

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 482**

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 13161929 (8)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016** EP 2630954

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:

20.04.2017

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:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 609 482 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 INVENCION

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 padecen la enfermedad de Parkinson. Casi
10 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 fases tempranas de la enfermedad. Sin embargo, tiende a volverse 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 semivida plasmática de la L-Dopa que tiende a ser muy breve, en el intervalo de 1 a 3 horas, incluso cuando se coadministra con carbidopa. En las fases tempranas de la enfermedad, este factor es mitigado por la capacidad de almacenamiento de dopamina de las neuronas estriatales diana. La L-Dopa es captada y almacenada por las neuronas y se libera con el paso del tiempo. Sin embargo, a medida que avanza la enfermedad,
20 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
25 Parkinson, cuando caen los niveles plasmáticos, hasta las denominadas discinesias, cuando los niveles plasmáticos se elevan temporalmente demasiado tras la administración de L-Dopa.

A medida que 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
30 horas. Se ha descubierto, sin embargo, que incluso dosis frecuentes de L-Dopa son insuficientes para controlar los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Además, son molestas para el paciente y a menudo causan incumplimiento terapéutico.

También se ha descubierto que, incluso con hasta de seis a diez dosis al día de L-Dopa, los niveles plasmáticos de
35 L-Dopa aún pueden caer hasta valores peligrosamente bajos, y el paciente puede experimentar síntomas de la enfermedad de Parkinson grave. Cuando esto sucede, se administra L-Dopa adicional como terapia de intervención para incrementar rápidamente la actividad de dopamina cerebral. Sin embargo, la terapia administrada 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 programada regularmente, pueden
40 causar una sobredosis, lo que puede requerir hospitalización. Por ejemplo, la administración por vía subcutánea de un agonista del receptor de dopamina (apomorfina), que a menudo requiere un antagonista dopaminérgico que actúa de forma periférica, por ejemplo, domperidona, para controlar las náuseas inducidas por dopamina, es incómoda e invasiva.

45 El documento WO 01/95874 describe partículas inhalables secadas por pulverización compuestas por el 20-40% de L-Dopa, opcionalmente también carbidopa y DDPC así como citrato de sodio y CaCl para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Por lo tanto, existe una necesidad de procedimientos para tratar a los pacientes que padecen enfermedad de
50 Parkinson que sean al menos tan eficaces como las terapias convencionales pero que minimicen o eliminen los problemas mencionados antes.

RESUMEN DE LA INVENCION

55 La invención se refiere, en un aspecto, a una masa de partículas que incluyen L-Dopa, un fosfolípido y una sal, en la que L-Dopa es el 75% en peso o más, de la masa.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de partículas que comprenden una sal, un fosfolípido y el 75% en peso o más de levodopa en la preparación de un medicamento para administración al aparato respiratorio de un paciente

donde las partículas se administran al sistema pulmonar para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Las partículas pueden incluir el 90 por ciento en peso o más de Levodopa. Las partículas pueden consistir en el 90 por ciento en peso de levodopa, menos del 10 por ciento en peso de dipalmitoilfosfatidilcolina y menos del 5 por ciento en peso de sal. La administración de las partículas puede comprender coadministración de las partículas con levodopa oral, carbidopa oral o tanto levodopa oral como carbidopa oral para terapia con levodopa crónica.

En el presente documento se describe un procedimiento de tratamiento de un paciente con enfermedad de Parkinson, incluyendo el procedimiento administrar al aparato respiratorio del paciente partículas que incluyen más de aproximadamente el 90 por ciento en peso (% en peso) de levodopa. Las partículas se administran al sistema pulmonar del paciente, preferentemente, a la región de los alvéolos en la zona profunda del pulmón.

Las partículas de la invención pueden incluir un azúcar no reductor, por ejemplo trehalosa. La sal puede ser una sal de electrolito fuerte, por ejemplo, cloruro sódico (NaCl).

Las partículas también incluyen un fosfolípido, por ejemplo, DPPC, o una combinación de fosfolípidos.

También se describe un procedimiento de preparación partículas secadas por pulverización que tienen un alto contenido de L-Dopa, por ejemplo, más de aproximadamente el 90% en peso. El procedimiento incluye combinar L-Dopa, trehalosa, NaCl y agua para formar una solución acuosa y preparar una solución orgánica (por ejemplo, etanol), mezclar la solución acuosa y la solución orgánica para formar una mezcla de alimentación líquida y secar por pulverización la mezcla de alimentación líquida, formando de este modo partículas secadas por pulverización.

También se describen procedimientos para administrar al sistema pulmonar una dosis terapéutica de L-Dopa en un pequeño número de etapas, y preferentemente en una única etapa activada por la respiración, así como procedimientos de administración de una dosis terapéutica de L-Dopa al sistema pulmonar, en un pequeño número de respiraciones, y preferentemente en una única respiración.

La invención presenta numerosas ventajas. Las partículas de la invención son útiles para tratar todas las fases de la enfermedad de Parkinson, por ejemplo, para el tratamiento continuo de la enfermedad, así como para proporcionar terapia 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 de este modo el número de inhalaciones necesarias para administrar una dosis clínicamente eficaz. Los procedimientos dan como resultado la formación de partículas secas, no pegajosas, en altos rendimientos, minimizando las pérdidas de material y los costes de fabricación. Las partículas tienen propiedades aerodinámicas y de dispersión que las hacen útiles para la administración pulmonar, en particular para la administración a la zona profunda del pulmón.

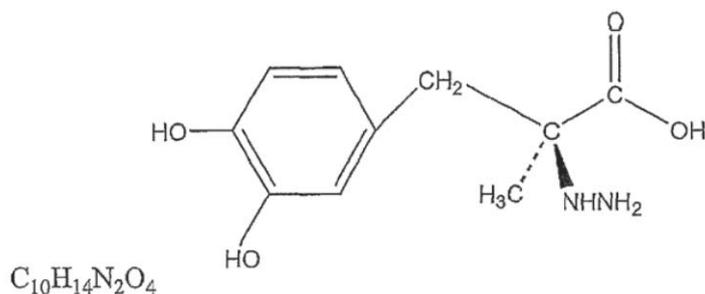
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las características y otros detalles de la invención, como las etapas 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 alejarse del alcance de la invención.

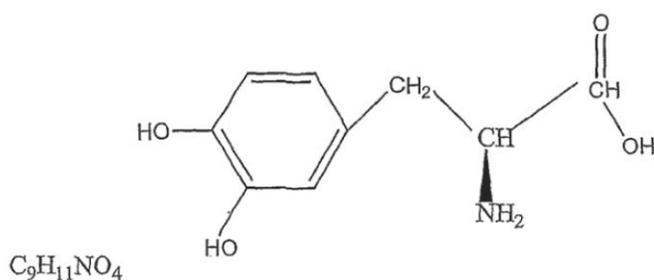
Las partículas descritas en el presente documento se pueden usar en el tratamiento (no de rescate) continuo de la enfermedad de Parkinson o durante las fases tardías de la enfermedad, cuando se adaptan particularmente bien para proporcionar terapia de rescate. Según se usa en este documento, "terapia 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.

El compuesto usado en la invención es levodopa (L-Dopa).

La estructura de Carbidopa se muestra a continuación:



La estructura de Levodopa se muestra a continuación:



5

Otros fármacos administrados generalmente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson incluyen, por ejemplo, etosuximida, agonistas de dopamina como, aunque sin limitarse a, carbidopa, apomorfina, sopinirol, pramipexol, pergolina, bronaocriptina y ropinirol. La L-Dopa puede estar en cualquier forma que sea biológicamente activa en el paciente que está siendo tratado. También se pueden emplear combinaciones de fármacos.

En una realización de la invención las partículas incluyen L-Dopa. En la invención se prefieren particularmente las partículas que incluyen más de aproximadamente el 90 por ciento en peso (% en peso), por ejemplo, al menos el 93% en peso de L-Dopa. En una realización, las partículas incluyen al menos el 95% en peso de L-Dopa. La presencia de una sal, tal como se describirá en el presente documento, facilita la inclusión de un menor % en peso de L-Dopa mientras mantiene sus características favorables. El % en peso de L-Dopa es del 75% o más.

En realizaciones adicionales, las partículas de la invención también pueden incluir uno o más componentes adicionales, generalmente en una cantidad que es menor del 10 por ciento en peso.

20

En una realización el componente adicional es un azúcar no reductor, por ejemplo, aunque sin limitarse a, trehalosa, sacarosa, fructosa. Se prefiere trehalosa. También pueden emplearse combinaciones de azúcares no reductores. La cantidad de uno o más azúcares no reductores, por ejemplo, trehalosa, presentes en las partículas de la invención generalmente es menor del 10% en peso, por ejemplo, aunque sin limitarse a, menos del 8% en peso, o menos del 6% en peso.

25

Sin desear estar limitados a una interpretación particular 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 pueden reaccionar potencialmente con un azúcar que es reductor, por ejemplo, lactosa. Se cree además que la presencia de azúcares no reductores en lugar de azúcares reductores también puede beneficiar a las composiciones que incluyen otros agentes o fármacos bioactivos, tales como, por ejemplo, Carbidopa, epinefrina y otras catecolaminas.

30

Las partículas de la invención incluyen, además de L-Dopa, uno o más fosfolípidos. Los ejemplos específicos de fosfolípidos incluyen, aunque sin limitarse a, fosfatidilcolinas dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE), distearoilfosfatidilcolina (DSPC), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG) o cualquier combinación de las mismas. La cantidad de fosfolípidos, por ejemplo, DPPC, presente en las partículas de la invención generalmente es menor del 10% en peso.

35

Los fosfolípidos o combinaciones de los mismos y procedimientos para preparar partículas que tengan las propiedades de liberación deseadas en la solicitud de Estados Unidos N° 09/792.869 (US20010036481 A1), 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, ambas de 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 incluyen, además uno o más fosfolípidos, una sal, tal como una pequeña cantidad de una sal de electrolito fuerte, tal como, aunque sin limitarse a, cloruro sódico (NaCl). Otras sales que pueden emplearse incluyen fosfato sódico, fluoruro sódico, sulfato sódico y carbonato cálcico. Generalmente, la cantidad de sal presente en las partículas es menor del 10% en peso, por ejemplo, menor del 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 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 pulverización, o a la tubería que conduce desde el secador por pulverización, o que se adhirieran en la cámara de filtros de bolsas, reduciendo de este modo significativamente el rendimiento porcentual obtenido. Adicionalmente, la carga electrostática puede tender a hacer 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 mediante dosis emitidas pobres, fracciones de partículas finas pobres, o ambas. Por otra parte, el empaquetado de las partículas también puede estar 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 da como resultado que una determinada masa de partículas con una carga electrostática 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 desear estar limitados a una interpretación particular 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 en 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 de la superficie. De este modo se mejora el rendimiento del polvo producido, reduciendo la aglomeración del polvo, mejorando la fracción de partículas finas (FPF) y la dosis emitida de las partículas y permitiendo empaquetar una mayor masa de partículas en un único receptáculo. Tal como se ve en la tabla 1, las partículas que contienen L-Dopa y trehalosa o DPPC, con la adición de cloruro sódico, muestran un rendimiento incrementando 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 representa los efectos del cloruro sódico sobre la fracción de partículas finas y la dosis emitida de partículas que comprenden L-Dopa y trehalosa o DPPC.

Tabla 2

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 anteriormente también beneficia a las composiciones que incluyen agentes bioactivos distintos de L-Dopa. Los ejemplos de dichos agentes activos incluyen, aunque sin limitarse a, carbidopa, epinefrina, otras catecolaminas, albuterol, salmeterol, ropinirol y piroxicam. Además, las composiciones que incluyen el 90% o menos de un agente bioactivo, por ejemplo L-Dopa, también se pueden beneficiar de la adición de una sal

tal como se ha descrito anteriormente.

Las partículas de la invención pueden incluir un tensioactivo. Tal como se usa en el presente documento, el término "tensioactivo" se refiere a cualquier agente que sea absorbido preferentemente en una interfase entre dos fases 5 inmiscibles, tal como la interfase entre agua y una solución de un polímero orgánico, una interfase agua/aire o una interfase disolvente orgánico/aire. Los tensioactivos poseen generalmente un porción hidrófila y una porción lipófila, de modo que, al ser absorbidos en las micropartículas, tienden a presentar porciones al medio externo que no atraen partículas revestidas de manera similar, reduciendo de este modo la aglomeración de partículas. Los tensioactivos también pueden promover la absorción de un agente terapéutico o de diagnóstico e incrementar la biodisponibilidad 10 del agente.

Los tensioactivos adecuados que se pueden emplear en la fabricación de partículas de la invención incluyen, aunque sin limitarse a, Tween-20; Tween-80; hexadecanol; alcoholes grasos tales como polietilenglicol (PEG); polioxietileno-9-lauril éter; un ácido graso tensioactivo tal como ácido palmítico o ácido oleico; glicocolato; surfactina; un 15 poloxámero; un éster de ácido graso de sorbitán tal como trioleato de sorbitán (Span 85); y tiloxapol.

También pueden emplearse otros materiales que promueven una cinética de liberación rápida del medicamento. Por ejemplo, pueden emplearse polímeros biocompatibles y preferentemente biodegradables. Se describen partículas que contienen dichos materiales poliméricos en la patente de Estados Unidos N° 5.874.064. 20

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

Las partículas de la invención son adecuadas para administrar L-Dopa al sistema pulmonar. Las partículas 25 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. 30

Las partículas de la invención se pueden administrar como parte de una formulación farmacéutica o en combinación con otras terapias ya sean orales, pulmonares, por inyección u otra vía de administración. Tal como se describe en el presente documento, las formulaciones pulmonares particularmente útiles son partículas secadas por 35 pulverización que tienen características físicas que favorecen el depósito dirigido al pulmón y se formulan para optimizar los perfiles de liberación y 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 administración a un paciente, preferentemente para administración por 40 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 pueden estar en forma de un polvo seco y se caracterizan por una fracción de partículas finas (FPF), dimensiones geométricas y aerodinámicas y por otras propiedades, tal como se describe más 45 detalladamente a continuación.

El análisis gravimétrico, usando impactadores de cascada, es un procedimiento de medición de la distribución del tamaño de las partículas transportadas por el aire. El impactador de cascada de Andersen (ACI) es un impactador de 50 ocho fases que puede separar los aerosoles en nueve fracciones distintas basándose en el tamaño aerodinámico. Los límites de tamaño de cada fase dependen de la velocidad del caudal al cual se hace funcionar el ACI. Preferentemente, el ACI se calibra a 60 l/min. En una realización, se utiliza un ACI plegado de dos fases para la optimización de las partículas. El ACI plegado de dos fases consta de las fases 0, 2 y F del ACI de ocho fases y permite la recolección de dos fracciones de polvo distintas. En cada fase 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 55 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 siguiente fase.

El ACI se calibra de modo que la fracción de polvo que se recoge en una primera fase se denomine 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 fase 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 se ha demostrado que la 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, aunque sin limitarse a, la FPF de al menos el 60%, o el 70% o el 80% o el 90% de las partículas es menor de aproximadamente 5,6 μm .

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

Las partículas pueden tener 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 el presente 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 usando instrumentos conocidos por los expertos en la materia, tales como el medidor de densidad de compactación controlado por microprocesador de plataforma doble (Vankel, NC) o un instrumento GeaPycTM (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 usando el procedimiento 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 tiene un tamaño preferido, por ejemplo, un diámetro geométrico medio 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 de aproximadamente 1 μm a 30 μm , por ejemplo, aunque sin limitarse a, de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 30 μm , o de aproximadamente 10 μm a 30 μm . Por ejemplo, las partículas tiene 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 pueden tener 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 cercano o superior a 10 μm . Por ejemplo, las partículas tienen un MMGD mayor de aproximadamente 1 μm y que varía hasta aproximadamente 30 μm , o cualquier subintervalo abarcado por aproximadamente 1 μm y 30 μm , por ejemplo, aunque sin limitarse a, entre aproximadamente 5 μm y 30 μm o entre aproximadamente 10 μm y aproximadamente 30 μm .

El diámetro de las partículas secadas por pulverización, 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 la partícula son bien conocidos en la técnica. El diámetro de las partículas en una muestra variará dependiendo de factores tales como la composición de las partículas y los procedimientos de síntesis. La distribución del tamaño de las partículas en una muestra se puede seleccionar para permitir el depósito óptimo en los sitios diana dentro del aparato respiratorio.

Las partículas aerodinámicamente ligeras tienen preferentemente un “diámetro aerodinámico medio en masa” (MMAD), también denominado 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, aunque sin limitarse a, el MMAD está entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 3 μm o el MMAD está entre aproximadamente 3 μm y aproximadamente 5 μm .

El diámetro aerodinámico se puede determinar experimentalmente, empleando un procedimiento de sedimentación gravitacional, con lo que el tiempo para que un conjunto de partículas sedimente a cierta distancia se usa para inferir directamente el diámetro aerodinámico de las partículas. Un procedimiento indirecto para medir el diámetro aerodinámico medio en masa (MMAD) es el impactador en líquido de múltiples fases (MSLI).

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

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

15

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/cm^3 , diámetros medios 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 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 formar un aerosol más eficazmente que las partículas en aerosol más pequeñas y más densas, tales como las que se usan actualmente para terapias de inhalación.

En comparación con las partículas más pequeñas, relativamente más densas, las partículas aerodinámicamente ligeras, más grandes, que preferentemente tiene un diámetro medio de al menos aproximadamente 5 μm , también pueden evitar potencialmente 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 μm . Kawaguchi, H., y col., *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. Ref.*, 22: 263-272 (1992). Para las partículas de forma estadísticamente isotrópica, tales 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 regiones seleccionadas del aparato respiratorio, tales como la zona profunda del pulmón o las vías respiratorias superiores o centrales. Por ejemplo, se pueden usar 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, dotadas del mismo o diferente agente terapéutico, para dirigirse a diferentes regiones del pulmón en una administración. Se prefieren las partículas que tienen un diámetro aerodinámico que varía entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5 μm para la administración a las vías respiratorias superiores y centrales. Se prefieren las partículas con un diámetro aerodinámico que varía entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 μm 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 se incrementa 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 μm), disminuir la densidad de compactación mediante el incremento de las irregularidades superficiales de la partícula y la porosidad de la partícula permite la administración de mayores volúmenes de envolturas de las partículas al interior de los pulmones, siendo iguales todos los demás 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), págs. 95-117, Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1992)), mediante la fórmula:

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

donde la masa de la envoltura p es en unidades de g/cm^3 . 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 $d_{aer} = 3 \mu\text{m}$. Heyder, J. y col., 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 mostrará un depósito máximo en la zona profunda del pulmón es;

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

donde d es siempre mayor que $3 \mu\text{m}$. Por ejemplo, las partículas aerodinámicamente ligeras que presentan una densidad de masa de la envoltura, $p = 0,1 \text{ g/cm}^3$, mostrarán un depósito máximo para las partículas que tienen diámetros de envoltura tan grandes como $9,5 \mu\text{m}$. El tamaño de partícula incrementado disminuye las fuerzas de adhesión entre partículas. Visser, J., Powder Technology, 58: 1-10. Por lo tanto, un tamaño de partícula grande incrementa la eficacia de formación de aerosoles en la zona profunda del pulmón de las partículas con baja densidad de masa de la envoltura, además de contribuir a menores pérdidas fagocíticas.

Se puede calcular el diámetro aerodinámico para proporcionar el depósito máximo dentro de los pulmones. Previamente, esto se lograba 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"), de cómo resultado una administración equivalente a los pulmones, pero las partículas de tamaño más grande no son fagocitadas. Se puede obtener una administración mejorada usando partículas con una superficie rugosa o irregular con respecto a aquellas con una superficie lisa.

Las partículas de la invención pueden tener una densidad de masa de la envoltura, también denominada en el presente documento "densidad de masa" de menos de aproximadamente $0,4 \text{ g/cm}^3$. La densidad de masa y la relación entre densidad de masa, diámetro medio y diámetro aerodinámico se describe en la patente de Estados Unidos N° 6.254.854, expedida el 3 de julio de 2001 a Edwards y col., que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

También se describe la producción de partículas que tienen composiciones y propiedades aerodinámicas descritas anteriormente. El procedimiento incluye secado por pulverización. En general, las técnicas de secado por pulverización son descritas, por ejemplo, por K. Masters en "Spray Drying Handbook", John Wiley & Sons, Nueva York, 1984.

También se describe un procedimiento para preparar una composición en polvo seco. En este procedimiento, se preparan el primer y segundo componentes, 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 primer y segundo componentes se combinan directamente o a través de una mezcladora estática para formar una combinación. Los primer y segundo componentes son tales que combinarlos causa la degradación de uno de los componentes. Por ejemplo, el agente activo es incompatible con el otro componente. En dicho procedimiento, el agente activo incompatible se añade en último lugar. La combinación se atomiza para producir gotas que se secan para formar partículas secas. En un aspecto de este procedimiento, la etapa de atomización se realiza inmediatamente después de que los componentes se combinen en la mezcladora estática.

Los disolventes orgánicos adecuados que pueden estar presentes en la mezcla que está siendo secada por pulverización, incluyen, aunque sin limitarse a, alcoholes por ejemplo etanol, propanol, isopropanol, butanoles y otros. Otros disolventes orgánicos incluyen, aunque sin limitarse a, perfluorocarbonos, diclorometano, cloroformo,

éter, acetato de etilo, metil terc-butil éter y otros. Los disolventes acuosos que pueden estar presentes en la mezcla de alimentación incluyen agua y tampones. Los disolventes, tanto orgánicos como acuosos, pueden estar presentes en la mezcla para secar por pulverización que se introduce en el secador por pulverización. En una realización, se prefiere un disolvente de etanol/agua con una relación etanol:agua que varía entre aproximadamente 20:80 y 5 aproximadamente 80:20. La mezcla puede tener un pH ácido o alcalino. Opcionalmente, puede estar incluido un tampón de pH. Preferentemente, el pH puede variar entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10, por ejemplo, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8.

10 Se describe un procedimiento para preparar una composición en polvo seco. En dicho procedimiento, se prepara una primera fase que comprende L-Dopa y trehalosa y opcionalmente sales. Se prepara una segunda fase que comprende etanol. Las 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. Como alternativa, sólo la primera fase se prepara y atomiza para producir gotas que se secan para formar partículas secas.

15 Se describe un procedimiento para preparar una composición en polvo seco. En dicho procedimiento, se prepara una primera fase que comprende L-Dopa y opcionalmente sales. Se prepara una segunda fase que comprende DPPC en etanol. Las 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.

20 Se describe un aparato para preparar una composición en polvo seco. El aparato incluye una mezcladora estática (por ejemplo, una mezcladora estática como la que se describe más detalladamente en la patente de Estados Unidos N° 4.511.258, u otras mezcladoras adecuadas tales como, aunque sin limitarse a, 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 25 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 un secador para formar partículas secas. El atomizador puede ser un atomizador rotatorio. Dicho atomizador rotatorio puede ser un atomizador sin paletas o contener varias paletas. Como alternativa, el atomizador puede ser una boquilla de mezcla de dos fluidos. Dicha 30 boquilla de mezcla de dos fluidos 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 aparato también puede incluir un medidor del tamaño de las partículas que determina un diámetro geométrico de las partículas secas, y un medidor del tamaño de las partículas aerodinámicas que determina un diámetro 35 aerodinámico de las partículas secas.

El disolvente acuoso y el disolvente orgánico que forman la solución de L-Dopa se combinan directamente o con una mezcladora estática. La solución de L-Dopa se transfiere a continuación al atomizador rotatorio (también conocido como secador por pulverización) a un caudal de aproximadamente 5 a 28 g/min (masa) y aproximadamente 6 a 80 40 ml/min (volumétrico). Por ejemplo, la solución de L-Dopa se transfiere al secador por pulverización a un caudal de 30 g/min y 31 ml/min. La boquilla de dos fluidos dispersa la solución líquida a un aerosol de gotas finas que entran en contacto con un aire de secado calentado o un gas de secado calentado (por ejemplo nitrógeno) en las siguientes condiciones:

45 La presión dentro de la boquilla es de aproximadamente 10 psi a 100 psi; el aire o gas calentado tiene una velocidad de alimentación de aproximadamente 80 a 110 kg/h y un caudal de atomización de aproximadamente 13 a 67 g/min (masa) 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 de aproximadamente 90°C a 150°C; una temperatura de salida de aproximadamente 40°C a 71°C; una temperatura de salida de la cámara de filtros de bolsa de 50 aproximadamente 42°C a 55°C. Por ejemplo, aunque sin limitarse a, la presión dentro de la boquilla se ajusta a 75 psi; el gas calentado tiene una velocidad de alimentación de 95 kg/h; y un caudal 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 de la cámara de filtros de bolsa es de 43°C.

55 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 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 secado por pulverización se manipulan para obtener partículas con

características físicas y químicas deseables. Otras técnicas de secado por pulverización son bien conocidas por los expertos en la materia. Un ejemplo de un secador por pulverización adecuado que usa atomización rotatoria incluye el secador por pulverización Mobile Niro, fabricado por Niro, Dinamarca. El gas caliente puede ser, por ejemplo, aire, nitrógeno, dióxido de carbono o argón.

5

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

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

15

Procedimientos y aparatos adecuados para formar partículas de la presente invención se describen en la solicitud de patente de Estados Unidos N° 2003 0222364 A1 que es una continuación en parte de la solicitud de patente de Estados Unidos N° de serie 10/101.563 (US20030180283 A1).

20 Procedimientos 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 la presente con el N° de expediente 00166.0115-WO01.

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

En la técnica se conocen diversos dispositivos y procedimientos de inhalación adecuados que pueden usarse para administrar partículas al aparato respiratorio de un paciente. Por ejemplo, inhaladores adecuados se describen en la patente de Estados Unidos N° 4.069.819, expedida el 5 de agosto de 1976 a Valentini, y col., la patente de Estados Unidos N° 4.995.385 expedida el 26 de febrero de 1991 a Valentini, y col., y la patente de Estados Unidos N° 5.997.848 expedida el 7 de diciembre de 1999 a Patton, y col. Otros ejemplos incluyen, aunque sin limitarse a, 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, tales como los conocidos por los expertos en la materia. En una realización, el inhalador empleado se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos N° de serie 09/835.302, (US20040011360 A1) titulada "Inhalation Device and Method", de David A. Edwards, y col., presentada el 16 de abril de 2001 y en la solicitud de patente de Estados Unidos N° de serie 10/268.059, (US20030150453 A1) titulada "Inhalation Device and Method", de David A. Edwards, y col., presentada el 10 de octubre de 2002

La administración de partículas al sistema pulmonar se realiza mediante los procedimientos descritos en la solicitud patente de Estados Unidos, "High Efficient Delivery of a Large Therapeutic Mass Aerosol", N° de solicitud 09/591.307 (patente de Estados Unidos N° 6858199), presentada el 9 de junio de 2000, y la solicitud patente de Estados Unidos, "Highly Efficient Delivery of A Large Therapeutic Mass Aerosol", N° de solicitud 09/878.146, (US20020035993 A1), presentada el 8 de junio de 2001.

Tal como se describe en el presente documento, las partículas se retienen, contienen, almacenan o encierran en un receptáculo. El receptáculo, por ejemplo, una cápsula o un envase 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 emplear receptáculos más grandes con un volumen de al menos aproximadamente 0,48 cm³, 0,67 cm³ o 0,95 cm³.

También se describe 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. Tal como se describe en el presente documento, existen procedimientos de administración de las partículas, o procedimientos de administración de composiciones respirables que comprenden las partículas de la invención. Tal como se usa en el presente documento, el término "receptáculo" incluye, aunque sin limitarse a, por ejemplo una cápsula, un envase blíster, un pocillo contenedor recubierto con película, una cámara y otro medio adecuado para almacenar partículas, un polvo o

una composición respirable en un dispositivo de inhalación conocido por los expertos en la materia. Los receptáculos que contienen la composición farmacéutica se almacenan a entre 2 y 8°C.

5 También se describen receptáculos que son cápsulas, por ejemplo, cápsulas designadas con un tamaño de cápsula particular, tal como 2, 1, 0, 00 o 000. Las cápsulas adecuadas se pueden obtener, por ejemplo, de Shionogi (Rockville, MD). Los envases blíster se pueden obtener, por ejemplo, de Hueck Folls, (Wall, NJ). Otros receptáculos y otros volúmenes de los mismos, adecuados para usar en la presente invención, son conocidos para los expertos en la materia.

10 En un ejemplo específico, el polvo seco de un receptáculo de un inhalador de polvo seco, por ejemplo una cápsula, que retiene una dosis de polvo nominal de 25 mg que tiene una carga de L-Dopa del 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
15 de L-Dopa. Por ejemplo, se puede usar una cápsula de tamaño 4 para administrar 50 mg de L-Dopa al sistema pulmonar para sustituir a (considerando la misma ventaja conservadora de 4 veces la dosis) una dosis oral de 200 mg.

También se describen procedimientos para administrar al sistema pulmonar una dosis terapéutica del medicamento en un pequeño número de etapas y preferentemente en una única etapa activada por la respiración. También se describen procedimientos de administración de una dosis terapéutica de un fármaco al sistema pulmonar en un número pequeño de respiraciones, y preferentemente en una o dos únicas respiraciones. El procedimiento incluye administrar partículas desde un receptáculo que tiene, retiene, contiene, almacena o encierra una masa de partículas, al aparato respiratorio de un sujeto.
20

25 En un ejemplo, al menos el 80% de la masa de las partículas almacenadas en el receptáculo del inhalador se administra al aparato respiratorio de un sujeto en una sola etapa activada por la respiración. En otra realización, se administra al menos 1 miligramo de L-Dopa, administrando en una sola respiración al aparato respiratorio de un sujeto partículas encerradas en el receptáculo. Preferentemente, al menos 10 miligramos de L-Dopa se administran
30 al aparato respiratorio de un sujeto. Se pueden administrar cantidades de hasta 15, 20, 25, 30, 35, 40 y 50 mg.

La administración al sistema pulmonar de partículas en una sola etapa activada por la respiración es potenciada empleando partículas que se dispersan a energías relativamente bajas tales como, por ejemplo, a las energías suministradas normalmente por la inhalación de un sujeto. Dichas energías se denominan en el presente documento
35 "bajas". Tal como se usa en el presente documento, "administración a baja energía" se refiere a la administración en donde la energía aplicada para dispersar y/o inhalar las partículas está en el intervalo suministrado normalmente por un sujeto durante la inhalación.

También se describen procedimientos para administrar eficazmente partículas de polvo al sistema pulmonar. Por ejemplo, aunque sin limitarse a, al menos aproximadamente el 70% o al menos aproximadamente el 80% de la dosis nominal de polvo se administra realmente. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "dosis nominal de polvo" es la cantidad total de polvo retenida en el receptáculo, tal como la empleada en un dispositivo de inhalación. Tal como se usa en el presente 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
45 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, tales como pacientes jóvenes, pacientes ancianos, pacientes enfermos, pacientes con asma u otras dificultades
50 respiratorias. Además, los pacientes que padecen una combinación de dolencias pueden simplemente carecer de la capacidad para inhalar suficientemente. Por lo tanto, usando 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 terapia de rescate para un paciente que padece un trastorno debilitante de la enfermedad de Parkinson.

55 Se pueden seleccionar la dosis, la formulación y los sistemas de administración en aerosol para una aplicación terapéutica en particular, tal 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, y col., Eds, Esvier, Ámsterdam, 1985.

También se describe la administración al sistema pulmonar de una cantidad eficaz de un medicamento tal como, por ejemplo, un medicamento descrito anteriormente. Tal como se usa en el presente documento, la expresión “cantidad eficaz” significa la cantidad necesaria para lograr el efecto o la eficacia deseada. Las cantidades eficaces reales de fármaco pueden variar de acuerdo con el fármaco específico o la combinación del mismo que se esté utilizando, la composición particular formulada, la vía de administración y la edad, el peso y estado 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 los mismos, es una cantidad que reduce los síntomas de Parkinson que requieren terapia. En el presente documento se describen dosis para un paciente particular y éstas pueden ser determinadas por un experto en la materia usando consideraciones convencionales (por ejemplo, por medio de un protocolo farmacológico convencional apropiado). 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 ha descubierto 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 del 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 se incrementa, la cantidad de fármaco oral, por ejemplo L-Dopa, necesaria para alcanzar niveles plasmáticos semejantes a los que resultan de la administración pulmonar mediante 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 pulmonar mediante la invención son, respectivamente, 1 $\mu\text{g/ml}$ de L-Dopa y 5 $\mu\text{g/ml}$ de L-Dopa. Por lo tanto, se necesitaría 5 veces la dosis oral para lograr el nivel de 5 $\mu\text{g/ml}$ obtenido mediante administración del fármaco usando la invención. En otro ejemplo, los niveles plasmáticos de L-Dopa 120 minutos después de la administración son dos veces tan altos con los la invención cuando se comparan con la administración oral. Por lo tanto, se necesita el doble de L-Dopa después de la administración de 1 $\mu\text{g/ml}$ por vía oral en comparación con la cantidad administrada usando los procedimientos de la invención.

Para obtener una determinada concentración plasmática de fármaco, en un momento dado después de la administración, se necesita menos fármaco cuando el fármaco es administrado mediante la invención que cuando es administrado por vía oral. Generalmente, se puede emplear una reducción de la dosis de al menos dos veces en la invención en comparación con la dosis usada 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 cinco veces y se pueden usar reducciones de hasta aproximadamente diez veces 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, que no sean intravenosa, tales como por ejemplo, intramuscular, subcutánea, bucal, nasal, intraperitoneal o rectal.

Además o como alternativa al efecto farmacocinético (por ejemplo, niveles séricos, ventaja de dosis) descrito anteriormente, la ventaja de la dosis que resulta de la administración pulmonar de un fármaco, por ejemplo, L-Dopa, usado para tratar la enfermedad de Parkinson, también se puede describir en términos de una respuesta farmacodinámica. En comparación con la vía oral, la invención evita la absorción no uniforme del medicamento por los intestinos, evita la absorción retardada después de ingerir alimentos, evita 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 diana desde el punto en el cual el fármaco pasa del pulmón al sistema vascular. Generalmente, la L-Dopa se libera al torrente sanguíneo y se administra a su sitio de acción en un período de tiempo que es suficientemente breve para proporcionar terapia al paciente que está siendo tratado. 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 de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 minutos. Tal se usa en el presente documento, el término T_{max} significa el momento en el cual los niveles alcanzan una concentración máxima. En muchos casos, el inicio del tratamiento obtenido usando la invención es al menos dos veces más rápido que el inicio del tratamiento obtenido con la administración oral. Se puede obtener un inicio del tratamiento significativamente más rápido. En un ejemplo, el inicio del tratamiento es de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 veces más rápido que el observado con la administración oral.

Se describen partículas y procedimientos 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, ahora 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 (US20020058009 A1) 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 terapia 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 proporcionar terapia 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 los mismos, en particular L-Dopa, carbidopa, apomorfina y otros fármacos, puede proporcionarse simultánea o secuencialmente en el tiempo. La carbidopa, por ejemplo, se administra a menudo para garantizar 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 el presente documento para dar a entender que el precursor de dopamina o el agonista dopaminérgico específicos, o la combinación de los mismos y/u otras composiciones se administran en ocasiones para tratar los episodios, así como las afecciones subyacentes descritas en el presente documento.

La terapia crónica con L-Dopa incluye la administración pulmonar de L-Dopa combinada con carbidopa oral. 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 entenderá mejor mediante referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

40 EJEMPLOS

Preparación de partículas secas que contienen L-Dopa

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

Las partículas con una formulación que contenía L-Dopa y trehalosa se prepararon de la siguiente manera: se formó la solución acuosa añadiendo 2,375 g de L-Dopa y 125 mg de trehalosa a 700 ml de agua USP. La solución orgánica comprendía 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 2 fluidos y las gotas atomizadas resultantes se secaron por pulverización en las siguientes condiciones de proceso:

Temperatura de entrada ~ 135°C

Temperatura de salida del tambor de secado ~ 49 a 53°C

55 Nitrógeno gaseoso de secado = 95 kg/h

Velocidad de atomización = 14 g/min.

Atomizador de boquilla de mezcla interna de 2 fluidos

Velocidad de alimentación de líquido = 70 ml/min.

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

Las partículas resultantes tenían una FPF (5,6) del 33% y una FPF (3,4) del 12%, ambas medidas usando un ACI de 2 fases.

5 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, dando como resultado 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
10 producto.

Para obtener partículas secas de características físicas y químicas particulares, se pueden llevar a cabo pruebas de caracterización *in vitro* sobre las partículas secas terminadas, y los parámetros del proceso ajustarse en concordancia, tal como se ha descrito anteriormente. Se produjeron partículas que contenían el 95% en peso
15 de L-Dopa y el 5% en peso de trehalosa usando este procedimiento. 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 de referencia 2 - Partículas que comprenden L-Dopa, trehalosa y cloruro sódico

20 Se prepararon partículas con una formulación que contenía L-Dopa, trehalosa y cloruro sódico de la siguiente manera: se formó la solución acuosa añadiendo 2,325 g de L-Dopa, 125 mg de trehalosa y 50 mg de cloruro sódico a 700 ml de agua USP. La solución orgánica comprendía 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
25 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 2 fluidos y las gotas atomizadas resultantes se secaron por pulverización en las siguientes condiciones de proceso:

Temperatura de entrada ~ 135°C

30 Temperatura de salida del tambor de secado ~ 49 a 53°C

Nitrógeno gaseoso de secado = 95 kg/h

Velocidad de atomización = 14 g/min.

Atomizador de boquilla de mezcla interna de 2 fluidos

Velocidad de alimentación de líquido = 70 ml/min.

35 Temperatura de alimentación de líquido ~ 50°C

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

Las partículas resultantes tenían una FPF (5,6) del 59% y una FPF (3,4) del 40%, ambas medidas usando un ACI de 2 fases. El diámetro geométrico medio en volumen fue de 17 µm a 1,0 bar.

40 La solución de combinación que fluía de la mezcladora estática se introdujo en un atomizador de 2 fluidos. El contacto entre las gotas atomizadas del atomizador y el nitrógeno calentado hizo que el líquido se evaporara de las gotas, dando como resultado 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
45 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 pueden llevar a cabo pruebas de caracterización *in vitro* sobre las partículas secas terminadas, y los parámetros del proceso ajustarse en concordancia, tal como se ha descrito anteriormente. Las partículas que contenían el 93% en peso de L-Dopa, el 5%
50 en peso de trehalosa y el 2% en peso de cloruro sódico producidas usando este procedimiento 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.

55

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

Las partículas con una formulación que contenía L-Dopa y DPPC se prepararon de la siguiente manera: se formó la solución acuosa 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. 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 fluidos y las gotas atomizadas resultantes se secaron por pulverización en las siguientes condiciones de proceso:

- 5
 Temperatura de entrada ~ 108°C
 Temperatura de salida del tambor de secado ~ 49 a 53°C
 Nitrógeno gaseoso de secado = 95 kg/h
 Velocidad de atomización = 18 g/min.
- 10 Atomizador de boquilla de mezcla interna de 2 fluidos
 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
- 15 Las partículas resultantes tenían una FPF (5,6) del 29% y una FPF (3,4) del 10%, ambas medidas usando un ACI de 2 fases. 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, dando como resultado 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.

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

Ejemplo 1 - Partículas que comprenden L-Dopa, DPPC y cloruro sódico

- Se prepararon partículas con una formulación que contenía L-Dopa, DPPC y cloruro sódico de la siguiente manera:
- 35 se formó la solución acuosa añadiendo 1,125 g de L-Dopa y 25 mg de cloruro sódico a 300 ml de agua USP. La solución orgánica comprendía 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 fluidos y las gotas atomizadas resultantes se secaron por pulverización en las
- 40 siguientes condiciones de proceso:

- Temperatura de entrada ~ 108°C
 Temperatura de salida del tambor de secado ~ 49 a 53°C
 Nitrógeno gaseoso de secado = 95 kg/h
- 45 Velocidad de atomización = 18 g/min.
 Atomizador de boquilla de mezcla Interna de 2 fluidos
 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 tenían una FPF (5,6) del 70% y una FPF (3,4) del 40%, ambas medidas usando un ACI de 2 fases. 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, dando como resultado 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, pueden llevarse a cabo pruebas de caracterización *in vitro* sobre las partículas secas terminadas, y los parámetros del proceso ajustarse en concordancia, tal como se ha descrito anteriormente. Las partículas que contenían el 90% en peso de L-Dopa, el 8% en peso de DPPC y el 2% en peso de cloruro sódico producidas usando este procedimiento tuvieron un VMGD de 14 μm medido por Rodos a 1 bar y un VMGD de 11 μm a 2 bar, FPF (5,6) del 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

1. Una masa de partículas que incluyen L-Dopa, un fosfolípido y una sal, donde L-Dopa es el 75% en peso o más, de la masa.
5
2. La masa de partículas de la reivindicación 1, donde la sal es una sal de electrolito fuerte.
3. El uso de partículas que comprenden una sal, un fosfolípido y el 75% en peso o más de levodopa en la preparación de un medicamento para administración al aparato respiratorio de un paciente donde las partículas son administradas al sistema pulmonar para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
10
4. El uso de la reivindicación 3, donde el fosfolípido es dipalmitoilfosfatidilcolina.
5. El uso de la reivindicación 3 o la reivindicación 4 donde las partículas incluyen el 90 por ciento en peso o más de Levodopa.
15
6. El uso de la reivindicación 5, donde las partículas consisten en el 90 por ciento en peso de levodopa, menos del 10 por ciento en peso de dipalmitoilfosfatidilcolina y menos del 5 por ciento en peso de sal.
- 20 7. El uso de la reivindicación 3, donde la administración de las partículas comprende coadministración de las partículas con levodopa oral, carbidopa oral o tanto levodopa oral como carbidopa oral para terapia crónica con levodopa.
8. El uso de la reivindicación 3 o la reivindicación 4, donde la sal es una sal de electrolito fuerte.