

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 816**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2003 E 12170237 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 2494962**

54 Título: **Administración pulmonar de levodopa**

30 Prioridad:

20.03.2002 US 366471 P

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

25.08.2014

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:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 487 816 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 las neuronas dopaminérgicas en los ganglios basales y neurológicamente por temblores debilitantes, lentitud de movimientos y problemas de equilibrio. Se estima que más de un millón de personas sufren de la enfermedad de Parkinson. Casi todos los pacientes reciben el precursor de la dopamina levodopa o L-dopa, a menudo conjuntamente 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. Sin embargo, tiende a ser menos eficaz después de un período que puede variar desde varios meses a varios años en el curso de la enfermedad.

15 Se cree que los efectos variables de la L-dopa en los pacientes con enfermedad de Parkinson se relacionan, al menos en parte, con la vida media plasmática de la L-dopa que tiende a ser muy breve, en el rango de 1 a 3 horas, incluso cuando se coadministra con carbidopa. En las primeras etapas de la enfermedad, este factor es mitigado por la capacidad de almacenamiento de dopamina de las neuronas estriatales destinatarias. La L-dopa es captada y almacenada por las neuronas y se libera con el paso del tiempo. Sin embargo, conforme avanza la enfermedad, las neuronas dopaminérgicas degeneran, dando como resultado una menor capacidad de almacenamiento de la dopamina. En consecuencia, los efectos positivos de la L-dopa se relacionan cada vez más con las fluctuaciones de los niveles plasmáticos de ésta. Además, los pacientes tienden a desarrollar problemas que implican vaciado gástrico y deficiente absorción intestinal de la L-dopa. Los pacientes presentan cambios cada vez más marcados en los síntomas de la enfermedad de Parkinson, que van desde un retorno a los síntomas clásicos de la enfermedad de Parkinson, cuando caen los niveles plasmáticos, hasta las denominadas discinesias, cuando los niveles plasmáticos se elevan temporalmente demasiado luego de la administración de L-dopa.

Conforme avanza la enfermedad, el tratamiento convencional con L-Dopa implica un programa de mayor frecuencia de dosificación pero de menores dosis. Muchos pacientes, por ejemplo, reciben L-Dopa cada dos o tres horas. Se encuentra, sin embargo, que incluso dosis frecuentes de L-Dopa son insuficientes para controlar los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Además, es molesto para el paciente y a menudo causan incumplimiento.

También se encuentra que incluso con seis a diez dosis al día de L-Dopa, los niveles plasmáticos de L-Dopa aún pueden caer hasta valores peligrosamente bajos, y el paciente puede experimentar los síntomas de la enfermedad de Parkinson grave. Cuando esto sucede, se administra L-Dopa adicional como terapia de intervención para aumentar rápidamente la actividad de dopamina cerebral. Sin embargo, el tratamiento administrado por vía oral se asocia a un período de inicio de unos 30 a 45 minutos durante los cuales el paciente sufre innecesariamente. Además, los efectos combinados de la terapia de intervención con la dosis regularmente programada, pueden derivar en sobredosificación que puede requerir hospitalización. Por ejemplo, la administración por vía subcutánea de un agonista del receptor de dopamina (apomorfina), que a menudo requiere que un antagonista dopaminérgico actúe periféricamente, por ejemplo, domperidona, para controlar las náuseas inducidas por dopamina, es inconveniente e invasiva.

WO 01/95874 da a conocer partículas inhalables secadas por aspersion compuestas por 20-40% de L-Dopa, opcionalmente también carbidopa y DDPC así como citrato de sodio y cloruro de calcio para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Por consiguiente, existe la necesidad de métodos para tratar a los pacientes con enfermedad de Parkinson que sean al menos tan eficaces como los tratamientos convencionales pero que minimicen o eliminen los problemas mencionados antes.

Resumen de la invención

La invención se refiere a partículas y métodos para la administración de un fármaco adecuado para tratar la enfermedad de Parkinson, por ejemplo, levodopa, en el sistema pulmonar.

En un aspecto, la invención se refiere a una masa de partículas biocompatibles que consiste esencialmente en L-Dopa, dipalmitoilfosfatidilcolina y NaCl, donde la L-Dopa constituye el 75% en peso o más de la masa, en la cual las partículas tienen una densidad de compactación menor de 0.4 g/cm³, un diámetro geométrico medio en volumen mayor de 5 micrómetros y un diámetro aerodinámico de 1 micrómetro a 5 micrómetros.

La invención también se refiere al uso de partículas compuestas por cloruro de sodio y 75% en peso o más de levodopa en la preparación de un medicamento para la administración al aparato respiratorio de un paciente donde las partículas se administran al sistema pulmonar para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y donde las

partículas tienen una densidad de compactación menor de 0.4 g/cm^3 , un diámetro geométrico medio en volumen mayor de 5 micrómetros y un diámetro aerodinámico de 1 micrómetro a 5 micrómetros. Las partículas se administran al sistema pulmonar del paciente, preferentemente a la región de los alvéolos en la zona profunda del pulmón.

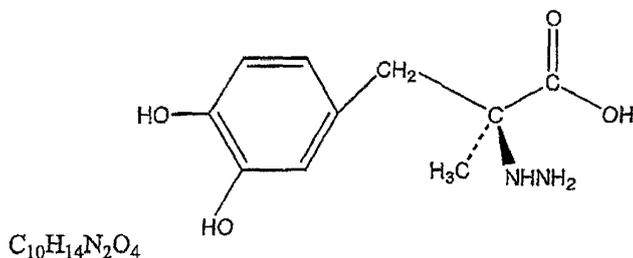
5 La invención tiene numerosas ventajas. Las partículas de la invención son útiles para tratar todas las etapas de la enfermedad de Parkinson, por ejemplo, para el manejo continuo de la enfermedad, así como para proporcionar tratamiento de rescate. Las partículas tienen un alto contenido de L-Dopa y, por lo tanto, se incrementa la cantidad de fármaco que puede estar contenida y puede ser administrada desde una cápsula de un determinado inhalador, reduciendo así el número de inhalaciones necesarias para administrar una dosis clínicamente eficaz. Los métodos
10 resultan en la formación de partículas secas, no pegajosas, en altos rendimientos, minimizando las pérdidas de material y los costos de fabricación. Las partículas tienen propiedades aerodinámicas y de dispersión que las tornan útiles para la administración pulmonar, en particular para la administración a la zona profunda del pulmón.

15 Descripción detallada de la invención

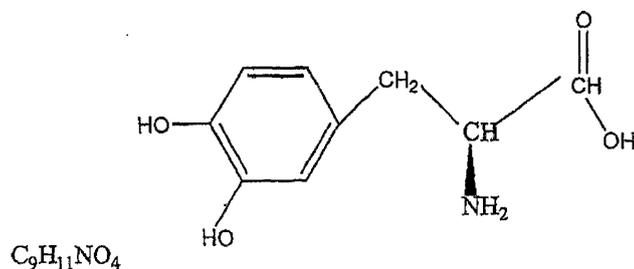
Las características y otros detalles de la invención, como los pasos de la invención o como la combinación de partes de la invención, se describirán en adelante más particularmente y se señalarán en las reivindicaciones. Se entenderá que las realizaciones particulares de la invención se muestran a modo ilustrativo y no como limitaciones de la invención. La característica principal de esta invención se puede emplear en diversas realizaciones sin apartarse del alcance de la invención.

20 La invención se refiere a métodos para tratar la enfermedad de Parkinson. Los métodos y las partículas dados a conocer en este documento se pueden utilizar en el tratamiento (no de rescate) continuo de la enfermedad de Parkinson o durante las etapas tardías de la enfermedad, cuando los métodos aquí descritos se adaptan particularmente bien para proporcionar tratamiento de rescate. Según se usa en este documento, "tratamiento de rescate" significa la administración rápida, en función de la necesidad, de un fármaco a un paciente para ayudar a reducir o controlar los síntomas de la enfermedad.

25 El compuesto utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson es levodopa (L-Dopa).
30 A continuación se muestra la estructura de la carbidopa:



35 A continuación se muestra la estructura de la levodopa:



40 Otros fármacos administrados generalmente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson son por ejemplo, etosuximida, agonistas dopaminérgicos como, pero no exclusivamente, carbidopa, apomorfina, sopinirol, pramipexol, pergolina, bronaocriptina y ropinirol. También se pueden emplear combinaciones de fármacos.

En una realización de la invención las partículas contienen L-Dopa y otro precursor de la dopamina o agonista

dopaminérgico como se describió antes. Se prefieren particularmente las partículas que contienen más de aproximadamente 90% en peso, por ejemplo, al menos 93% en peso de L-Dopa. En una realización, las partículas contienen al menos 95% en peso de L-Dopa. En otras realizaciones, la presencia de un azúcar no reductor o la presencia de una sal, como se describirá en este documento, facilita la inclusión de un menor porcentaje en peso de L-Dopa manteniendo sus características favorables. El porcentaje en peso de L-Dopa es de 75% o más.

Las partículas de la invención también contienen otros componentes, generalmente en una cantidad que es menor de 10% en peso.

Las partículas de la invención contienen, además de L-Dopa, fosfatidilcolinas, dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC). La cantidad de DDPC presente en las partículas de la invención generalmente es menor de 10% en peso.

Se describen fosfolípidos o combinaciones de éstos y métodos para preparar partículas que tengan las propiedades de liberación deseadas en la solicitud de Estados Unidos N° 09/792,869 titulada "Modulation of Release from Dry Powder Formulations", presentada el 23 de febrero de 2001 con el número de expediente del agonista dopaminérgico 2685.1012-004, que es una continuación en parte de la solicitud de Estados Unidos N° 09/644,736 titulada "Modulation of Release from Dry Powder Formulations", presentada el 23 de agosto de 2000 con el número de expediente 2685.1012-001, las cuales reivindican el beneficio de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos N° 60/150,742 titulada "Modulation of Release From Dry Powder Formulations by Controlling Matrix Transition" presentada el 25 agosto de 1999.

Las partículas contienen, además de fosfolípidos una pequeña cantidad de cloruro de sodio (NaCl). Generalmente la cantidad de sal presente en las partículas es menor de 10% en peso, por ejemplo, menor de 5% en peso.

Las partículas que contienen, en peso, más de 90% de un fármaco, por ejemplo, L-Dopa, pueden tener áreas locales de cargas en la superficie de las partículas. Esta carga electrostática en la superficie de las partículas hace que las partículas se comporten de maneras indeseables. Por ejemplo, la presencia de la carga electrostática hará que las partículas se adhieran a las paredes de la cámara de secado por aspersion, o a la tubería que conduce desde el secador por aspersion, o que se adhieran en el filtro de bolsa, reduciendo así significativamente el rendimiento porcentual obtenido. Además, la carga electrostática puede tender a causar que las partículas se aglomeren cuando se colocan en un sistema basado en una cápsula. Dispersar estos aglomerados puede ser difícil y eso se puede poner de manifiesto por dosis emitidas pobres, fracciones de partículas finas pobres, o ambas. Por otra parte, el empacado de las partículas también puede ser afectado por la presencia de una carga electrostática. Las partículas con cargas semejantes, próximas entre sí, se repelerán, dejando espacios vacíos en el lecho de polvo. Esto resulta en una determinada masa de partículas con una carga electrostática que ocupa más espacio que una masa dada del mismo polvo sin carga electrostática. En consecuencia, esto limita la dosis superior que se puede administrar en un único receptáculo.

Sin querer quedar restringidos a una interpretación particular de la invención, se cree que una sal, 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 en su superficie, reducirá la cantidad de estática presente en el polvo final proporcionando una fuente de contraiones móviles que se asociaría con las regiones cargadas de la superficie. De esa manera se mejora el rendimiento del polvo producido al disminuir la aglomeración del polvo, mejorando la fracción de partículas finas (FPF) y la dosis emitida de las partículas y permitiendo empacar una mayor masa de partículas en un único receptáculo. Como se observa en la tabla 1, las partículas que contienen L-Dopa y trehalosa o DPPC, con el agregado de cloruro de sodio, muestran un mayor rendimiento de aproximadamente 50 a 60 veces.

Tabla 1

Formulación	Relación	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%

La tabla 2 describe los efectos del cloruro de sodio sobre la fracción de partículas finas y la dosis de partículas emitidas que contienen L-Dopa y trehalosa o DPPC.

Tabla 2

Formulación	Relación	FPF<5.6	FPF<3.4
-------------	----------	---------	---------

Formulación	Relación	FPF<5.6	FPF<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

Se cree que el efecto de la sal descrito antes también beneficia a las composiciones que incluyen agentes bioactivos distintos de L-Dopa. Los ejemplos de dichos principios activos incluyen, pero no exclusivamente, carbidopa, epinefrina, otras catecolaminas, albuterol, salmeterol, ropinirol y piroxicam. Además, las composiciones que contienen 90% o menos de un principio bioactivo, por ejemplo L-Dopa, también se pueden beneficiar del agregado de una sal como se describió antes.

También se da a conocer un tensioactivo. Según se usa en este documento, el término “tensioactivo” se refiere a cualquier agente que sea absorbido preferencialmente en una interfase entre dos fases inmiscibles, como la interfase entre agua y una solución de un polímero orgánico, una interfase agua/aire o una interfase solvente orgánico/aire. Los tensioactivos poseen generalmente una porción hidrófila y una porción lipófila, de modo que, al ser absorbidos en las micropartículas, tienden a presentar grupos al medio externo que no atraen partículas recubiertas de manera similar, reduciendo así la aglomeración de partículas. Los tensioactivos también pueden promover la absorción de un agente terapéutico o de diagnóstico y aumentar la biodisponibilidad del agente.

Los tensioactivos que se pueden emplear en la fabricación de partículas incluyen, entre otros, Tween-20; Tween-80; hexadecanol; alcoholes grasos como polietilenglicol (PEG); polioxietileno-9-lauril éter; un ácido graso tensioactivo como ácido palmítico o ácido oleico; glicocolato; surfactina; un poloxámero; un éster de ácido graso de sorbitán como trioleato de sorbitán (Span 85); y tiloxapol.

Otros materiales que promueven una cinética de liberación rápida del medicamento son, por ejemplo, los polímeros biocompatibles y preferentemente biodegradables. Se describen partículas que contienen dichos materiales poliméricos en la patente de Estados Unidos N° 5,874,064, expedida el 23 de febrero de 1999 a Edwards et al.

Las partículas de la invención son adecuadas para administrar L-Dopa al sistema pulmonar. Las partículas administradas al aparato respiratorio viajan a través de las vías respiratorias superiores (orofaringe y laringe), las vías respiratorias inferiores que incluyen la tráquea seguida de bifurcaciones en los bronquios y bronquiólos y a través de los bronquiólos terminales que a su vez se dividen en bronquiólos respiratorios que conducen a la última zona respiratoria, los alvéolos o la zona profunda del pulmón. Las partículas se pueden diseñar de modo que la mayoría de la masa de las partículas se deposite en la zona profunda del pulmón o alvéolos.

Las partículas de la invención se pueden administrar como parte de una formulación farmacéutica o en combinación con otros tratamientos ya sean orales, pulmonares, por inyección u otro modo de administración. Como se describe en este documento, las formulaciones pulmonares particularmente útiles son partículas secadas por aspersion que tienen características físicas que favorecen el depósito dirigido en el pulmón y se formulan para optimizar la liberación y los perfiles de biodisponibilidad.

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

Las partículas de la invención son útiles para administrar L-Dopa al sistema pulmonar, en particular a 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 y por otras propiedades, como se describe más detalladamente a continuación.

El análisis gravimétrico, usando impactadores de cascada, es un método para medir la distribución del tamaño de las partículas transportadas 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 basándose en el tamaño aerodinámico. Los límites de tamaño de cada etapa dependen de la velocidad de flujo a la cual se opera el ACI. Preferentemente el ACI se calibra a 60 L/min. En una realización, se utiliza un ACI colapsado de dos etapas para la optimización de las partículas. El ACI colapsado de dos etapas consta de las etapas 0.2 y F del ACI de ocho etapas y permite la recolección de dos fracciones distintas del polvo. En cada etapa una corriente de aerosol pasa a través de las boquillas e impacta sobre la superficie. Las partículas de la corriente de aerosol con una inercia suficientemente grande impactarán sobre la placa. Las partículas de menor tamaño que no tengan inercia suficiente para impactar

sobre la placa permanecerán en la corriente de aerosol y serán llevadas a la etapa siguiente.

El ACI se calibra de modo que la fracción de polvo que se recoge en una primera etapa se denomina fracción de partículas finas FPF (5.6). Esta FPF corresponde al % de partículas que tienen un diámetro aerodinámico menor de 5.6 μm . La fracción de 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 con un diámetro aerodinámico menor de 3.4 μm .

Se ha demostrado que la fracción FPF (5.6) se correlaciona con la fracción de polvo que se deposita en los pulmones del paciente, mientras que FPF (3.4) se correlaciona con la fracción de 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 menor de aproximadamente 5.6 μm . Por ejemplo, pero no exclusivamente, la FPF de al menos el 60%, o 70% u 80% o 90% de las partículas es menor de aproximadamente 5.6 μm .

Otro método para medir la distribución del tamaño de las partículas transportadas por el aire es el impactador en líquido multietapas (MSLI). El impactador en líquido multietapas (MSLI) opera según los mismos principios que el impactador de cascada de Anderson (ACI), pero en lugar de ocho etapas en el MSLI hay cinco. Además, en lugar de que cada etapa consista en una placa sólida, cada etapa del MSLI consiste en una frita de vidrio humedecida con metanol. La etapa humedecida se usa para evitar el rebote y el reingreso que se pueden producir utilizando el ACI. El MSLI se utiliza para proporcionar una indicación de la dependencia entre la velocidad de flujo y el polvo. Esto se logra haciendo funcionar el MSLI a 30, 60 y 90 L/min y midiendo la fracción de polvo recogida en la etapa 1 y el filtro de recolección. Si las fracciones en cada etapa permanecen relativamente constantes a las diferentes velocidades de flujo entonces se considera que el polvo se acerca a la independencia de la velocidad de flujo.

Las partículas de la invención tienen una densidad de compactación menor de aproximadamente 0.4 g/cm³. Las partículas que tienen una densidad de compactación menor de aproximadamente 0.4 g/cm³ se denominan en este documento "partículas aerodinámicamente ligeras". Por ejemplo, las partículas tienen una densidad de compactación menor de aproximadamente 0.3 g/cm³, o una densidad de compactación menor de aproximadamente 0.2 g/cm³, o una densidad de compactación menor de aproximadamente 0.1 g/cm³. La densidad de compactación se puede medir utilizando instrumentos conocidos por los expertos en el área como el medidor de densidad de compactación controlado por microprocesador de plataforma dual (Vankel, NC) o un instrumento de GeaPyc™ (Micrometrics Instrument Corp., Norcross, GA 30093). La densidad de compactación es una medida estándar de la densidad de masa de la envoltura. La densidad de compactación también se puede determinar con el método de la densidad aparente y la densidad de compactación de la USP, Convención de la farmacopea de Estados Unidos, Rockville, MD, suplemento 10, 4950-4951, 1999. Las características que pueden contribuir a una baja densidad de compactación incluyen una textura superficial irregular y una estructura porosa.

La densidad de masa de la envoltura de una partícula isotrópica se define como la masa de la partícula dividida entre el volumen mínimo de la envoltura esférica dentro de la cual puede estar encerrada. En una realización de la invención, las partículas tienen una densidad de masa de la envoltura menor de aproximadamente 0.4 g/cm³.

Las partículas de la invención tienen un diámetro geométrico medio en volumen (VMGD) mayor de 5 μm o entre aproximadamente 10 μm y 30 μm . Por ejemplo, las partículas tienen un VMGD que varía desde aproximadamente 5 μm a 15 μm o de aproximadamente 9 μm a aproximadamente 30 μm . Las partículas tienen un diámetro medio, un diámetro medio en masa (MMD), un diámetro medio en masa de la envoltura (MMED) o un diámetro geométrico medio en masa (MMGD) de al menos 1 μm , por ejemplo, de 5 μm o próximo o superior a 10 μm . Por ejemplo, las partículas tienen un MMGD superior a aproximadamente 1 μm y que varía hasta aproximadamente 30 μm , o cualquier subintervalo comprendido entre aproximadamente 1 μm y 30 μm , por ejemplo, pero no exclusivamente, entre aproximadamente 5 μm y 30 μm o entre aproximadamente 10 μm y aproximadamente 30 μm .

El diámetro de las partículas secadas por aspersión, por ejemplo, el VMGD, se puede medir utilizando un instrumento de difracción láser (por ejemplo Helos, fabricado por Sympatec, Princeton, NJ). Otros instrumentos para medir el diámetro de la partícula son bien conocidos en el área. El diámetro de las partículas en una muestra variará dependiendo de factores como la composición de las partículas y los métodos de síntesis. La distribución del tamaño de las partículas en una muestra se puede elegir de modo de permitir el depósito óptimo en los sitios destinatarios dentro del aparato respiratorio.

Las partículas aerodinámicamente ligeras tienen un "diámetro aerodinámico medio en masa" (MMAD), también denominado en este documento "diámetro aerodinámico", entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 5 μm o cualquier subintervalo comprendido entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 5 μm . Por ejemplo, pero no exclusivamente, el MMAD es entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 3 μm o el MMAD es entre aproximadamente 3 μm y aproximadamente 5 μm .

El diámetro aerodinámico se puede determinar experimentalmente, empleando un método de sedimentación gravitacional, por el cual el tiempo para que un conjunto de partículas sedimente a una cierta distancia se utiliza para inferir directamente el diámetro aerodinámico de las partículas. Un método indirecto para medir el diámetro aerodinámico medio en masa (MMAD) es el impactador en líquido multietapas (MSLI).

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

$$d_{aer} = d_g \sqrt{\rho} t_{sp}$$

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

Las partículas que tienen una densidad de compactación menor de aproximadamente 0.4 g/cm³, diámetros medios de al menos aproximadamente 1 μ m, por ejemplo, de al menos aproximadamente 5 μ m y un diámetro aerodinámico entre aproximadamente 1 μ m y aproximadamente 5 μ m, preferentemente entre aproximadamente 1 μ m y aproximadamente 3 μ m, son más capaces de escapar del depósito por inercia y gravitacional en la región orofaríngea y se dirigen a las vías respiratorias, particularmente a la zona profunda del pulmón. El uso de partículas más grandes y más porosas es ventajoso porque son capaces de aerosolizarse más eficazmente que las partículas en aerosol más pequeñas y más densas como las que se utilizan actualmente en las terapias de inhalación.

En comparación con las partículas más pequeñas, relativamente más densas, las partículas aerodinámicamente ligeras, más grandes, preferentemente con un diámetro medio de al menos aproximadamente 5 μ m, también pueden evitar con más éxito el envolvimiento fagocítico por los macrófagos alveolares y la depuración de los pulmones, debido a la exclusión por tamaño de las partículas del espacio citosólico de los fagocitos. La fagocitosis de partículas por los macrófagos alveolares disminuye abruptamente a medida que el diámetro de las partículas aumenta por encima de aproximadamente 3 μ m. Kawaguchi, H., et al., *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, como esferas con superficies rugosas, el volumen de la envoltura de la partícula es aproximadamente equivalente al volumen del espacio citosólico necesario dentro de un macrófago para la fagocitosis completa de la partícula.

Las partículas se pueden fabricar con los materiales, la rugosidad superficial, el diámetro y la densidad de compactación adecuados para la administración localizada a determinadas regiones del aparato respiratorio como la zona profunda del pulmón o las vías respiratorias superiores o centrales. Por ejemplo, se pueden utilizar una densidad mayor o partículas más grandes para la administración a las vías respiratorias superiores, o se puede administrar una mezcla de partículas de tamaños variables en una muestra, provistas con el mismo o diferente agente terapéutico, para llegar a diversas regiones del pulmón en una administración. Se prefieren las partículas con un diámetro aerodinámico que varíe desde aproximadamente 3 a aproximadamente 5 μ m para la administración a las vías respiratorias superiores y centrales. Se prefieren las partículas con un diámetro aerodinámico que varíe desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 3 μ m para la administración a la zona profunda del pulmón.

La impactación por inercia y la sedimentación gravitacional de los aerosoles son mecanismos de depósito predominantes en las vías respiratorias y los acinos de los pulmones durante la respiración normal. Edwards, D.A., *J. Aerosol Sci.*, 26: 293-317 (1995). La importancia de ambos mecanismos de depósito aumenta proporcionalmente a la masa de los aerosoles y no al volumen de la partícula (o la envoltura). Puesto que el sitio de depósito del aerosol en los pulmones es determinado por la masa del aerosol (al menos para las partículas de diámetro aerodinámico medio mayor de aproximadamente 1 μ m), disminuir la densidad de compactación mediante el aumento de las irregularidades superficiales de la partícula y la porosidad de la partícula permite la administración de mayores volúmenes de envolturas de las partículas en los pulmones, siendo iguales todos los otros parámetros físicos.

Las partículas con baja densidad de compactación tienen un diámetro aerodinámico pequeño en comparación con el diámetro real de la esfera envolvente. El diámetro aerodinámico, d_{aer} , se refiere al diámetro de la esfera envolvente, d (Gonda, I., "Physico-chemical principles in aerosol delivery," en *Topics in Pharmaceutical Sciences 1991* (eds. D.J.A. Crommelin and K.K. Midha), pp. 95-117, Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1992)), por la fórmula:

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

donde las unidades de masa de la envoltura ρ son g/cm³. El depósito máximo de las partículas de aerosol monodispersas en la región alveolar del pulmón humano (~60%) se produce para un diámetro aerodinámico de aproximadamente $d_{aer} = 3 \mu$ m. Heyder, J. et al., *J. Aerosol Sci.*, 17: 811-825 (1986). Debido a la pequeña densidad

de masa de su envoltura, el diámetro real d de las partículas aerodinámicamente ligeras que componen un polvo inhalado monodisperso que exhibirá un depósito máximo en la zona profunda del pulmón es:

$$d = \sqrt[3]{\rho} \mu\text{m} \text{ (donde } \rho < 1 \text{ g/cm}^3\text{);}$$

5 donde d es siempre superior a 3 μm . Por ejemplo, las partículas aerodinámicamente ligeras que presentan una densidad de masa de la envoltura, $\rho = 0.1 \text{ g/cm}^3$, exhibirán un depósito máximo para las partículas que tienen diámetros de envoltura tan grandes como 9.5 μm . El mayor tamaño de partícula disminuye las fuerzas de adhesión entre partículas. Visser, J., Powder Technology, 58: 1-10. Por lo tanto, un tamaño de partícula grande aumenta la eficacia de aerosolización en la zona profunda del pulmón para las partículas con densidad de masa de la envoltura baja, además de contribuir a menores pérdidas fagocíticas.

15 Se puede calcular el diámetro aerodinámico para proporcionar el depósito máximo dentro de los pulmones. Previamente, esto se logró mediante el uso de partículas muy pequeñas de menos de aproximadamente cinco micrómetros de diámetro, preferentemente entre aproximadamente uno y aproximadamente tres micrones, que luego son sometidas a fagocitosis. La selección de partículas que tienen un diámetro más grande, pero que son suficientemente ligeras (de ahí la caracterización como "aerodinámicamente ligeras"), resulta en una administración equivalente a los pulmones, pero las partículas de tamaño más grande no son fagocitadas. Se puede obtener una mejor administración utilizando partículas con una superficie rugosa o despereja con respecto a aquellas con una superficie lisa.

La densidad de masa y la relación entre densidad de masa, diámetro medio y diámetro aerodinámico se tratan en la patente de Estados Unidos N° 6,254,854, expedida el 3 de julio de 2001, a Edwards, et al.

25 También se da a conocer la producción de partículas que tienen composiciones y propiedades aerodinámicas como las descritas antes. El método incluye secado por aspersión. Las técnicas de secado por aspersión son descritas en general, por ejemplo, por K. Masters en "Spray Drying Handbook", John Wiley & Sons, Nueva York, 1984.

30 También se da a conocer un método para preparar una composición en polvo seco. En este método, se preparan el primer y segundo componentes, uno de los cuales contiene un principio activo. Por ejemplo, el primer componente contiene un principio activo disuelto en un solvente acuoso, y el segundo componente contiene un excipiente disuelto en un solvente orgánico. El primer y segundo componentes se combinan directamente o a través de una mezcladora estática para formar una combinación. El primer y segundo componentes son tales que combinarlos causa la degradación de uno de los componentes.

35 Por ejemplo, el principio activo es incompatible con el otro componente. En dicho método, el principio activo incompatible se agrega último. La combinación se atomiza para producir gotas que se secan para formar partículas secas. En un aspecto de este método, el paso de atomización se realiza inmediatamente después de que los componentes se combinan en una mezcladora estática.

40 Los solventes orgánicos adecuados que pueden estar presentes en la mezcla que está siendo secada por aspersión, incluyen, pero no exclusivamente, alcoholes como etanol, propanol, isopropanol, butanol y otros. Otros solventes orgánicos pueden ser, por ejemplo, perfluorocarbonos, diclorometano, cloroformo, éter, acetato de etilo, metil tert-butil éter y otros. Los solventes acuosos que pueden estar presentes en la mezcla de alimentación incluyen agua y tampones. Ambos solventes, orgánico y acuoso, pueden estar presentes en la mezcla para secar por aspersión que se introduce en el secador por aspersión. En una realización, se prefiere un solvente etanol/agua con una relación etanol:agua que varíe entre aproximadamente 20:80 y aproximadamente 80:20. La mezcla puede tener un pH ácido o alcalino. Opcionalmente, puede estar incluido un tampón. Preferentemente, el pH puede variar entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10, por ejemplo, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8.

50 Se proporciona un método para preparar una composición en polvo seco. En dicho método, se prepara una primera fase que contiene L-Dopa y trehalosa y opcionalmente sales. Se prepara una segunda fase que contiene etanol. La primera y segunda fases se combinan en una mezcladora estática para formar una combinación. La combinación se atomiza para producir gotas que se secan para formar partículas secas. De modo alternativo, sólo la primera fase se prepara y atomiza para producir gotas que se secan para formar partículas secas.

55 Se proporciona un método para preparar una composición en polvo seco. En dicho método, se prepara una primera fase que contiene L-Dopa y opcionalmente sales. Se prepara una segunda fase que contiene DPPC en etanol. La primera y la segunda fases se combinan en una mezcladora estática para formar una combinación. La combinación se atomiza para producir gotas que se secan para formar partículas secas.

60 Se proporciona un equipo para preparar una composición en polvo seco. El equipo incluye una mezcladora estática (por ej., una mezcladora estática como la que se describe más detalladamente en la patente de Estados Unidos N° 4,511,258, u otras mezcladoras adecuadas como, por ejemplo, el modelo 1/4-21, fabricado por Koflo Corporation)

que tiene un extremo de entrada y un extremo de salida. La mezcladora estática permite combinar un componente acuoso con un componente orgánico para formar una combinación. Se proporcionan medios para transportar el componente acuoso y el componente orgánico al extremo de entrada de la mezcladora estática. Un atomizador está en comunicación fluida con el extremo de salida de la mezcladora estática para atomizar la combinación en forma de gotas. Las gotas se secan en una secadora para formar partículas secas. El atomizador puede ser un atomizador rotatorio. Dicho atomizador rotatorio puede ser un atomizador sin paletas o contener varias paletas. Alternativamente, el atomizador puede ser una boquilla de mezcla de dos líquidos. Dicha boquilla de mezcla de dos líquidos puede ser una boquilla de mezcla interna o una boquilla de mezcla externa. Los medios para transportar los componentes acuoso y orgánico pueden ser dos bombas diferentes o una sola bomba. Los componentes acuoso y orgánico se transportan a la mezcladora estática sustancialmente a la misma velocidad. El equipo también puede incluir un medidor del tamaño de las partículas que determine el diámetro geométrico de las partículas secas, y un medidor del tamaño de las partículas aerodinámicas que determine el diámetro aerodinámico de las partículas secas.

El solvente acuoso y el solvente orgánico que forman la solución de L-Dopa se combinan directamente o con una mezcladora estática. Luego la solución de L-Dopa se transfiere al atomizador rotatorio (también conocido como secadora por aspersión) a una velocidad de flujo de aproximadamente 5 a 28 g/min (masa) y aproximadamente 6 a 80 ml/min (volumétrico). Por ejemplo, la solución de L-Dopa se transfiere a la secadora por aspersión a una velocidad de flujo de 30 g/min y 31 ml/min. La boquilla de dos líquidos dispersa la solución de líquido en un aerosol de gotas finas que entra en contacto con un aire de secado calentado o un gas de secado calentado (por ejemplo nitrógeno) en las condiciones siguientes:

La presión en la boquilla es entre aproximadamente 10 psi y 100 psi; el aire o gas calentado tiene la velocidad de alimentación de aproximadamente 80 a 110 kg/h y una velocidad de flujo de atomización de aproximadamente 13 a 67 g/min (máscica) y una alimentación de líquido de 10 a 70 ml/min (volumétrica); una relación entre gas y líquido de aproximadamente 1:3 a 6:1; una temperatura de entrada entre aproximadamente 90 °C y 150 °C; una temperatura de salida entre aproximadamente 40 °C y 71 °C; una temperatura de salida del filtro de bolsa entre aproximadamente 42 °C y 55 °C. Por ejemplo, pero no exclusivamente, la presión dentro de la boquilla se ajusta a 75 psi; el gas calentado tiene una velocidad de alimentación de 95 kg/h; y una velocidad de flujo del gas atomizador de 22.5 g/min y una velocidad de alimentación de líquido de 70 ml/min; la relación entre gas y líquido es 1:3; la temperatura de entrada es de 121 °C; la temperatura de salida es de 48 °C; la temperatura del filtro de bolsa es de 43 °C.

El contacto entre el nitrógeno calentado y las gotas de líquido hace que el líquido se evapore y se produzcan partículas porosas. La corriente gas-sólido resultante se introduce al 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 secado por aspersión se manipulan para obtener partículas con características físicas y químicas deseables. Otras técnicas de secado por aspersión son bien conocidas por los expertos en el área. Un ejemplo de una secadora por aspersión adecuada que usa atomización rotatoria incluyen la secadora por aspersión Mobile Niro, fabricada por Niro, Dinamarca. El gas caliente puede ser, por ejemplo, aire, nitrógeno, dióxido de carbono o argón.

Las partículas de la invención se obtienen mediante secado por aspersión 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.

Las partículas se pueden fabricar con una textura superficial rugosa para reducir la aglomeración de las partículas y mejorar la fluidez del polvo. Las partículas secadas por aspersión tienen mejores propiedades de aerosolización. La partícula secada por aspersión se puede fabricar con características que potencien la aerosolización a través de dispositivos inhaladores de polvo seco, y conduzcan a un menor depósito en la boca, la garganta y el dispositivo inhalador.

Se describen métodos y equipos adecuados para formar partículas en la solicitud de patente de Estados Unidos titulada "Method and Apparatus for Producing Dry Particles", presentada concurrentemente con ésta con el N° de expediente 00166.0115-US01, que es una continuación en parte de la solicitud de patente de Estados Unidos N° de serie 10/101,563 titulada "Method and Apparatus for Producing Dry Particles", presentada el 20 de marzo de 2002, con el N° de expediente 00166.0115-US00. Se describen métodos y equipos adecuados para formar las partículas de la presente invención en la solicitud de patente PCT titulada "Method and Apparatus for Producing Dry Particles", presentada concurrentemente con ésta con el N° de expediente 00166.0115-WO01.

La administración de partículas al sistema respiratorio puede ser por medios como los conocidos en el área. Por ejemplo, las partículas se administran desde un dispositivo de inhalación como un inhalador de polvo seco (IPS). También se pueden emplear inhaladores de dosis fija (IDF), nebulizadores o técnicas de instilación.

Se pueden usar diversos dispositivos y métodos de inhalación adecuados conocidos en el área para administrar

partículas al aparato respiratorio de un paciente. Por ejemplo, se describen inhaladores adecuados en la patente de Estados Unidos N° 4,069,819, expedida el 5 de agosto de 1976 a Valentini, et al., la patente de Estados Unidos N° 4,995,385 expedida el 26 de febrero de 1991 a Valentini, et al., y la patente de Estados Unidos N° 5,997,848 expedida el 7 de diciembre de 1999 a Patton, et al. Otros ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, Spinhaler® (Fisons, Loughborough, Reino Unido), Rotahaler® (Glaxo-Wellcome, Research Triangle Technology Park, Carolina del Norte), FlowCaps® (Hovione, Loures, Portugal), Inhalator® (Boehringer-Ingelheim, Alemania), y Aerolizer® (Novartis, Suiza), diskhaler (Glaxo-Wellcome, RTP, NC) y otros, como los conocidos por los expertos en el área. En una realización, el inhalador empleado se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos N° de serie 09/935,302, titulada "Inhalation Device and Method" por David A. Edwards, et al., presentada el 16 de abril de 2001 con el N° de expediente 00166.0109.US00 y en la solicitud de patente de Estados Unidos N° de serie 10/268,059, titulada "Inhalation Device and Method", por David A. Edwards, et al., presentada el 10 de octubre de 2002.

La administración de partículas al sistema pulmonar se realiza por los métodos descritos en la solicitud de patente de Estados Unidos "High Efficient Delivery of a Large Therapeutic Mass Aerosol", N° 09/591,307, presentada el 9 de junio de 2000, y la patente de Estados Unidos "Highly Efficient Delivery of A Large Therapeutic Mass Aerosol". N° de solicitud 09/878,146, presentada el 8 de junio de 2001. Como se da a conocer en este documento, las partículas se mantienen, contienen, almacenan o encierran en un receptáculo. El receptáculo, por ej. una cápsula o un blíster, tiene un volumen de al menos aproximadamente 0.37 cm^3 y puede tener un diseño adecuado para usar en un inhalador de polvo seco. También se pueden emplear receptáculos más grandes con un volumen de al menos aproximadamente 0.48 cm^3 , 0.67 cm^3 o 0.95 cm^3 .

Los métodos de la invención también se refieren a la administración al aparato respiratorio de un sujeto, de partículas y/o composiciones que contienen las partículas de la invención, que pueden estar encerradas en un receptáculo. Como se describe en este documento, la invención apunta a métodos de administración de las partículas de la invención, o la invención apunta a métodos de administración de composiciones respirables que contienen las partículas de la invención. Según se usa en este documento, el término "receptáculo" incluye, pero no exclusivamente, por ejemplo una cápsula, un blíster, un pocillo contenedor recubierto con película, una cámara u otro medio adecuado para almacenar partículas, un polvo o una composición respirable en un dispositivo de inhalación conocido por los expertos en el área. Los receptáculos que contienen la composición farmacéutica se almacenan entre 2 y 8 °C.

Los receptáculos pueden ser cápsulas, por ejemplo, cápsulas designadas con un tamaño de cápsula particular, como 2, 1, 0, 00 o 000. Las cápsulas adecuadas se pueden obtener, por ejemplo, de Shionogi (Rockville, MD). Los blísters se pueden obtener, por ejemplo, de Hueck Foils, (Wall, NJ). Otros receptáculos y otros volúmenes de éstos, adecuados para usar en la presente invención son conocidos en el área.

En un ejemplo específico, el polvo seco de un receptáculo de un inhalador de polvo seco, por ejemplo una cápsula, con una dosis de polvo nominal de 25 mg con una carga de L-Dopa de 95%, es decir, 23.75 mg de L-Dopa, se pudo administrar en una sola respiración. Basándose en una ventaja conservadora de 4 veces la dosis, los 23.75 mg administrados en una sola respiración serían equivalentes a los aproximadamente 95 mg de L-Dopa necesarios en la administración oral. Se pueden emplear varias de dichas cápsulas para administrar dosis mayores de L-Dopa. Por ejemplo, se puede usar una cápsula de tamaño 4 para administrar 50 mg de L-Dopa al sistema pulmonar para reemplazar (considerando la misma ventaja conservadora de 4 veces la dosis) una dosis oral de 200 mg.

También se dan a conocer métodos para administrar al sistema pulmonar una dosis terapéutica del medicamento en un número menor de pasos y preferentemente en un solo paso activado por la respiración. La invención también se refiere a métodos para administrar una dosis terapéutica de un fármaco al sistema pulmonar en un número pequeño de respiraciones, y preferentemente en una o dos respiraciones únicas. El método incluye administrar partículas desde un receptáculo que tiene, mantiene, contiene, almacena o encierra una masa de partículas, al aparato respiratorio de un sujeto.

En un ejemplo, al menos 80% de la masa de las partículas almacenadas en el receptáculo del inhalador se administra a las vías respiratorias del sujeto en un sólo paso activado por la respiración. En otra realización, se administra al menos 1 mg de L-Dopa, administrando en una sola respiración al aparato respiratorio del sujeto partículas encerradas en el receptáculo. Preferentemente, al menos 10 mg de L-Dopa se administran al aparato respiratorio del sujeto. Se pueden administrar cantidades tan altas como 15, 20, 25, 30, 35, 40 y 50 mg.

La administración al sistema pulmonar de partículas en un solo paso activado por la respiración es potenciada empleando partículas que se dispersan a energías relativamente bajas como por ejemplo, a las energías suministradas normalmente por la inhalación de un sujeto. Dichas energías se denominan en el presente documento como "bajas". Según se usa en este documento, "administración a baja energía" se refiere a la administración en la que la energía aplicada para dispersar y/o inhalar las partículas está en el rango suministrado normalmente por un sujeto durante la inhalación.

También se dan a conocer métodos para administrar eficazmente partículas de polvo al sistema pulmonar. Por ejemplo, pero no exclusivamente, al menos aproximadamente 70% o al menos aproximadamente 80% de la dosis nominal de polvo se administra realmente. Según se usa en este documento, la expresión "dosis nominal de polvo" es la cantidad total de polvo mantenida en el receptáculo, como la empleada en un dispositivo de inhalación. Según se usa en este documento, la expresión dosis nominal de fármaco es la cantidad total de medicamento contenida en la cantidad nominal de polvo. La dosis nominal de polvo se refiere a la dosis nominal de fármaco por el porcentaje de carga de fármaco en el polvo.

Las propiedades de las partículas permiten la administración a los pacientes con pulmones muy comprometidos donde otras partículas demuestran ser ineficaces para los que carecen de capacidad para inhalar con fuerza, como pacientes jóvenes, pacientes ancianos, pacientes enfermos, pacientes con asma u otras dificultades respiratorias. Además, los pacientes que sufren de una combinación de dolencias pueden simplemente carecer de la capacidad para inhalar suficientemente. Por lo tanto, utilizando los métodos y las partículas de la invención, incluso una inhalación débil es suficiente para administrar la dosis deseada. Esto es particularmente importante cuando se usan las partículas de la presente invención como tratamiento de rescate para un paciente que sufre de un trastorno debilitante de la enfermedad de Parkinson.

Se pueden elegir la dosis, la formulación y los sistemas de administración en aerosol para una aplicación terapéutica en particular, como se describe, por ejemplo, en Gonda, I. "Aerosols for delivery of therapeutic and diagnostic agents to the respiratory tract," en *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, Elsevier, Amsterdam, 1985.

El método de la invención incluye la administración al sistema pulmonar de una cantidad eficaz de un medicamento como, por ejemplo, un medicamento como los descritos antes. Según se usa en este documento, la expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad necesaria para lograr el efecto o la eficacia deseados. Las cantidades eficaces reales de fármaco pueden variar de acuerdo con el fármaco específico o la combinación de éste que se esté utilizando, la composición particular 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 la dopamina, un agonista dopaminérgico o combinaciones de éstos es la cantidad que reduce los síntomas de Parkinson que requieren tratamiento. En este documento se describen dosis para un paciente particular que pueden ser determinadas por un experto usando consideraciones convencionales (por ej. por medio de un protocolo farmacológico convencional adecuado). Por ejemplo, las cantidades eficaces de L-Dopa oral varían entre aproximadamente 50 miligramos (mg) y aproximadamente 500 mg. En muchos casos, un programa de tratamiento continuo común de L-Dopa (oral) es de 100 mg ocho (8) veces al día.

En esta invención se descubrió que la administración pulmonar de dosis de L-Dopa, cuando se normaliza en función del peso corporal, produce un aumento de al menos 2 veces en el nivel plasmático así como 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, la administración pulmonar de L-Dopa produce un aumento en el nivel plasmático que varía entre aproximadamente 2 veces y aproximadamente 10 veces cuando se compara 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 sigue siendo la misma a medida que la dosis aumenta, la cantidad de fármaco oral, por ej. L-Dopa, necesaria para alcanzar niveles plasmáticos semejantes a los que resultan de la administración pulmonar por los métodos de la invención, se puede determinar en un momento dado después de la administración. En un ejemplo específico, los niveles plasmáticos 2 minutos después de la administración oral y por los métodos de la invención son: 1 µg/ml de L-Dopa y 5 µg/ml de L-Dopa, respectivamente. Por lo tanto se necesitaría 5 veces la dosis oral para lograr el nivel de 5 µg/ml obtenido mediante administración del fármaco utilizando los métodos de la invención. En otro ejemplo, los niveles plasmáticos de L-Dopa 120 minutos después de la administración son 2 veces tan altos con los métodos de la invención cuando se comparan con la administración oral. Por lo tanto, se necesita el doble de L-Dopa luego de la administración de 1 µg/ml por vía oral en comparación con la cantidad administrada usando los métodos de la invención.

Para obtener una determinada concentración plasmática, en un momento dado luego de la administración, se necesita menos fármaco cuando el fármaco es administrado por los métodos de la invención que cuando es administrado por vía oral. Generalmente, se puede emplear una reducción de la dosis de al menos 2 veces en los métodos de la invención en comparación con la dosis utilizada en la administración oral convencional. Es posible una reducción mucho mayor de la dosis. En una realización de la invención, se emplea una reducción de la dosis de 5 veces y se pueden usar reducciones tan altas como aproximadamente 10 veces en comparación con la dosis oral.

También se emplea una reducción de la dosis de al menos 2 veces en comparación con otras vías de administración, que no sean intravenosa, como por ejemplo, intramuscular, subcutánea, bucal, nasal, intraperitoneal

o rectal.

Además o alternativamente al efecto farmacocinético (por ejemplo niveles séricos, ventaja de dosis) descrito antes, la ventaja de la dosis que resulta de la administración pulmonar de un fármaco, por ej. L-Dopa, utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson, también se puede describir en términos de respuesta farmacodinámica. En comparación con la vía oral, los métodos de la invención evitan la absorción no uniforme del medicamento por los intestinos, evitan la absorción retardada luego de ingerir alimentos, evitan el catabolismo de primer paso del fármaco en la circulación y administración rápida de los pulmones al cerebro a través de la arteria aórtica.

Preferentemente, la cantidad eficaz se administra en el "primer paso" de la sangre al sitio de acción. El "primer paso" es la primera vez que la sangre transporta el fármaco hacia y al interior del órgano destinatario desde el punto en el cual el fármaco pasa del pulmón al sistema vascular. Generalmente la L-Dopa se libera en la circulación sanguínea y se administra a su sitio de acción en un período de tiempo que es suficientemente breve para proporcionar terapia al paciente en tratamiento. En muchos casos, la L-Dopa puede alcanzar el sistema nervioso central en menos de aproximadamente 10 minutos, a menudo tan rápido como en dos minutos e incluso más rápido.

Preferentemente, los síntomas del paciente disminuyen de intensidad en unos minutos y generalmente en no más de una hora. En una realización de la invención, la cinética de liberación del medicamento es sustancialmente similar a la cinética del fármaco alcanzada mediante la vía intravenosa. En otra realización de la invención, el T_{max} de la L-Dopa en la circulación sanguínea varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 minutos. Según se usa en este documento, el término T_{max} significa el momento en el cual el nivel alcanza la concentración máxima. En muchos casos, el inicio del tratamiento obtenido utilizando los métodos de la invención es al menos dos veces más rápido que el inicio del tratamiento obtenido con la administración oral. En un ejemplo se puede obtener un inicio del tratamiento significativamente más rápido, el inicio del tratamiento es entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10 veces más rápido que el observado con la administración oral.

Se describen partículas y métodos para la administración de L-Dopa al sistema pulmonar en la solicitud de patente de Estados Unidos N° de serie 09/665,252 titulada "Pulmonary Delivery In Treating Disorders of the Central Nervous System", presentada el 19 de septiembre de 2000, en la actualidad patente de Estados Unidos N° 6,514,482 expedida el 4 de enero de 2003, y la solicitud de patente de Estados Unidos N° 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 cinética de liberación rápida, adecuadas en el tratamiento de rescate, se pueden combinar con partículas que tienen liberación sostenida, adecuadas en el tratamiento de aspectos crónicos de una afección. Por ejemplo, en el caso de la enfermedad de Parkinson, las partículas diseñadas para proveer tratamiento de rescate se pueden coadministrar con partículas que tienen propiedades de liberación controlada.

La administración de más de un precursor de dopamina, un agonista dopaminérgico o una combinación de éstos, en particular L-Dopa, carbidopa, apomorfina y otros fármacos, se puede realizar simultánea o secuencialmente en el tiempo. La carbidopa, por ejemplo, se administra a menudo para asegurar que la actividad de la carboxilasa periférica es completamente suspendida. Se pueden emplear las vías de administración intramuscular, subcutánea, oral y otras. En una realización, estos otros agentes se administran al sistema pulmonar. Estos compuestos o composiciones se pueden administrar antes, después o al mismo tiempo. En una realización preferida, las partículas que se administran al aparato respiratorio incluyen tanto L-Dopa como carbidopa. El término "coadministración" se usa en este documento para dar a entender que el precursor de dopamina o el agonista dopaminérgico específicos, o la combinación de estos y/u otras composiciones se administran en ocasiones para tratar los episodios, así como las afecciones subyacentes descritas aquí.

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

La presente invención se comprenderá mejor por referencia a los ejemplos no limitantes siguientes:

Ejemplos

Preparación de partículas secas que contienen L-Dopa

Ejemplo 1- Partículas que contienen L-Dopa y trehalosa

Las partículas con una formulación que contiene L-Dopa y trehalosa se prepararon de la manera siguiente: se formó la solución acuosa agregando 2.375 g de L-Dopa y 125 mg de trehalosa a 700 ml de agua USP. La solución orgánica consistió en 300 ml de etanol. Se combinaron la solución acuosa y la solución orgánica en una mezcladora estática. Se usó un volumen total de combinación de 1 L, con una concentración total de soluto de 2.5 g/L en

ES 2 487 816 T3

etanol/agua 30/70. La solución combinada fluyó desde la mezcladora estática a un atomizador de dos líquidos y las gotas atomizadas resultantes se secaron por aspersión en las condiciones de proceso siguientes:

- 5 Temperatura de entrada ~ 135 °C
- Temperatura de salida del tambor de secado ~ 49 a 53 °C
- Gas nitrógeno de secado = 95 kg/h
- Velocidad de atomización = 14 g/min.
- Atomizador de boquilla de mezcla interna de 2 líquidos
- 10 Velocidad de alimentación de líquido = 70 ml/min.
- Presión en la cámara de secado = -2.0 en agua

Las partículas resultantes tuvieron una FPF (5.6) de 33% y una FPF (3.4) de 12%, ambas medidas usando un ACI de 2 etapas.

- 15 La solución de combinación que fluía de la mezcladora estática se introdujo en un atomizador rotatorio. El contacto entre las gotas atomizadas del atomizador y el nitrógeno calentado hizo que el líquido se evaporara de las gotas, originando partículas porosas secas. La corriente gas-sólido resultante se introdujo en el filtro de bolsa que retuvo las partículas secas resultantes, y permitió que la corriente de gas caliente que contenía el gas de secado (nitrógeno), agua evaporada y etanol, pasara. Las partículas secas se recogieron en un recipiente de recolección del producto.
- 20

- 25 Para obtener partículas secas de características físicas y químicas particulares, se llevaron a cabo pruebas de caracterización *in vitro* sobre las partículas secas terminadas, y los parámetros del proceso se ajustaron en concordancia, como se describió antes. Se produjeron partículas que contenían 95% en peso de L-Dopa y 5% en peso de trehalosa usando este método. De esta manera, se pudieron obtener el diámetro aerodinámico, el diámetro geométrico y la densidad de partícula deseados para estas partículas en tiempo real, durante el proceso de producción.

- 30 Ejemplo 2 - Partículas que contienen L-Dopa, trehalosa y cloruro de sodio

- 35 Se prepararon partículas con una formulación que contenía L-Dopa, trehalosa y cloruro de sodio de la manera siguiente: se formó la solución acuosa agregando 2.325 g de L-Dopa, 125 mg de trehalosa y 50 mg de cloruro de sodio a 700 ml de agua USP. La solución orgánica consistió en 300 ml de etanol. Se combinaron la solución acuosa y la solución orgánica en una mezcladora estática. Se usó un volumen total de combinación de 1 L, con una concentración total de soluto de 2.5 g/L en etanol/agua 30/70. La solución combinada fluyó desde la mezcladora estática a un atomizador de dos líquidos y las gotas atomizadas resultantes se secaron por aspersión en las condiciones de proceso siguientes:

- 40 Temperatura de entrada ~ 135 °C
- Temperatura de salida del tambor de secado ~ 49 a 53 °C
- Gas nitrógeno de secado = 95 kg/h
- Velocidad de atomización = 14 g/min.
- Atomizador de boquilla de mezcla interna de 2 líquidos
- 45 Velocidad de alimentación de líquido = 70 ml/min.
- Temperatura de alimentación de líquido ~ 50 °C
- Presión en la cámara de secado = -2.0 en agua

- 50 Las partículas resultantes tuvieron una FPF (5.6) de 59% y una FPF (3.4) de 40%, ambas medidas usando un ACI de 2 etapas. El diámetro geométrico medio en volumen fue de 17 µm a 1.0 bar.

- 55 La solución de combinación que fluía de la mezcladora estática se introdujo en un atomizador de 2 líquidos. El contacto entre las gotas atomizadas del atomizador y el nitrógeno calentado hizo que el líquido se evaporara de las gotas, originando partículas porosas secas. La corriente gas-sólido resultante se introdujo en el filtro de bolsa que retuvo las partículas secas resultantes, y permitió que la corriente de gas caliente que contenía el gas de secado (nitrógeno), agua evaporada y etanol, pasara. Las partículas secas se recogieron en un recipiente de recolección del producto.

- 60 Para obtener partículas secas de características físicas y químicas particulares, se llevaron a cabo pruebas de caracterización *in vitro* sobre las partículas secas terminadas, y los parámetros del proceso se ajustaron en concordancia, como se describió antes. Las partículas que contenían 93% en peso de L-Dopa, 5% en peso de trehalosa y 2% en peso de cloruro de sodio producidas usando este método tuvieron un VMGD de 17 µm medido por Rodos a 1 bar y un VMGD de 12 µm a 2 bar, FPF(5.6) de 59%. De esta manera, se pudieron obtener el diámetro aerodinámico, el diámetro geométrico y la densidad de partícula deseados para estas partículas en tiempo real, durante el proceso de producción.

Ejemplo 3 - Partículas que contienen L-Dopa y DPPC

Las partículas con una formulación que contenía L-Dopa y DPPC se prepararon de la manera siguiente: se formó la solución acuosa agregando 1.1875 g de L-Dopa a 300 ml de agua USP. La solución orgánica consistió en 62.5 mg de DPPC en 700 ml de etanol. Se combinaron la solución acuosa y la solución orgánica en una mezcladora estática. Se usó un volumen total de combinación de 1 L, con una concentración total de soluto de 1.25 g/L en etanol/agua 70/30. La solución combinada fluyó desde la mezcladora estática a un atomizador de dos líquidos y las gotas atomizadas resultantes se secaron por aspersion en las condiciones de proceso siguientes:

Temperatura de entrada 108 °C
 Temperatura de salida del tambor de secado ~ 49 a 53 °C
 Gas nitrógeno de secado = 95 kg/h
 Velocidad de atomización = 18 g/min.
 Atomizador de boquilla de mezcla interna de 2 líquidos
 Velocidad de alimentación de líquido = 70 ml/min.
 Temperatura de alimentación de líquido ~ 50 °C
 Presión en la cámara de secado = -2.0 en agua

Las partículas resultantes tuvieron una FPF (5.6) de 29% y una FPF (3.4) de 10%, ambas medidas usando un ACI de 2 etapas. El diámetro geométrico medio en volumen fue de 7.9 µm a 1 bar.

La solución de combinación que fluía de la mezcladora estática se introdujo en un atomizador rotatorio. El contacto entre las gotas atomizadas del atomizador y el nitrógeno calentado hizo que el líquido se evaporara de las gotas, originando partículas porosas secas. La corriente gas-sólido resultante se introdujo en el filtro de bolsa que retuvo las partículas secas resultantes, y permitió que la corriente de gas caliente que contenía el gas de secado (nitrógeno), agua evaporada y etanol, pasara. Las partículas secas se recogieron en un recipiente de recolección del producto.

Para obtener partículas secas de características físicas y químicas particulares, se llevaron a cabo pruebas de caracterización *in vitro* sobre las partículas secas terminadas, y los parámetros del proceso se ajustaron en concordancia, como se describió antes. Se produjeron partículas que contenían 95% en peso de L-Dopa y 5% en peso de DPPC usando este método. De esta manera, se pudieron obtener el diámetro aerodinámico, el diámetro geométrico y la densidad de partícula deseados, para estas partículas en tiempo real, durante el proceso de producción.

Ejemplo 4 - Partículas que contenían L-Dopa, DPPC y cloruro de sodio

Se prepararon partículas con una formulación que contenía L-Dopa, DPPC y cloruro de sodio de la manera siguiente: se formó la solución acuosa agregando 1.125 g de L-Dopa y 25 mg de cloruro de sodio a 300 ml de agua USP. La solución orgánica consistió en 100 mg de DPPC en 700 ml de etanol. Se combinaron la solución acuosa y la solución orgánica en una mezcladora estática. Se usó un volumen total de combinación de 1 L, con una concentración total de soluto de 1.25 g/L en etanol/agua 70/30. La solución combinada fluyó desde la mezcladora estática a un atomizador de 2 líquidos y las gotas atomizadas resultantes se secaron por aspersion en las condiciones de proceso siguientes:

Temperatura de entrada ~ 108 °C
 Temperatura de salida del tambor de secado ~ 49 a 53 °C
 Gas nitrógeno de secado = 95 kg/h
 Velocidad de atomización = 18 g/min.
 Atomizador de boquilla de mezcla interna de 2 líquidos
 Velocidad de alimentación de líquido = 70 ml/min.
 Temperatura de alimentación de líquido ~ 50 °C
 Presión en la cámara de secado = -2.0 en agua

Las partículas resultantes tuvieron una FPF (5.6) de 70% y una FPF (3.4) de 40%, ambas medidas usando un ACI de 2 etapas. El diámetro geométrico medio en volumen fue de 14 µm a 1.0 bar.

La solución de combinación que fluía de la mezcladora estática se introdujo en un atomizador rotatorio. El contacto entre las gotas atomizadas del atomizador y el nitrógeno calentado hizo que el líquido se evaporara de las gotas, originando partículas porosas secas. La corriente gas-sólido resultante se introdujo en el filtro de bolsa que retuvo las partículas secas resultantes, y permitió que la corriente de gas caliente que contenía el gas de secado (nitrógeno), agua evaporada y etanol, pasara. Las partículas secas se recogieron en un recipiente de recolección del producto.

5 Para obtener partículas secas de características físicas y químicas particulares, se llevaron a cabo pruebas de caracterización *in vitro* sobre las partículas secas terminadas, y los parámetros del proceso se ajustaron en concordancia, como se describió antes. Las partículas que contenían 90% en peso de L-Dopa, 8% en peso de DPPC y 2% en peso de cloruro de sodio producidas usando este método tuvieron un VMGD de 14 μm medido por Rodos a 1 bar y un VMGD de 11 μm a 2 bar, FPF(5.6) de 70%. De esta manera, se pudieron obtener el diámetro aerodinámico, el diámetro geométrico y la densidad de partícula deseados para estas partículas en tiempo real, durante el proceso de producción.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una masa de partículas biocompatibles que consiste esencialmente en L-Dopa, dipalmitoilfosfatidilcolina y NaCl, donde la L-Dopa constituye el 75% en peso o más de la masa, en la cual las partículas tienen una densidad de compactación menor de 0.4 g/cm^3 , un diámetro geométrico medio en volumen mayor de 5 micrómetros y un diámetro aerodinámico de 1 micrómetro a 5 micrómetros.
- 10 2. Una masa de partículas biocompatibles que consiste esencialmente en L-Dopa como la reivindicada en la reivindicación 1, donde la L-Dopa constituye el 90% en peso o más de la masa.
- 15 3. El uso de partículas compuestas por cloruro de sodio y 75% en peso o más de levodopa en la preparación de un medicamento para la administración al aparato respiratorio de un paciente donde las partículas se administran al sistema pulmonar para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y donde las partículas tienen una densidad de compactación menor de 0.4 g/cm^3 , un diámetro geométrico medio en volumen mayor de 5 micrómetros y un diámetro aerodinámico de 1 micrómetro a 5 micrómetros.
- 20 4. El uso de la reivindicación 3, donde las partículas contienen además un fosfolípido.
5. El uso de la reivindicación 4, donde el fosfolípido es dipalmitoilfosfatidilcolina.
- 25 6. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5 donde las partículas contienen 90% en peso o más de levodopa.
7. El uso de la reivindicación 6, donde las partículas consisten en una relación levodopa:dipalmitoilfosfatidilcolina:cloruro de sodio de 90:8:2.
8. El uso de la reivindicación 3, donde la administración de las partículas comprende la coadministración de las partículas con levodopa oral, carbidopa oral, o levodopa oral y carbidopa oral a la vez, para el tratamiento crónico.