles plasmáticos de L-Dopa pueden seguir disminuyendo peligrosamente y el paciente puede experimentar síntomas graves de la enfermedad de Parkinson. Cuando esto se produce se administra L-Dopa adicional como terapia de intervención para aumentar rápidamente la actividad dopaminérgica en el cerebro. No obstante, la terapia administrada por vía oral se asocia con un periodo de inicio de aproximadamente 30 a 45 minutos durante los que el paciente sufre innecesariamente. Además, los efectos combinados de la terapia de intervención, con la dosis programada regularmente, pueden conducir a sobredosis que puede requerir hospitalización. Por ejemplo, el agonista del receptor dopaminérgico administrado subcutáneamente (apomorfina), que a menudo requiere un antagonista dopaminérgico de acción periférica, domperidona, para controlar las náuseas inducidas por dopamina, es incómodo e invasivo.

Por tanto, existe la necesidad de métodos para tratar a los pacientes que sufren la enfermedad de Parkinson que sean al menos tan eficaces como las terapias convencionales pero que minimicen o eliminen los problemas mencionados anteriormente.

50 **Sumario de la invención**

La invención se refiere a métodos de producir partículas liofilizadas que son útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC). Más específicamente, la invención se refiere a partículas y métodos para preparar partículas que son útiles en la liberación de un fármaco adecuado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, por ejemplo levodopa, en el sistema pulmonar.

En un aspecto, la invención proporciona un método de producir partículas liofilizadas que comprenden el 75 % en peso o más de levodopa, en el que el método comprende:

- 60 a) formar una solución acuosa que incluye L-Dopa y cloruro sódico;
- b) formar una solución orgánica que incluye dipalmitoil fosfatidilcolina;
- 65 c) mezclar estáticamente la solución acuosa y una solución orgánica para formar una mezcla de alimentación líquida;

d) liofilizar la mezcla de alimentación líquida; y, opcionalmente

e) recoger las partículas liofilizadas formadas.

- 5 En otra realización de la invención, las partículas también incluyen un fosfolípido, por ejemplo DPPC, o una combinación de fosfolípidos.

10 La invención también está relacionada con un método de preparar partículas liofilizadas que tienen un contenido elevado de L-Dopa, por ejemplo más de aproximadamente el 90 % en peso. El método incluye combinar L-Dopa, NaCl y agua, para formar una solución acuosa y preparar una solución orgánica (p. ej., etanol), mezclar la solución acuosa y la solución orgánica para formar una mezcla de alimentación líquida y liofilizar la mezcla de alimentación líquida, formando de este modo partículas liofilizadas.

15 La invención tiene numerosas ventajas. Las partículas de la invención son útiles en el tratamiento de todas las etapas de la enfermedad de Parkinson, por ejemplo, tratamiento continuo de la enfermedad, así como para proporcionar terapia de rescate. Las partículas tienen un elevado contenido en L-Dopa y por tanto, la cantidad de fármaco que puede contener y administrar desde una cápsula inhaladora dada se incrementa, reduciéndose así el número de inhalaciones necesarias para liberar una dosis clínicamente eficaz. Los métodos de la invención son el resultado de formar partículas secas, no pegajosas con rendimientos altos, lo que minimiza las pérdidas de material y los costes de fabricación. Las partículas
20 tienen propiedades aerodinámicas y de dispersión que las convierte en útiles en la liberación pulmonar, en concreto en la liberación en las zonas profundas del pulmón.

Descripción detallada de la invención

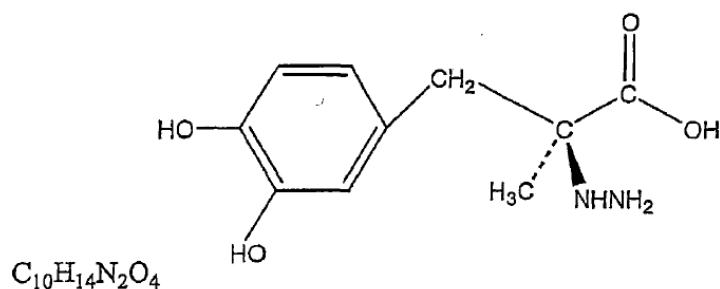
25 Las características y otros detalles de la invención, bien como etapas de la invención o bien como combinación de partes de la invención, se describirán más particularmente y se indicarán en las reivindicaciones. Se entenderá que las formas de realización concretas de la invención se muestran a modo de ilustración y no como limitaciones de la invención.

30 En general, la invención se refiere a métodos de producir partículas liofilizadas útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

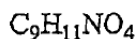
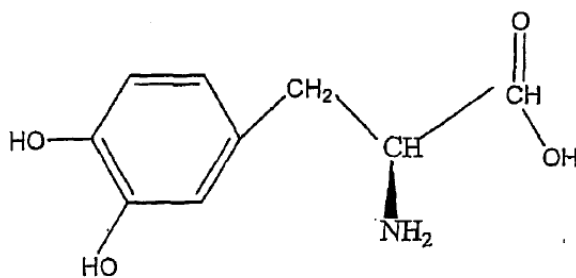
35 Los métodos y partículas divulgados en el presente documento se pueden usar en el tratamiento continuo (no de rescate) de la enfermedad de Parkinson o durante las últimas etapas de la enfermedad, cuando los métodos descritos en el presente documento son particularmente adecuados para proporcionar terapia de rescate. Como se usa en el presente documento, "terapia de rescate" significa la liberación rápida y a demanda de un fármaco en un paciente para ayudar a reducir o controlar los síntomas de la enfermedad.

Los compuestos usados para tratar la enfermedad de Parkinson incluyen levodopa (L-Dopa) y carbidopa.

40 La estructura de Carbidopa se muestra a continuación:



45 La estructura de Levodopa se muestra a continuación:



Otros fármacos administrados en general en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson incluyen, por ejemplo, etosuximida, agonistas dopaminérgicos tales como, entre otros, carbidopa, apomorfin, sopinirol, pramipexol, pergolina, bronaocriptina y ropinirol. La L-Dopa u otro precursor o agonista dopaminérgico puede ser cualquier forma o derivado que sea biológicamente activo en el paciente que se esté tratando. También se pueden usar combinaciones de fármacos.

En una realización de la invención, las partículas incluyen L-Dopa u otro precursor o agonista dopaminérgico como se ha descrito anteriormente. Particularmente preferidas son las partículas que incluyen más de aproximadamente 90 por ciento en peso (% p), por ejemplo al menos 93 % p de L-Dopa. En una realización, las partículas incluyen al menos 95 % p de L-Dopa. En otras realizaciones, la presencia de un azúcar no reductor o la presencia de una sal, como se describirá en el presente documento, facilita un % p de L-Dopa menor al tiempo que se conservan las características favorables. El % en peso de L-Dopa se puede reducir hasta aproximadamente 75 % en peso o aproximadamente 50 % en peso o hasta aproximadamente 20 % en peso.

En realizaciones adicionales, las partículas de la invención pueden también incluir uno o más componente(s) adicional(es), generalmente en una cantidad inferior al 10 % en peso.

Sin desear adherirnos a una interpretación concreta de la invención, se cree que los azúcares no reductores potencian la estabilidad de un fármaco, tal como L-Dopa, que tiene grupos químicos, por ejemplo un grupo amina, que potencialmente pueden reaccionar con un azúcar que es reductor, por ejemplo lactosa. También se cree que la presencia de azúcares no reductores en lugar de reducir los azúcares también puede beneficiar a las composiciones que incluyen otros agentes o fármacos bioactivos, tales como, por ejemplo, Carbidopa, epinefrina y otras catecolaminas.

En otra realización, las partículas de la invención incluyen, además de L-Dopa, uno o más fosfolípidos. Ejemplos específicos de fosfolípidos incluyen pero no se limitan a, fosfatidilcolinas dipamitoil fosfatidilcolina (DPPC), dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG) o cualquier combinación de los mismos. La cantidad de fosfolípidos, por ejemplo DPPC, presentes en las partículas de la invención es, en general, inferior al 10 % en peso.

Los fosfolípidos o combinaciones de los mismos y métodos de preparar partículas que tienen las propiedades de liberación deseadas se describen en la solicitud de EE.UU. n.º 09/792.869 titulada "Modulation of Release from Dry Power Formulations", presentada el 23 de febrero de 2001 con n.º de expediente 2685.1012-004, que es una continuación en parte de la solicitud de EE.UU. n.º 09/644.736 titulada "Modulation of Release from Dry Power Formulations", presentada el 23 de agosto de 2000 con n.º de expediente 2685.1012-001, en las que ambas reclaman el beneficio de la solicitud de patente provisional de EE.UU. n.º 60/150.742 titulada "Modulation of Release from Dry Power Formulations by Controlling Matrix Transition", presentada el 25 de agosto de 1999.

Opcionalmente, las partículas incluyen, además de un o más azúcares no reductores o fosfolípidos, una cantidad pequeña de una sal de electrolito fuerte, tal como, entre otros, cloruro sódico (NaCl). Otras sales que se pueden emplear incluyen fosfato sódico, fluoruro sódico, sulfato sódico y carbonato cálcico. En general, la cantidad de sal presente en las partículas es inferior al 10 % en peso, por ejemplo inferior al 5 % en peso.

Las partículas que comprenden, en peso, más del 90 % de un agente, por ejemplo L-Dopa, pueden tener áreas locales de cargas en la superficie de las partículas. Esta carga electrostática sobre la superficie de las partículas hace que las partículas se comporten de formas indeseadas. Por ejemplo, la presencia de la carga electrostática hará que las partículas se peguen a las paredes de la cámara de liofilización o al conducto que va desde el liofilizador, o que se peguen dentro de la bolsa, así, se reduce significativamente el rendimiento en porcentaje obtenido. Adicionalmente, la carga electrostática puede tender a hacer que las partículas se aglomeren cuando se introducen en un sistema basado en cápsulas. La dispersión de estos aglomerados puede ser difícil y esto se puede manifestar en pocas dosis emitidas, escasas fracciones de partículas finas o ambos. Además, el envase de las partículas también se puede ver afectado por la presencia de una carga electrostática. Las partículas con cargas similares muy próximas se repelerán, lo que deja espacios huecos en el lecho del polvo. Esto tiene como resultado una masa dada de partículas con una carga electrostática que capta más espacio que una masa dada del mismo polvo sin una carga electrostática. En

consecuencia, esto limita la dosis superior que se puede liberar en un único receptáculo.

5 Sin desear adherirnos a una interpretación concreta de la invención, se cree que una sal, tal como NaCl, proporciona una fuente de contraiones móviles. Se cree que la adición de una sal pequeña a las partículas que tienen áreas locales de carga sobre su superficie reducirá la cantidad de estática presente en el polvo final proporcionando una fuente de contraiones móviles que se asociarían con las regiones cargadas sobre la superficie. De este modo, el rendimiento del polvo producir se mejora reduciendo la aglomeración del polvo, mejorando la fracción de partículas finas (FPF) y la dosis emitida de las partículas y permitiendo el empaquetamiento de una masa más grande de partículas en un único receptáculo. Como se ve en la tabla 1, las partículas que comprenden L-Dopa y trehalosa o DPPC, con la adición de cloruro sódico, muestran un mayor rendimiento por aproximadamente 50-60 veces.

Tabla 1

Formulación	Proporción	Rendimiento
L-Dopa/Trehalosa	95/5	< 1 %
L-Dopa/Trehalosa/NaCl	93/5/2	50 %
L-Dopa/DPPC	95/5	< 1 %
L-Dopa/DPPC/NaCl	90/8/2	62 %

15 La tabla 2 representa los efectos del cloruro sódico sobre la fracción de partículas finas y la dosis emitida de las partículas que comprenden L-Dopa y trehalosa o DPPC.

Tabla 2

Formulación	Proporción	FPF < 5,6	FDf < 3,4
L-Dopa/Trehalosa	95/5	33	12
L-Dopa/Trehalosa/NaCl	93/5/2	59	40
L-Dopa/DPPC	95/5	29	10
L-Dopa/DPPC/NaCl	90/8/2	70	54

20 Se cree que el efecto de la sal descrito anteriormente también beneficia a las composiciones que incluyen agentes bioactivos distintos a la L-Dopa. Ejemplos de dichos agentes activos incluyen, entre otros, Carbidopa, epinefrina, otras catecolaminas, albuterol, salmeterol, rofinrol y piroxican. Además, las composiciones que incluyen un 90 % o más de un agente bioactivo, por ejemplo L-Dopa, también se pueden beneficiar de la adición de una sal tal como la descrita anteriormente.

25 Las partículas de la invención pueden incluir un tensioactivo. Como se usa en el presente documento, el término "tensioactivo" se refiere a cualquier agente que preferentemente se absorbe en una interfaz entre dos fases inmiscibles, tal como la interfaz entre agua y una solución polimérica orgánica, una interfaz agua/aire o una interfaz disolvente orgánico/aire. En general, los tensioactivos poseen un resto hidrófilo y un resto lipófilo, de modo que, tras la absorción en micropartículas, tienden a presentar restos en el entorno externo que no atraen partículas recubiertas de forma similar, de modo que se reduce la aglomeración de partículas. Los tensioactivos también pueden estimular la absorción de un agente terapéutico o diagnóstico e incrementar la biodisponibilidad del agente.

35 Los tensioactivos adecuados que se pueden usar en la fabricación de las partículas de la invención incluyen pero no se limitan a Tween-20; Tween-80; hexadecanol; alcoholes grasos tales como polietilenglicol (PEG); éter de polioxietileno-9-laurilo; un ácido graso de superficie activa tal como ácido palmítico o ácido oleico; glicocolato; surfactina; un polioxómero; un éster de ácido graso de sorbitán tal como trioleato de sorbitán (Span 85); y tiloxapol.

40 También se pueden emplear otros materiales que estimulan la cinética de liberación rápida del medicamento. Por ejemplo, se pueden usar polímeros biocompatibles y, preferentemente, biodegradables. Las partículas que incluyen tales materiales poliméricos se describen en, por ejemplo, la patente e EE.UU. n.º 5.874.064, presentada el 23 de febrero de 1999 a Edwards y cols.

45 Las partículas también pueden incluir un material tal como, por ejemplo, dextrano, polisacáridos, lactosa, ciclodextrinas, proteínas, péptidos, polipéptidos, aminoácidos, ácidos grasos, compuestos inorgánicos, fosfatos.

50 Las partículas de la invención son adecuadas para liberar L-Dopa en el sistema pulmonar. Las partículas administradas en el tracto respiratorio viajan a través de las vías respiratorias superiores (orofaríngea y laringea), las vías respiratorias inferiores, que incluyen la tráquea seguida de bifurcaciones en los bronquios y bronquiolos, y a través de los bronquiolos terminales que a su vez se dividen en bronquiolos respiratorios que las conducen a la zona respiratoria final, los alvéolos o la zona profunda de los pulmones. Las partículas se pueden manipular de un modo tal que la mayoría de la masa de

las partículas se depositen en la zona profunda de los pulmones o alvéolos.

Las partículas de la invención se pueden administrar como parte de una formulación farmacéutica o en combinación con otras terapias sean orales, pulmonares, por inyección u otro modo de administración. Como se ha descrito en el presente documento, las formulaciones pulmonares particularmente útiles son partículas liofilizadas que tienen características físicas que favorecen el depósito en el pulmón objetivo y se formulan para optimizar los perfiles de liberación y de biodisponibilidad.

Las partículas de la invención se pueden emplear en composiciones adecuadas para liberar el fármaco en el sistema pulmonar. Por ejemplo, dichas composiciones pueden incluir las partículas y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la administración a un paciente, preferentemente para administración mediante inhalación.

Las partículas de la invención son útiles para liberar L-Dopa en el sistema pulmonar, en concreto en la zona profunda del pulmón. Las partículas están en forma de un polvo seco y se caracterizan por una fracción de partículas finas (FPF), dimensiones geométricas y aerodinámicas o por otras propiedades, como se describe adicionalmente más adelante.

El análisis gravimétrico, que usa impactadores de Cascada, es un método de medir la distribución del tamaño de partículas transmitidas por el aire. El Impactador de Cascada de Andersen (ACI) es un impactador de ocho etapas que puede separar los aerosoles en nueve fracciones distintas basadas en el tamaño aerodinámico. Los valores de corte por tamaño de cada etapa son dependientes del caudal al que se acciona el ACI. Preferentemente, el ACI se calibra a 60 l/min. En una realización se usa un ACI colapsado de dos etapas para la optimización de las partículas. El ACI colapsado de dos etapas consiste en las etapas 0, 2 y F del ACI de ocho etapas y permite la recolección de dos fracciones en polvo por separado. En cada etapa, una corriente de aerosol atraviesa las boquillas e impacta sobre la superficie. Las partículas en la corriente de aerosol con una inercia suficientemente grande impactarán sobre la placa. Las partículas más pequeñas que no tienen suficiente inercia para impactar sobre la placa permanecerán en la corriente de aerosol y pasarán a la etapa siguiente.

El ACI se calibra de modo que la fracción en polvo que se recoge en una primera etapa se denomina fracción de partículas finas (FPF) (5,6). Esta FPF corresponde al % de las partículas que tienen un diámetro aerodinámico de menos de 5,6 μm . La fracción en polvo que pasó la primera etapa del ACI y se deposita en el filtro de recolección se denomina FPF (3,4). Esto corresponde al % de partículas que tienen un diámetro aerodinámico inferior a 3,4 μm .

Se ha demostrado que la fracción de FPF (5,6) está correlacionada con la fracción del polvo que se deposita en los pulmones del paciente, mientras que se ha demostrado que la fracción de FPF (3,4) está correlacionada con la fracción del polvo que alcanza la zona profunda del pulmón de un paciente.

La FPF de al menos el 50 % de las partículas de la invención es inferior a aproximadamente 5,6 μm . Por ejemplo, entre otros, la FPF de al menos el 60 %, o 70 %, o 80 %, o 90 % de las partículas es inferior a aproximadamente 5,6 μm .

Otro método para medir la distribución del tamaño de las partículas de transmisión por el aire es el impactador de líquido de múltiples etapas (MSLI). El impactador de líquido de múltiples etapas (MSLI) funciona con los mismos principios que el Impactador de Cascada Anderson (ACI), pero en lugar de ocho etapas, en el MSLI hay cinco. Adicionalmente, en lugar de que cada etapa consista en una placa sólida, cada etapa del MSLI consiste en una frita de vidrio humedecida en metanol. La etapa humedecida se usa para prevenir el rebote y reentrada, que se puede producir usando el ACI. El MSLI se usa para proporcionar una indicación de la dependencia del caudal del polvo. Esto se puede conseguir accionando el MSLI a 30, 60, y 90 l/min y midiendo la fracción del polvo recolectado en la etapa 1 y el filtro de recolección. Si las fracciones en cada etapa permanecen relativamente constantes a lo largo de los diferentes caudales, se considera que el polvo está alcanzando la independencia del caudal.

Las partículas de la invención tienen una densidad aparente inferior a aproximadamente 0,4 g/cm³. Las partículas que tienen una densidad aparente inferior a aproximadamente 0,4 g/cm³ se denominan, en el presente documento, "partículas aerodinámicamente ligeras". Por ejemplo, las partículas tienen una densidad aparente inferior a aproximadamente 0,3 g/cm³ o una densidad aparente inferior a aproximadamente 0,2 g/cm³, una densidad de compactación inferior a aproximadamente 0,1 g/cm³. La densidad aparente se puede medir usando instrumentos conocidos para los expertos en la técnica, tal como el analizador de densidad aparente controlada por microprocesador de plataforma dual (Vankel, NC) o un instrumento GeoPyc™ (Micrometrics Instrument Corp., Norcross, GA 30093). La densidad aparente es una medida estándar de la densidad de masa de la cubierta. La densidad aparente se puede determinar usando el método de la Densidad Aparente y la Densidad Compactada, convención de la Farmacopea de EE.UU., Rockville, MD, suplemento 10, 4950-4951, 1999. Las características que pueden contribuir a una densidad aparente baja incluyen la textura de superficie irregular y la estructura porosa.

La densidad de masa de la cubierta de una partícula isotrópica se define como la masa de la partícula dividida por el volumen mínimo de la cubierta en esfera dentro de la que puede estar encerrada. En una realización de la invención, las partículas tienen una densidad de masa de la cubierta de aproximadamente 0,4 g/cm³.

Las partículas de la invención tienen un tamaño preferido, por ejemplo, una mediana del diámetro geométrico en

volumen (VMGD) de al menos aproximadamente 1 micrómetro (μm). En una realización, el VMGD es de aproximadamente 1 μm a 30 μm , o cualquier subintervalo abarcado por aproximadamente 1 μm a 30 μm , por ejemplo, pero no limitado a, de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 30 μm , o de aproximadamente 10 μm a 30 μm . Por ejemplo, las partículas tienen un VMGD que varía de aproximadamente 1 μm a 10 μm o de aproximadamente 3 μm a 7 μm , o de aproximadamente 5 μm a 15 μm o de aproximadamente 9 μm a aproximadamente 30 μm . Las partículas tienen una mediana del diámetro, una mediana del diámetro en masa (MMD), una mediana del diámetro de la cubierta en masa (MMED) o una mediana del diámetro geométrico en masa (MMGD) de al menos 1 μm , por ejemplo 5 μm o cerca de o mayor que aproximadamente 10 μm . Por ejemplo, las partículas tienen un MMDG superior a aproximadamente 1 μm y variando aproximadamente 30 μm , o cualquier subintervalo abarcado por aproximadamente 1 μm a 30 μm , por ejemplo, pero no limitado a, de aproximadamente 5 μm a 30 μm o de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 30 μm .

El diámetro de las partículas liofilizadas, por ejemplo el VMGD, se puede medir usando un instrumento de difracción láser (por ejemplo Helos, fabricado por Sympatec, Princeton, NJ). Otros instrumentos para medir el diámetro de las partículas son bien conocidos en la técnica. El diámetro de las partículas en una muestra variará dependiendo de factores tales como la composición de la partícula y los métodos de síntesis. La distribución del tamaño de las partículas en una muestra se puede seleccionar para permitir el depósito óptimo en sitios objetivo dentro del tracto respiratorio.

Las partículas aerodinámicamente ligeras tienen, preferentemente, una "mediana del diámetro aerodinámico en masa" (MMAD), también denominada en el presente documento "diámetro aerodinámico", entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 5 μm o cualquier subintervalo abarcado entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 5 μm . Por ejemplo, entre otros, el MMAD está entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 3 μm , o el MMAD está entre aproximadamente 3 μm y aproximadamente 5 μm .

Experimentalmente, el diámetro aerodinámico se puede determinar empleando el método de sedimentación gravitacional, de modo que el tiempo para que un conjunto de partículas sedimenten a una cierta distancia se usa para deducir directamente el diámetro aerodinámico de las partículas. Un método indirecto para medir la mediana del diámetro aerodinámico en masa (MMA) es el impactador de líquido de múltiples etapas (MSLI).

El diámetro aerodinámico, d_{aer} , se puede calcular a partir de la ecuación:

$$d_{\text{aer}} = d_g \sqrt{\rho_{\text{tap}}}$$

en la que d_g es el diámetro geométrico, por ejemplo el MMGD y ρ es la densidad del polvo.

Las partículas que tienen una densidad aparente inferior a aproximadamente 0,4 g/cm^3 , la mediana de los diámetros de al menos aproximadamente 1 μm , por ejemplo, al menos aproximadamente 5 μm y un diámetro aerodinámico de entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 5 μm , preferentemente entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 3 μm , son más capaces de escapar del depósito inercial y gravitacional en la región orofaríngea y están dirigidas a las vías respiratorias, en particular a la zona profunda del pulmón. El uso de partículas más grandes, más porosas es ventajoso, ya que son capaces de nebulizar con más eficiencia que las partículas en aerosol más pequeñas, más densas, tales como aquellas actualmente usadas para terapias de inhalación.

En comparación con las partículas más pequeñas, relativamente más densas las partículas más grandes aerodinámicamente ligeras que tienen, preferentemente un diámetro de mediana de al menos aproximadamente 5 μm , pueden potencialmente evitar con más éxito la deglución fagocítica por los macrófagos alveolares y la eliminación de los pulmones, debido a la exclusión por tamaño de las partículas del espacio citosólico de los fagocitos. La fagocitosis de las partículas por los macrófagos alveolares disminuye precipitadamente a medida que el diámetro de la partícula aumenta más allá de 3 μm . Kawaguchi, H., y cols., *Biomaterials* 7: 61-66 (1986); Krenis, L.J. y Strauss, B., *Proc. Soc. Exp. Med.*, 107:748-750 (1961); y Rudt, S. y Muller, R.H., *J. Contr. Rel.*, 22: 263-272 (1992). Para las partículas de forma estadísticamente isotrópica, tal como esferas con superficies rugosas, el volumen de la cubierta de las partículas es aproximadamente equivalente al volumen del espacio citosólico requerido dentro de un macrófago para la completa fagocitosis de las partículas.

Las partículas se pueden fabricar con el material adecuado, la rugosidad de la superficie, el diámetro y la densidad aparente para la liberación localizada en las regiones seleccionadas del tracto respiratorio, tal como la zona profunda del pulmón o las vías respiratorias superiores o centrales. Por ejemplo, se puede usar una densidad mayor o partículas más grandes para la liberación en las vías respiratorias superiores o una mezcla de partículas de varios tamaños en una muestra, proporcionándose el mismo agente terapéutico o agente terapéutico diferente a diferentes regiones objetivo del pulmón en una administración. Se prefieren las partículas que tienen un diámetro aerodinámico que varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 μm para liberación en las vías respiratorias centrales y superiores. Se prefieren las partículas que tienen un diámetro aerodinámico que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 μm para liberación en la zona profunda del pulmón.

La impactación por inercia y la sedimentación gravitacional de los aerosoles son los mecanismos de depósito predominantes en las vías respiratorias y los acinos de los pulmones durante las condiciones de respiración normales. Edwards, D.A., *J. Aerosol Sci.*, 26: 293-317 (1995). La importancia de ambos mecanismos de depósito aumenta en proporción a la masa de los aerosoles y no al volumen de las partículas (o de la cubierta). Dado que el sitio de depósito del aerosol en los pulmones está determinado por la masa del aerosol (al menos para las partículas de diámetro aerodinámico medio superior a aproximadamente 1 μm), disminuir la densidad aparente aumentando las irregularidades de la superficie de la partícula y la porosidad de la partícula permite la liberación de volúmenes de cubierta de partículas más grandes en los pulmones, siendo los demás parámetros físicos iguales.

Las partículas de baja densidad aparente tienen un diámetro aerodinámico pequeño en comparación con el diámetro real de la esfera de la cubierta. El diámetro aerodinámico, d_{aer} , se relaciona con el diámetro de la esfera de la cubierta, d (Gonda, I., "Physico chemical principles in aerosol delivery," en *Topics in Pharmaceutical Sciences 1991* (eds. D.J.A. Crommelin y K.K. Midha), pág. 95-117, Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1992)), mediante la formula:

$$d_{aer} = d\sqrt{\rho}$$

en la que la masa de la cubierta ρ está en unidades de g/cm^3 . El depósito máximo de las partículas en aerosol monodispersas en la región alveolar del pulmón humano ((~60 %) se produce para un diámetro aerodinámico de aproximadamente $d_{aer} = 3 \mu\text{m}$. Heyder, J. y cols., *J. Aerosol Sci.*, 17: 811-825 (1986). Debido a su pequeña densidad de masa de la cubierta, el diámetro real d de las partículas aerodinámicamente ligeras que comprenden un polvo inhalado monodisperso que exhibirá un depósito máximo en la zona profunda del pulmón es:

$$d = 3/\sqrt{\rho} \mu\text{m}$$

(en la que $\rho < 1 \text{ g/cm}^3$);

en la que d es siempre superior a 3 μm . Por ejemplo, las partículas aerodinámicamente ligeras que muestran una densidad de masa de la cubierta, $\rho = 0,1 \text{ g/cm}^3$, exhibirán un depósito máximo para las partículas que tienen diámetros de la cubierta tan grandes como de 9,5 μm . El tamaño mayor de la partícula disminuye las fuerzas de adhesión entre partículas. Visser, J., *Powder Technology*, 58: 1-10. Por tanto, el tamaño de partícula grande aumenta la eficiencia de la aerosolización en las zonas profundas del pulmón para partículas de densidad de masa de la cubierta baja, además de contribuir a pérdidas fagocíticas menores.

El diámetro aerodinámico se puede calcular para proporcionar un depósito máximo dentro de los pulmones. Anteriormente esto se consiguió mediante el uso de partículas muy pequeñas de menos de aproximadamente cinco micrómetros de diámetro, preferentemente entre aproximadamente uno y aproximadamente tres micrómetros, que después se someten a fagocitosis. La selección de partículas que tienen un diámetro más grande pero que son lo bastante ligeras (de ahí la caracterización "aerodinámicamente ligeras") tiene como resultado una liberación equivalente en los pulmones, pero las partículas de mayor tamaño no se fagocitan. Se puede obtener mejor liberación usando partículas con una superficie rugosa o no uniforme respecto a aquéllas con una superficie lisa.

En otra realización de la invención, las partículas tienen una densidad de masa de la cubierta, también denominada en el presente documento "densidad de masa" inferior a aproximadamente 0,4 g/cm^3 .

La invención también está relacionada con la producción de partículas que tienen composiciones y propiedades aerodinámicas descritas anteriormente. El método incluye la liofilización. En general, las técnicas de liofilización se describen por, por ejemplo, K. Masters en "Spray Drying Handbook", John Wiley & Sons, Nueva York, 1984.

La presente invención permite la preparación de una composición en polvo seco. En este método se preparan los componentes primero y segundo, uno de los cuales comprende un agente activo. Por ejemplo, el primer componente comprende un agente activo disuelto en un disolvente acuoso y el segundo componente comprende un excipiente disuelto en un disolvente orgánico. Los componentes primero y segundo se combinan directamente o mediante un mezclador estático para formar una combinación. Los componentes primero y segundo son tales que combinarlos produce la degradación en uno de los componentes. Por ejemplo, el agente activo es incompatible con el otro componente. En dicho método, el agente activo incompatible se añade el último. La combinación se atomiza para producir gotas que se secan para formar partículas secas. En un aspecto de este método, la etapa de atomización se realiza inmediatamente después de que los componentes se combinen en el mezclador estático.

Disolventes orgánicos adecuados que pueden estar presentes en la mezcla que se está liofilizando incluyen, entre otros, alcoholes, por ejemplo etanol, metanol, propanol, isopropanol, butanoles y otros. Otros disolventes orgánicos incluyen, entre otros, perfluorocarbonos, diclorometano, cloroformo, éster, acetato de etilo, éter metil-terc-butílico y otros. Entre los disolventes acuosos que pueden estar presentes en la mezcla de alimentación se incluyen agua y soluciones tamponadas. Tanto los disolventes orgánicos como los acuosos pueden estar presentes en la mezcla de liofilización que alimenta el liofilizador. En una realización se prefiere un disolvente de etanol/agua con la proporción entre etanol:agua variable de aproximadamente 20:80 a aproximadamente 80:20. La mezcla puede tener un pH ácido o alcalino.

Opcionalmente se puede incluir un tampón de pH. Preferentemente, el pH puede variar de aproximadamente 3 a aproximadamente 10, por ejemplo de aproximadamente 6 a aproximadamente 8.

5 Se describe un método para preparar una composición en polvo seco. En un método tal, se prepara una primera fase que comprende L-Dopa y trehalosa y, opcionalmente sales. Se prepara una segunda fase que comprende etanol. Las fases primera y segunda se combinan en un mezclador estático para formar una combinación. La combinación se atomiza para producir gotitas que se secan para formar partículas secas. En una alternativa se prepara solo la primera fase y se atomiza para producir gotitas que se secan para formar partículas secas. Se describe un método para preparar una composición en polvo seco. En un método tal, se prepara una primera fase que comprende L-Dopa y opcionalmente sales. Se prepara una segunda fase que comprende DPPC en etanol. Las fases primera y segunda se combinan en un mezclador estático para formar una combinación. La combinación se atomiza para producir gotas que se secan para formar partículas secas.

15 Se describe un aparato para preparar una composición en polvo seco. El aparato incluye un mezclador estático (p. ej., un mezclador estático como se describe más completamente en la patente de EE.UU. n.º 4.511.258 u otros mezcladores estáticos adecuados tales como, entre otros, el modelo 1/4-21, fabricado por Koflo Corporation.) que tiene un extremo de entrada y un extremo de salida. El mezclador estático es operativo para combinar un componente acuoso con un componente orgánico para formar una combinación. Los medios se proporcionan para transportar el componente acuoso y el componente orgánico hacia el extremo de entrada del mezclador estático. Un atomizador está en comunicación fluida con el extremo de salida del mezclador estático para atomizar la combinación en gotitas. Las gotitas se secan en un secador para formar partículas secas. El atomizador puede ser un atomizador rotatorio. Un atomizador rotatorio tal puede ser sin paletas o puede contener una pluralidad de paletas. Como alternativa, el atomizador puede ser una boquilla de mezclado de dos fluidos. Una boquilla de mezclado de dos fluidos tal puede ser una boquilla de mezclado interna o una boquilla de mezclado externa. El medio para transportar los componentes acuosos y orgánicos puede ser dos bombas separadas o una única bomba. Los componentes acuosos y orgánicos son transportados al mezclador estático a sustancialmente la misma velocidad. El aparato puede incluir también un determinador de tamaño de partículas geométricas que determina un diámetro geométrico de las partículas secas y un determinador de tamaño de partículas aerodinámicas que determina un diámetro aerodinámico de las partículas secas.

30 El disolvente acuoso y el disolvente orgánico que forman la solución de L-Dopa se combinan directamente o mediante un mezclador estático. Después, la solución de L-Dopa se transfiere al atomizador rotatorio (conocido también como liofilizador) a un caudal de aproximadamente 5 a 28 g/min (masa) y de aproximadamente 6 a 80 ml/min (volumétrico). Por ejemplo, la solución de L-Dopa se transfiere al liofilizador a un caudal de 30 g/min y 31 ml/min. La boquilla de dos fluidos dispersa la solución líquida en una pulverización de gotitas finas que entran en contacto con un aire de secado calentado o un gas de secado calentado (p. ej., nitrógeno) en las condiciones siguientes:

40 La presión dentro de la boquilla es de aproximadamente 68.947,591 pascales a 689.475,91 pascales (10 psi a 100 psi); el aire o gas calentado tiene un caudal de aproximadamente 80 a 110 kg/h y un caudal de atomización de aproximadamente 13 a 67 g/min (masa) y una alimentación de líquidos de 10 a 70 ml/min (volumétrica): una proporción entre el gas y el líquido de aproximadamente 1:3 a 6:1; una temperatura de entrada de aproximadamente 90 °C a 150 °C; una temperatura de salida de aproximadamente 40 °C a 71 °C; una temperatura de salida de la bolsa de aproximadamente 42 °C a 55 °C. Por ejemplo, entre otros, la presión dentro de la boquilla se fija a 517.106,93 pascales (75 psi); el gas calentado tiene un caudal de 95 kg/h; y el caudal del atomizador de 22,5 g/min y una velocidad de la alimentación líquida de 70 ml/min; la proporción entre el gas y el líquido es de 1:3; la temperatura de entrada es 121 °C; la temperatura de salida es 48 °C; la temperatura de la bolsa es 43 °C.

50 El contacto entre el nitrógeno calentado y las gotas líquidas hace que el líquido se evapore y se da como resultado partículas porosas. La corriente de gas-sólido resultante se introduce en el filtro del producto, que retiene las partículas sólidas finas y permite que la corriente de gas caliente, que contiene el gas de secado, agua evaporada y etanol, pase. La formulación y los parámetros de liofilización se manipulan para obtener partículas con características físicas y químicas deseables. Otras técnicas de liofilización son bien conocidas para los expertos en la técnica. Un ejemplo de un liofilizador adecuado usando atomización rotatoria incluye el liofilizador Mobile Niro fabricado por Niro, Dinamarca. El gas caliente puede ser, por ejemplo, aire, nitrógeno, dióxido de carbono o argón.

55 Las partículas de la invención se obtienen mediante liofilización usando una temperatura de entrada entre aproximadamente 90 °C y aproximadamente 150 °C y una temperatura de salida entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 70 °C.

60 Las partículas se pueden fabricar con una textura de superficie rugosa para reducir la aglomeración de las partículas y mejorar la fluidez del polvo. Las partículas liofilizadas tienen mejores propiedades de aerosolización. La partícula liofilizada se puede fabricar con características que potencian la aerosolización mediante dispositivos inhaladores de polvo seco y conducen a un menor depósito en la boca, la garganta y el dispositivo inhalador.

65 Los métodos y aparatos adecuados para formar partículas de la presente invención se describen en la solicitud de patente de EE.UU. titulada "Method and Apparatus for Producing Dry Particles", presentada a la vez que el presente con el n.º de expediente legal 00166.0115-US01, que es una continuación en parte de la solicitud de patente de EE.UU. n.º

de serie 10/101,563 titulada "Method and Apparatus for Producing Dry Particles", presentada el 20 de marzo de 2002, con el n.º de expediente legal 00166.0115-US00. Los métodos y aparatos adecuados para formar partículas de la presente invención se describen en la solicitud de patente PCT titulada "Method and Apparatus for Producing Dry Particles", presentada de forma concurrente con el n.º de expediente legal 00166.0115-WO01.

5 La administración de partículas en el sistema respiratorio puede ser por medios tales como los conocidos en la técnica. Por ejemplo, las partículas se liberan desde un dispositivo de inhalación, tal como un inhalador de polvo seco (IPS). También se pueden emplear inhaladores de dosis medida (IDM), nebulizadores o técnicas de instilación.

10 Varios dispositivos y métodos de inhalación adecuados que se pueden usar para administrar partículas en el tracto respiratorio de un paciente se conocen en la técnica. Por ejemplo, los inhaladores adecuados se describen en la patente de EE.UU. n.º 4.069.819, presentada el 5 de agosto de 1976, de Valentini, y cols., la patente de EE.UU. n.º 4.995.385 presentada el 26 de febrero de 1991 de Valentini, y cols. y la patente de EE.UU. n.º 5.997.848 presentada el 7 de diciembre de 1999 de Patton, y cols. Otros ejemplos incluyen, entre otros, Spinhaler® (Fisons, Loughborough, Reino Unido), Rotahaler® (Glaxo-Wellcome, Research Triangle Technology Park, Carolina del Norte), FlowCaps® (Hovione, Loures, Portugal), Inhalator® (Boehringer-Ingelheim, Alemania), y el Aerolizer® (Novartis, Suiza), el diskhaler (Glaxo-Wellcome, RTP, NC) y otros, tales como aquellos conocidos en la técnica. En una realización, el inhalador empleado se describe en la solicitud de patente de EE.UU. de n.º de serie 09/835,302, titulada "Inhalation Device and Method" de David A. Edwards, y cols., presentada el 16 de abril de 2001 con n.º de expediente legal 00166.0109.US00 y en la solicitud de patente de EE.UU. de n.º de serie 10/268,059, titulada "Inhalation Device and Method", de David A. Edwards y cols., presentada el 2 de octubre de 2002.

La administración en el sistema pulmonar de partículas se realiza mediante los métodos descritos en la solicitud de patente de EE.UU. "High Efficient Delivery of a Large Therapeutic Mass Aerosol", solicitud n.º 09/591,307, presentada el 9 de junio de 2000, y solicitud de patente de EE.UU. "High Efficient Delivery of a Large Therapeutic Mass Aerosol", n.º de solicitud 09/878,146, presentada el 8 de junio de 2001.

30 Como se divulga en ellos, las partículas se conservan, contienen, almacenan o encierran en un receptáculo. El receptáculo, por ejemplo cápsula o blíster, tiene un volumen de al menos aproximadamente 0,37 cm³ y puede tener un diseño adecuado para usar en un inhalador de polvo seco. También se pueden usar receptáculos más grandes que tienen un volumen de al menos aproximadamente 0,48 cm³, 0,67 cm³ o 0,95 cm³.

También se describen los métodos para administrar en el tracto respiratorio de un sujeto, partículas y/o composiciones que comprenden las partículas de la invención, que se pueden encerrar en un receptáculo. Como se usa en el presente documento, el término "receptáculo" incluye, entre otros, por ejemplo, una cápsula, blíster, pocillo contenedor recubierto con película y otros medios adecuados de almacenar partículas un polvo o una composición respirable en un dispositivo de inhalación conocido por los expertos en la técnica. Los receptáculos que contienen la composición farmacéutica se almacenan a 2-8 °C.

40 En un ejemplo específico, el polvo seco de un receptáculo inhalador de polvo seco, por ejemplo una cápsula que contiene 25 mg de dosis de polvo nominal que tiene 95 % de L-Dopa, es decir 23,75 mg de L-Dopa, se podría administrar en una sola respiración. En base a la ventaja de dosis x 4 conservadora, los 23,75 mg administrados en una respiración serían equivalentes a aproximadamente 95 mg de L-Dopa requeridos en la administración oral. Varias de estas cápsulas se pueden usar para administrar dosis más altas de L-Dopa. Por ejemplo, una cápsula de tamaño 4 se puede usar para administrar 50 mg de L-Dopa en el sistema pulmonar para sustituir (considerando la misma ventaja de almacenamiento de dosis por 4) una dosis oral de 200 mg.

También se describen métodos para administrar en el sistema pulmonar una dosis terapéutica del medicamento en un número pequeño de etapas y preferentemente, en una sola etapa activada de respiración, como son los métodos de administrar una dosis terapéutica de un fármaco en el sistema pulmonar, en un número pequeño de respiraciones, y preferentemente, en una o dos respiraciones únicas. Los métodos incluyen administrar en el tracto respiratorio de un sujeto partículas a partir de un receptáculo que tiene, retiene, contiene, almacena o encierra una masa de partículas.

55 En un ejemplo, al menos el 80 % de la masa de las partículas almacenadas en el receptáculo del inhalador se administra en el sistema respiratorio de un sujeto en una única etapa activada por respiración. En una realización, al menos 1 miligramo de L-Dopa se administra mediante administración, en una sola respiración, en el tracto respiratorio de un sujeto de partículas encerradas en el receptáculo. Preferentemente, al menos 10 miligramos de L-Dopa se administran en el tracto respiratorio de un sujeto. Se pueden administrar cantidades tan altas como de 15, 20, 25, 30, 35, 40 y 50 miligramos.

60 La administración en el sistema pulmonar de partículas en una única etapa accionada por respiración se potencia usando partículas que se dispersan a energías relativamente bajas, tales como, por ejemplo, a energías normalmente suministradas por la inhalación de un sujeto. Dichas energías se denominan en el presente documento "bajas". Como se usa en el presente documento, "administración de baja energía" hace referencia a la administración en la que la energía aplicada para dispersar y/o inhalar las partículas está en el intervalo normalmente suministrado por un sujeto durante la inhalación.

También se describen métodos para administrar con eficacia partículas en polvo en el sistema pulmonar. Por ejemplo, pero no limitados a, administrarse realmente al menos un 70 % o al menos aproximadamente un 80 % de la dosis en polvo nominal. Como se usa en el presente documento, la expresión "dosis en polvo nominal" es la cantidad total de polvo retenida en un receptáculo, tal como se usa en un dispositivo de inhalación. Como se usa en el presente documento, la expresión dosis nominal del fármaco es la cantidad total del medicamento contenida en la cantidad nominal de polvo. La dosis nominal en polvo está relacionada con la dosis nominal del fármaco por el porcentaje de la carga de fármaco en el polvo.

Las propiedades de las partículas permiten administrar a pacientes con pulmones altamente comprometidos donde otras partículas han sido ineficaces para los que carecen de la capacidad de inhalar con fuerza, tales como los pacientes jóvenes, pacientes ancianos, pacientes enfermos o pacientes con asma u otras dificultades respiratorias. Además, los pacientes que sufren una combinación de enfermedades pueden simplemente carecer de la capacidad para inhalar suficientemente. Por tanto, usando los métodos y partículas de la invención, incluso una inhalación débil es suficiente para administrar la dosis deseada. Esto es particularmente importante a la hora de usar las partículas de la presente invención como terapia de rescate para un paciente que sufre de enfermedad debilitante de enfermedad de Parkinson.

Para una aplicación terapéutica concreta se pueden seleccionar dosificación en aerosol, formulaciones y sistemas de administración, como se describe en, por ejemplo, Gonda, I. "Aerosols for delivery of therapeutic and diagnostic agents to the respiratory tract," in *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 6: 273-313, 1990; y en Moren, "Aerosol dosage forms and formulations," en: *Aerosols in Medicine. Principles, Diagnosis and Therapy*, Moren, et al., Eds, Esvier, Amsterdam, 1985.

También se describen métodos para administrar en el sistema pulmonar una cantidad eficaz de un medicamento, tal como, por ejemplo, un medicamento descrito anteriormente. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad necesaria para alcanzar el efecto o eficacia deseados. Las cantidades eficaces reales de fármaco pueden variar de acuerdo con el fármaco específico o la combinación de los mismos que se esté usando, la composición concreta formulada, el modo de administración y la edad, el peso, la afección del paciente y la gravedad del episodio que se esté tratando. En el caso de un precursor de dopamina, agonista de dopamina o combinación de ambos, es una cantidad que reduce los síntomas del Parkinson que requieren terapia. Las dosificaciones para un paciente concreto se describen en el presente documento y las puede determinar el experto en la técnica usando consideraciones convencionales (p. ej., por medio de un protocolo farmacológico adecuado convencional). Por ejemplo, las cantidades eficaces de L-Dopa oral varían de aproximadamente 50 miligramos (mg) a aproximadamente 500 mg. EN muchos casos, un tratamiento continuo con L-Dopa es de 100 mg ocho (8) veces al día.

En esta invención se ha descubierto que la administración pulmonar de dosis de L-Dopa, cuando se normaliza para el peso corporal, da como resultado un incremento de al menos 2 veces en el nivel de plasma así como en ventajas terapéuticas en comparación con la administración oral. Son posibles niveles plasmáticos y ventajas terapéuticas significativamente mayores en comparación con la administración oral. En un ejemplo específico, la administración pulmonar de L-Dopa tiene como resultado un incremento del nivel plasmático que varía de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 10 veces en comparación con la administración oral. Se pueden obtener niveles plasmáticos que se acercan o son similares a los obtenidos con la administración intravenosa.

Suponiendo que la biodisponibilidad permanezca igual a medida que la dosificación aumenta, la cantidad de fármaco oral, por ejemplo L-Dopa, requerida para alcanzar los niveles en plasma comparables con los que resultan de la administración pulmonar mediante los métodos de la invención se puede determinar en un punto dado tras la administración. En un ejemplo específico, los niveles en plasma 2 minutos después y la administración mediante los métodos de la invención, respectivamente, son de 1 µg/ml de L-Dopa y 5 µg/ml de L-Dopa. Por tanto sería necesaria 5 veces la dosis oral para alcanzar el nivel de 5 µg/ml obtenido mediante la administración del fármaco usando los métodos de la invención. En otro ejemplo, los niveles plasmáticos de L-Dopa a 120 minutos tras la administración son dos veces los obtenidos con los métodos de la invención cuando se comparan con la administración oral. Por tanto se requiere dos veces la L-Dopa tras la administración de 1 µg/ml tras la administración oral en comparación con la cantidad administrada usando los métodos de la invención.

Para obtener una concentración en plasma del fármaco dado, a un tiempo dado tras la administración, se requiere menos fármaco cuando el fármaco se administra mediante los métodos de la invención que cuando se administra por vía oral. En general, en los métodos de la invención se puede emplear una reducción de la dosis de al menos dos veces en comparación con la dosis usada en la administración oral convencional. Es posible una reducción de la dosis mucho mayor. En una realización de la invención se usa una reducción de la dosis de cinco veces y reducciones tan elevadas como de aproximadamente diez veces se pueden usar en comparación con la dosis oral.

También se emplea una reducción de la dosis de al menos dos veces en comparación con otras vías de administración, aparte de la vía intravenosa, tal como, por ejemplo, intramuscular, subcutánea, bucal, nasal, intraperitoneal, rectal.

Además, o como alternativa, del efecto farmacocinético (p. ej., niveles de suero, ventaja de la dosis) descrito anteriormente, la ventaja de la dosis resultante de la administración pulmonar de un fármaco, por ejemplo L-Dopa, usada

para tratar la enfermedad de Parkinson, también se puede describir en términos de una respuesta farmacodinámica. En comparación con la vía oral, los métodos de la invención evitan la captación inconsistente del medicamento por los intestinos, evitación de la captación retardada tras la comida, evitación del catabolismo de primer pase del fármaco en la circulación y entrega rápida desde los pulmones al cerebro a través de la arteria aorta.

5 Preferentemente, la cantidad eficaz se administra en el "primer pase" de la sangre al sitio de acción. El "primer pase" es la primera vez que la sangre transporta el fármaco hacia y en el interior del órgano objetivo desde el punto en el que el fármaco pasa desde los pulmones al sistema vascular. En general, la L-Dopa se administra en la circulación sanguínea y se administra en su sitio de acción en un periodo de tiempo suficientemente corto para proporcionar terapia al paciente que se esté tratando. En muchos casos, la L-Dopa puede alcanzar el sistema nervioso central en menos de
10 aproximadamente 10 minutos, a menudo tan rápidamente como en dos minutos e incluso más rápido.

Preferentemente, los síntomas del paciente desaparecen en minutos y en general no más tarde de en una hora. En una realización de la invención, la cinética de la liberación del medicamento es sustancialmente similar a la cinética del fármaco alcanzada a través de la vía intravenosa. En otra realización de la invención, la $T_{m\acute{a}x}$ de la L-Dopa en la corriente sanguínea varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 minutos. Como se usa en el presente documento, $T_{m\acute{a}x}$ quiere decir el punto en el que los niveles alcanzan una concentración máxima. En muchos casos, el inicio del tratamiento obtenido usando los métodos de la invención es al menos dos veces más rápido que el inicio del tratamiento obtenido con administración oral. Se puede obtener un inicio de tratamiento significativamente más rápido. En un
15 ejemplo, el inicio del tratamiento es de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 veces más rápido que lo observado con la administración oral.

Las partículas y métodos para administrar la L-Dopa en el sistema pulmonar se describen en la solicitud de la patente de EE.UU. de n.º de serie 09/665.252 titulada "Pulmonary Delivery In Treating Disorders of the Central Nervous System",
25 presentada el 19 de septiembre de 2000, ahora Patente de EE.UU. n.º 6.514.482 publicada el 4 de enero de 2003 y la solicitud de patente de EE.UU. de n.º de serie 09/877.734 titulada "Pulmonary Delivery In Treating Disorders of the Central Nervous System", presentada el 8 de junio de 2001.

Si se desea, las partículas que tienen una cinética de liberación rápida, adecuada en la terapia de rescate, se pueden combinar con partículas que tienen una liberación sostenida, adecuadas en el tratamiento de los aspectos crónicos de una afección. Por ejemplo, en el caso de la enfermedad de Parkinson las partículas diseñadas para proporcionar terapia de rescate pueden coadministrarse con partículas que tienen propiedades de liberación controlada.

La administración de más de un precursor de dopamina, agonista de dopamina, o una combinación de los mismos, en concreto L-Dopa, carbidopa, apomorfina y otros fármacos se puede proporcionar simultáneamente o secuencialmente en el tiempo. La carbidopa, por ejemplo, a menudo se administra para garantizar que la actividad de carboxilasa periférica está completamente inactivada. Se pueden emplear las vías de administración intramuscular, subcutánea oral y de otros tipos. En una realización, estos otros agentes se administran en el sistema pulmonar. Estos compuestos o composiciones se pueden administrar antes, después o al mismo tiempo. En una realización preferida, las partículas que se administran en el tracto respiratorio incluyen L-Dopa y carbidopa. El término "coadministración" se usa en el presente documento en referencia al precursor de dopamina, agonista de dopamina, o una combinación de los mismos, y/u otras composiciones se administran a veces para tratar los episodios, así como las afecciones subyacentes descritas en el presente documento.

45 En una realización la terapia crónica con L-Dopa incluye la administración pulmonar de L-Dopa combinada con carbidopa oral. En otra realización, la administración pulmonar de L-Dopa se proporciona durante el episodio, mientras que el tratamiento crónico puede emplear administración oral convencional de L-Dopa/carbidopa.

La presente invención se entenderá adicionalmente con referencia a los ejemplos siguientes no limitantes.

50 Ejemplos

Preparación de partículas secas que contienen L-Dopa

55 Ejemplo de referencia 1 - Partículas que comprenden L-Dopa y trehalosa

Partículas con una formulación que contiene L-Dopa y trehalosa se prepararon del siguiente modo: la solución acuosa se formó añadiendo 2,375 g de L-Dopa y 125 mg de trehalosa hasta 700 ml de agua USP. La solución orgánica comprendía 300 ml de etanol. La solución acuosa y la solución orgánica se combinaron en un mezclador estático. Se usó un volumen total de la combinación de 1 litro con una concentración total del soluto de 2,5 g/l en una proporción de 30/70 de etanol/agua. La solución combinada fluyó desde el mezclador estático hacia el interior de un atomizador de 2 fluidos y las gotitas atomizadas resultantes se liofilizaron en las condiciones de proceso siguientes:

65 Temperatura de entrada ~ 135 °C

Temperatura de salida desde el tambor de secado ~ 49 a 53 °C

Gas nitrógeno de secado = 95 kg/h

Velocidad de atomización = 14 g/min

5

Atomizador de boquilla de mezclado interno de 2 fluidos

Velocidad de la alimentación líquida = 70 ml/min

10 Presión en la cámara de secado = -2,0 en agua

Las partículas resultantes tenían un FPF (5,6) del 33 % y una FPF (3,4) del 12 %, ambas medidas usando un ACI de dos etapas.

15 La solución de combinación que fluye hacia fuera del mezclador estático se alimentó en un atomizador rotatorio. El contacto entre las gotitas atomizadas desde el atomizador y el nitrógeno calentado hizo que el líquido se evaporase de las gotitas, lo que dio como resultado partículas porosas secas. La corriente de gas-sólido resultante se introdujo en el filtro de la bolsa que retenía las partículas secas resultantes y permitió que la corriente de gas caliente que contiene el gas de secado (nitrógeno) evaporara el agua y el etanol pasando. Las partículas secas se recogieron en un vaso de recolección de producto.

20

Con el fin de obtener partículas secas de características físicas y químicas concretas, se pueden llevar a cabo pruebas de caracterización *in vitro* en las partículas secas terminadas y los parámetros de proceso se ajustaron en consecuencia, como se ha descrito anteriormente. Las partículas que contienen un 95 % en peso de L-Dopa y un 5 % en peso de trehalosa se produjeron usando este método. De este modo, el diámetro aerodinámico deseado, el diámetro geométrico y la densidad de partícula se pudieron obtener para estas partículas en tiempo real, durante el proceso de producción

25

Ejemplo 2 - Partículas que comprenden L-Dopa, trehalosa y cloruro sódico

30 Partículas con una formulación que contiene L-Dopa, trehalosa y cloruro sódico se prepararon del siguiente modo: la solución acuosa se formó añadiendo 2,325 g de L-Dopa, 125 mg de trehalosa y 50 mg de cloruro sódico hasta 700 ml de agua USP. La solución orgánica comprendía 300 ml de etanol. La solución acuosa y la solución orgánica se combinaron en un mezclador estático. Se usó un volumen total de la combinación de 1 litro con una concentración total del soluto de 2,5 g/l en una proporción de 30/70 de etanol/agua. La solución combinada fluyó desde el mezclador estático hacia el interior de un atomizador de 2 fluidos y las gotitas atomizadas resultantes se liofilizaron en las condiciones de proceso siguientes:

35

Temperatura de entrada ~ 135 °C

40 Temperatura de salida desde el tambor de secado ~ 49 a 53 °C

Gas nitrógeno de secado = 95 kg/h

Velocidad de atomización = 14 g/min

45

Atomizador de boquilla de mezclado interno de 2 fluidos

Velocidad de la alimentación líquida = 70 ml/min

50 Temperatura de alimentación líquido ~ 50 °C

Presión en la cámara de secado = -2,0 en agua

55 Las partículas resultantes tenían un FPF (5,6) del 59 % y una FPF (3,4) del 40 %, ambas medidas usando un ACI de dos etapas. El diámetro geométrico medio en volumen fue de 17 µm a 100.000 pascales (1,0 bares).

La solución de combinación que fluye hacia fuera del mezclador estático se alimentó en un atomizador de 2 fluidos. El contacto entre las gotitas atomizadas desde el atomizador y el nitrógeno calentado hizo que el líquido se evaporase de las gotitas, lo que dio como resultado partículas porosas secas. La corriente de gas-sólido resultante se introdujo en el filtro de la bolsa que retenía las partículas secas resultantes y permitió que la corriente de gas caliente que contiene el gas de secado (nitrógeno) evaporara el agua y el etanol pasando. Las partículas secas se recogieron en un vaso de recolección de producto.

60

Con el fin de obtener partículas secas de características físicas y químicas concretas, se pueden llevar a cabo pruebas de caracterización *in vitro* en las partículas secas terminadas y los parámetros de proceso se ajustaron en consecuencia, como se ha descrito anteriormente. Las partículas que contienen 93 % en peso de L-Dopa, 5 % en peso de trehalosa y 2

65

% en peso de cloruro sódico producidas usando este método tenían un VMGD de 17 μm medidos mediante Rodos a 100.000 pascales (1 bar) y un VMGD de 12 μm a 200.000 pascales (2 bares), una FPF (5,6) del 59 %. De este modo, el diámetro aerodinámico deseado, el diámetro geométrico y la densidad de partícula se pudieron obtener para estas partículas en tiempo real, durante el proceso de producción.

5

Ejemplo de referencia 3 - Partículas que comprenden L-Dopa y DPPC

Partículas con una formulación que contiene L-Dopa y DPPC se prepararon del siguiente modo: la solución acuosa se formó añadiendo 1,1875 g de L-Dopa a 300 ml de agua USP. La solución orgánica comprendía 62,5 mg de DPPC en 700 ml de etanol. La solución acuosa y la solución orgánica se combinaron en un mezclador estático. Se usó un volumen total de la combinación de 1 litro con una concentración total del soluto de 1,25 g/l en una proporción de 30/30 de etanol/agua. La solución combinada fluyó desde el mezclador estático hacia el interior de un atomizador de 2 fluidos y las gotitas atomizadas resultantes se liofilizaron en las condiciones de proceso siguientes:

10

15

Temperatura de entrada ~ 108 °C

Temperatura de salida desde el tambor de secado ~ 49 a 53 °C

20

Gas nitrógeno de secado = 95 kg/h

Velocidad de atomización = 18 g/min

Atomizador de boquilla de mezclado interno de 2 fluidos

25

Velocidad de la alimentación líquida = 70 ml/min

Temperatura de alimentación líquido ~ 50 °C

30

Presión en la cámara de secado = -2,0 en agua

Las partículas resultantes tenían un FPF (5,6) del 29 % y una FPF (3,4) del 10 %, ambas medidas usando un ACI de dos etapas. El diámetro geométrico medio volumétrico fue de 7,9 μm a 100.000 pascales (1 bar).

35

La solución de combinación que fluye hacia fuera del mezclador estático se alimentó en un atomizador rotatorio. El contacto entre las gotitas atomizadas desde el atomizador y el nitrógeno calentado hizo que el líquido se evaporara de las gotitas, lo que dio como resultado partículas porosas secas. La corriente de gas-sólido resultante se introdujo en el filtro de la bolsa que retenía las partículas secas resultantes y permitió que la corriente de gas caliente que contiene el gas de secado (nitrógeno) evaporara el agua y el etanol pasando. Las partículas secas se recogieron en un vaso de recolección de producto.

40

Con el fin de obtener partículas secas de características físicas y químicas concretas, se pueden llevar a cabo pruebas de caracterización *in vitro* en las partículas secas terminadas y los parámetros de proceso se ajustaron en consecuencia, como se ha descrito anteriormente. Las partículas que contienen un 95 % en peso de L-Dopa y un 5 % en peso de DPPC se produjeron usando este método. De este modo, el diámetro aerodinámico deseado, el diámetro geométrico y la densidad de partícula se pudieron obtener para estas partículas en tiempo real, durante el proceso de producción.

45

Ejemplo 4 - Partículas que comprenden L-Dopa, DPPC y cloruro sódico

Partículas con una formulación que contiene L-Dopa, DPPC y cloruro sódico se prepararon del siguiente modo: la solución acuosa se formó añadiendo 1,125 g de L-Dopa y 25 mg de cloruro sódico hasta 300 ml de agua USP. La solución orgánica comprendía 100 mg de DPPC en 700 ml de etanol. La solución acuosa y la solución orgánica se combinaron en un mezclador estático. Se usó un volumen total de la combinación de 1 litro con una concentración total del soluto de 1,25 g/l en una proporción de 30/30 de etanol/agua. La solución combinada fluyó desde el mezclador estático hacia el interior de un atomizador de 2 fluidos y las gotitas atomizadas resultantes se liofilizaron en las condiciones de proceso siguientes:

55

Temperatura de entrada ~ 108 °C

Temperatura de salida desde el tambor de secado ~ 49 a 53 °C

60

Gas nitrógeno de secado = 95 kg/h

Velocidad de atomización = 18 g/min

65

Atomizador de boquilla de mezclado interno de 2 fluidos

Velocidad de la alimentación líquida = 70 ml/min

Temperatura de alimentación líquido ~ 50 °C

5 Presión en la cámara de secado = 2,0 en agua

Las partículas resultantes tenían un FPF (5,6) del 70 % y una FPF (3,4) del 40 %, ambas medidas usando un ACI de dos etapas. El diámetro geométrico medio en volumen fue de 14 µm a 100.000 pascales (1,0 bares).

10 La solución de combinación que fluye hacia fuera del mezclador estático se alimentó en un atomizador rotatorio. El contacto entre las gotitas atomizadas desde el atomizador y el nitrógeno calentado hizo que el líquido se evaporara de las gotitas, lo que dio como resultado partículas porosas secas. La corriente de gas-sólido resultante se introdujo en el filtro de la bolsa que retenía las partículas secas resultantes y permitió que la corriente de gas caliente que contiene el gas de secado (nitrógeno) evaporara el agua y el etanol pasando. Las partículas secas se recogieron en un vaso de recolección de producto.

15 Con el fin de obtener partículas secas de características físicas y químicas concretas, se pueden llevar a cabo pruebas de caracterización *in vitro* en las partículas secas terminadas y los parámetros de proceso se ajustaron en consecuencia, como se ha descrito anteriormente. Las partículas que contienen 90 % en peso de L-Dopa, 8 % en peso de DPPC y 2 % en peso de cloruro sódico producidas usando este método tenían un VMGD de 14 µm medidos mediante Rodos a 100.000 pascales (1 bar) y un VMGD de 11 µm a 200.000 pascales (2 bares), una FPF (5,6) de 70 %. De este modo, el diámetro aerodinámico deseado, el diámetro geométrico y la densidad de partícula se pudieron obtener para estas partículas en tiempo real, durante el proceso de producción.

REIVINDICACIONES

1. Un método de producir partículas liofilizadas que comprenden el 75 % en peso o más de levodopa, en el que el método comprende:
- 5 a) formar una solución acuosa que incluye L-Dopa y cloruro sódico;
- b) formar una solución orgánica que incluye dipalmitoil fosfatidilcolina;
- 10 c) mezclar estáticamente la solución acuosa y una solución orgánica para formar una mezcla de alimentación líquida;
- d) liofilizar la mezcla de alimentación líquida; y, opcionalmente
- e) recoger las partículas liofilizadas formadas.
- 15 2. El método de la reivindicación 1, en el que la solución orgánica incluye etanol.
3. Una masa de partículas biocompatibles que consisten esencialmente en L-Dopa, dipalmitoilfosfatidilcolina y NaCl, en la que la L-Dopa es el 90 % o más en peso de la masa.
- 20 4. El uso de partículas que comprenden cloruro sódico y el 75 % en peso o más de levodopa en la preparación de un medicamento para administración en el tracto respiratorio de un paciente en el que las partículas se liberan en el sistema pulmonar para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 25 5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que las partículas comprenden además un fosfolípido.
6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el fosfolípido es dipalmitoilfosfatidilcolina.
7. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6 en el que las partículas incluyen el 90 por ciento en peso o más de levodopa.
- 30 8. El uso de la reivindicación 7 en el que las partículas consisten en una proporción de 90:8,2 de levodopa/palmitoilfosfatidilcolina:cloruro sódico.
- 35 9. El uso de la reivindicación 4, en el que la administración de las partículas comprende la administración conjunta de las partículas con levodopa oral, carbidopa oral o tanto levodopa oral como carbidopa oral para terapia crónica.