

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 033**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2021 E 21210307 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2024 EP 4005555**

54 Título: **Métodos para garantizar la resuspensión de formulaciones de palmitato de paliperidona**

30 Prioridad:

30.11.2020 US 202063119305 P
27.08.2021 US 202163237883 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.10.2024

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

D'HOORE, PETER;
WALLAERT, IGNACE;
NGUYEN, JIMMY;
MEEUSSEN, FRANK y
GOPAL, SRIHARI

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 983 033 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

Métodos para garantizar la resuspensión de formulaciones de palmitato de paliperidona

- 5 **[0001]** La presente divulgación se refiere a métodos que afectan la calidad de la administración de una suspensión farmacéutica.

ANTECEDENTES

- 10 **[0002]** Los medicamentos antipsicóticos son la base del tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo y los trastornos esquizofreniformes. Los antipsicóticos se introdujeron por primera vez a mediados de los años cincuenta. Estos fármacos típicos o de primera generación suelen ser eficaces para controlar los síntomas positivos de la esquizofrenia, pero son menos eficaces para moderar los síntomas negativos o el deterioro cognitivo asociado a la enfermedad. Los antipsicóticos atípicos o fármacos de segunda generación, tipificados por la risperidona y la olanzapina, se desarrollaron en la década de 1990 y generalmente se caracterizan por su eficacia contra los síntomas positivos y negativos asociados con la esquizofrenia.

- 20 **[0003]** El palmitato de paliperidona es el éster de palmitato de paliperidona (9-hidroxisisperidona), un antagonista monoaminérgico que exhibe el antagonismo característico de dopamina tipo 2 (D₂) y serotonina (5-hidroxitriptamina tipo 2A) de los fármacos antipsicóticos atípicos de segunda generación. La paliperidona (9-OH risperidona) es el principal metabolito activo de la risperidona. La paliperidona de liberación oral osmótica controlada (OROS) de liberación prolongada (LP), en forma de tableta, se comercializa en los Estados Unidos (EE. UU.) para el tratamiento de la esquizofrenia y el mantenimiento del efecto.

- 25 **[0004]** El palmitato de paliperidona se ha desarrollado como una nanosuspensión acuosa inyectable, intramuscular (i.m.), de acción prolongada para el tratamiento de la esquizofrenia y otras enfermedades relacionadas que normalmente se tratan con medicamentos antipsicóticos. Debido a su extremadamente baja solubilidad en agua, los ésteres de paliperidona como el palmitato de paliperidona se disuelven lentamente después de una inyección intramuscular antes de hidrolizarse a paliperidona y estar disponibles en la circulación sistémica.

- 30 **[0005]** Se ha desarrollado una inyección de palmitato de paliperidona una vez al mes para proporcionar concentraciones plasmáticas sostenidas de paliperidona, lo que puede mejorar en gran medida el cumplimiento de la dosificación. El palmitato de paliperidona formulado como una nanosuspensión acuosa se describe en la patente de EE. UU. N^{os} 6.077.843 y 6.555.544. Además, en las patentes estadounidenses números 9.439.906 y 10.143.693 se describen regímenes de dosificación de palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes.

- 40 **[0006]** La paliperidona está actualmente disponible para uso terapéutico en tres formulaciones: una formulación oral de liberación prolongada (tabletas INVEGA® de liberación prolongada [LP]; también denominadas tabletas INVEGA® de liberación prolongada [PR]), y dos inyectables de acción prolongada (LAI) (palmitato de paliperidona inyección de 1 mes [INVEGA SUSTENNA® o XEPLION®] y palmitato de paliperidona inyección de 3 meses [INVEGA TRINZA® o TREVICTA®]). Otro producto de palmitato de paliperidona destinado a la administración una vez cada 6 meses (palmitato de paliperidona inyección de 6 meses) ha sido aprobado en los Estados Unidos [INVEGA HAFYERA™] y Europa [BYANLI®], con miras a mejorar aún más el cumplimiento y la conveniencia.

- 45 **[0007]** Las formulaciones en suspensión de palmitato de paliperidona son típicamente productos altamente concentrados. Como resultado, una consideración importante es asegurar la suspensión/resuspensión completa del producto antes de la administración. Para minimizar las posibilidades de una administración incompleta, es necesario que un profesional de la salud realice la administración y siga pautas específicas en preparación y durante la administración. Por ejemplo, la etiqueta de INVEGA TRINZA® especifica que la jeringa que contiene la formulación debe agitarse vigorosamente durante al menos 15 segundos antes de la administración para garantizar una suspensión homogénea (correspondiente a las instrucciones de uso, IFU). También es necesario realizar la inyección lentamente, por ejemplo, durante un período de 20 a 30 segundos. También se recomienda agitar mientras la jeringa está en la posición inclinada hacia arriba. La etiqueta de INVEGA HAFYERA™ especifica que la jeringa que contiene la formulación debe agitarse (con la tapa de la punta de la jeringa apuntando hacia arriba) muy rápido durante al menos 15 segundos, seguido de un breve descanso y luego agitarse nuevamente durante 15 segundos.

- 60 **[0008]** Es posible que haya algunos casos de desviación de los protocolos de resuspensión debido a un error humano que podría conducir a una resuspensión insuficiente y, como resultado, a una administración incompleta de la suspensión de palmitato de paliperidona. Existe una necesidad de estrategias adicionales para garantizar que se produzca la resuspensión requerida de palmitato de paliperidona.

- 65 **[0009]** Janssen Pharmaceuticals et al.: "INVEGA TRINZA®", 15 de marzo de 2016, páginas 1-6, obtenido de Internet: URL: https://web.archive.org/web/20160315102845if_/https://www.janssenmd.com/pdf/invega-trinza/INVEGA-TRINZA_PI.pdf se relaciona con la información de prescripción del producto PP3M aprobado por la FDA.

[0010] Anónimo: "INVEGA SUSTENNA® (palmitato de paliperidona) suspensión inyectable de liberación prolongada, para uso intramuscular", 1 de junio de 2017, obtenido de Internet: URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022264s023lbl.pdf se relaciona con la información de prescripción del producto PPIM aprobado por la FDA.

[0011] El documento US 10,143,693 B2 se refiere a un método para tratar a pacientes que han omitido un tratamiento con una formulación en suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 3 meses de duración.

[0012] El documento EP 3311374 B1 se refiere a un dispositivo para entrenar o ayudar a los usuarios en una mezcla adecuada de componentes farmacéuticos.

[0013] El documento WO 2016/199170 A2 se refiere a partículas de palmitato de paliperidona y a un proceso para fabricar las mismas.

[0014] Srihari Gopal et al.: "Practical guidance for dosing and switching from paliperidone palmitate 1 monthly to 3 monthly formulation in schizophrenia", CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION, vol. 31, núm. 11, 2 de octubre de 2015, páginas 2043-2054 se refiere a consejos prácticos para la dosificación y el cambio de la formulación de palmitato de paliperidona de 1 mes a 3 meses en esquizofrenia.

RESUMEN

[0015] La invención se define en las reivindicaciones adjuntas y se refiere a métodos para mejorar la resuspendibilidad de una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona dentro de una jeringa que comprende mantener la jeringa en una orientación deseada durante el envío de la jeringa que varía de la orientación de la jeringa durante el almacenamiento previo al envío, en el que la orientación del almacenamiento previo al envío era de punta plana y la orientación de envío es sustancialmente horizontal. Las formas de realización preferidas de la invención se definen en las reivindicaciones dependientes.

[0016] En las formas de realización de la presente invención, la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona se selecciona del grupo que consiste en PP3M y PP6M. En una forma de realización, la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona es PP3M. En una forma de realización, la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona es PP6M.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0017]

Las FIGS. 1A-1F representan perfiles de inyección de fuerza para lotes de PP6M de calificación del rendimiento del proceso (PPQ) que se almacenaron respectivamente en una de cinco orientaciones espaciales diferentes.

Las FIGS. 2A-2D proporcionan curvas de fuerza de inyección para jeringas sometidas a experimentos de vibración mientras están en una orientación horizontal o de punta hacia abajo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE FORMAS DE REALIZACIÓN ILUSTRATIVAS

[0018] La materia inventiva actualmente divulgada puede entenderse más fácilmente con referencia a la siguiente descripción detallada tomada en relación con los ejemplos adjuntos, que forman parte de esta divulgación.

[0019] Como se emplea anteriormente y a lo largo de la divulgación, se entenderá que los siguientes términos y abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados.

[0020] En la presente divulgación, las formas singulares "un", "una", "el" y "ella" incluyen la referencia plural, y la referencia a un valor numérico particular incluye al menos ese valor particular, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, una referencia a "una formulación" es una referencia a una o más de dichas formulaciones y equivalentes de las mismas conocidos por los expertos en la técnica, etc. Además, cuando se indica que un determinado elemento "puede ser" X, Y o Z, dicho uso no pretende excluir en todos los casos otras opciones para el elemento.

[0021] Cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otra realización. En general, el uso del término "aproximadamente" indica aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se buscan obtener mediante la materia divulgada y debe interpretarse en el contexto específico en el que se usa, en función de su función. En algunas formas de realización, "aproximadamente X" (donde X es un valor numérico) se refiere a $\pm 10\%$ del valor indicado, inclusive. Por ejemplo, la frase "alrededor de 8" puede referirse a un valor de 7,2 a 8,8, inclusive. Este valor puede incluir "exactamente 8". Cuando estén presentes, todas las gamas son inclusivas y combinables. Por ejemplo, cuando se recita un rango de "1 a 5", el rango recitado debe interpretarse como que incluye opcionalmente los rangos "1 a 4", "1 a 3", "1-2", "1-2 y 4-

5", "1-3 y 5" y similares. Además, cuando se proporciona positivamente una lista de alternativas, dicha lista también puede incluir formas de realización en las que cualquiera de las alternativas puede excluirse. Por ejemplo, cuando se describe un rango de "1 a 5", dicha descripción puede respaldar situaciones en las que se excluye cualquiera de 1, 2, 3, 4 o 5; por lo tanto, una recitación de "1 a 5" puede respaldar "1 y 3-5, pero no 2", o simplemente "donde 2 no está incluido".

[0022] Debe entenderse que las referencias en el presente documento a métodos de tratamiento (por ejemplo, métodos para tratar la esquizofrenia) usando uno o más compuestos o formulaciones de los mismos (por ejemplo, suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona) también deben interpretarse como referencias a:

- uno o más compuestos o formulaciones de los mismos (por ejemplo, suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona) para uso en métodos de tratamiento, por ejemplo, esquizofrenia; y/o
- el uso de uno o más compuestos de sus formulaciones (por ejemplo, una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona) en la fabricación de un medicamento para tratar, por ejemplo, esquizofrenia.

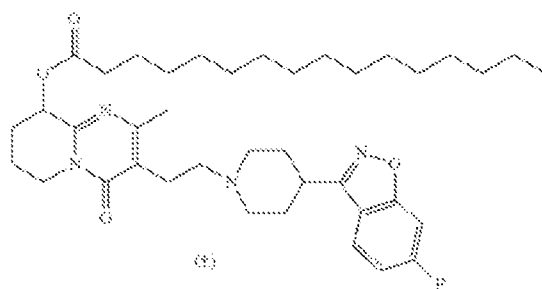
[0023] Como se describió anteriormente, existen protocolos de resuspensión para garantizar la administración completa de la suspensión inyectable de palmitato de paliperidona. Aunque las formulaciones de palmitato de paliperidona prescritas incluyen instrucciones claras en la etiqueta sobre el procedimiento correcto para preparar las formulaciones para la administración y el modo en que se debe realizar la inyección en sí, es posible que el personal de atención médica encargado de seguir los procedimientos especificados no lo haga. así de una manera que garantice una resuspensión adecuada del palmitato de paliperidona y, por tanto, la administración de la dosis prescrita al paciente que lo necesita.

[0024] Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que variar la orientación de las jeringas que contienen la suspensión de palmitato de paliperidona durante el proceso de envío con respecto a la orientación de las jeringas durante un período de almacenamiento previo al envío influye en la resuspendibilidad del producto farmacéutico en preparación para administración. En particular, se ha descubierto que mantener las jeringas en una orientación durante el envío que varía de la orientación de la jeringa durante el almacenamiento previo al envío, tal como en una orientación sustancialmente horizontal durante el envío, por ejemplo, a diferencia de la punta tradicional orientación hacia abajo cuando las jeringas también se almacenaron antes del envío en una orientación con la punta hacia abajo, mejora la resuspendibilidad del palmitato de paliperidona y, por tanto, mejora la probabilidad de que se produzca la administración completa de la dosis prescrita. Por lo tanto, el presente descubrimiento tiene el efecto de mitigar el error humano u otras causas de desviación del protocolo de resuspensión prescrito (por ejemplo, regular el tipo y la duración de la agitación) que pretende asegurar una resuspensión adecuada del palmitato de paliperidona. Como resultado de la mejora en la resuspensión del fármaco, se obtienen ciertos beneficios, tales como la reducción de la cantidad de fuerza requerida para la administración y, en general, se reducen las posibilidades de una administración incompleta. Esto también puede mejorar la resuspensión al reducir la fuerza de agitación necesaria para la resuspensión. El hecho de que se reduzcan las posibilidades de una administración incompleta significa, a su vez, que también se reduce el riesgo de que un paciente reciba una dosis inferior a la prevista de palmitato de paliperidona. Esto significa que en casos de desviación del protocolo de resuspensión prescrito, es menos probable que un paciente que sufre esquizofrenia a quien se le administra una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona con una jeringa que, por ejemplo, se ha mantenido en una orientación durante el envío que varía de la orientación de la jeringa durante el almacenamiento previo al envío, tal como en una orientación sustancialmente horizontal durante el envío, reciba una dosis inferior a la prevista que un paciente al que se le ha administrado una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona con una jeringa que, por ejemplo, se ha mantenido en la orientación tradicional inclinada hacia abajo durante el envío. Por lo tanto, la administración de una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona desde una jeringa que, por ejemplo, se ha mantenido en una orientación durante el envío que varía de la orientación de la jeringa durante el almacenamiento previo al envío, tal como en una orientación sustancialmente horizontal durante el envío, representa una contribución importante al campo de la terapia de la esquizofrenia.

[0025] En consecuencia, la invención se refiere a métodos para mejorar la resuspendibilidad de una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona dentro de una jeringa que comprende mantener la jeringa en una orientación durante el envío que varía de la orientación de la jeringa durante el almacenamiento previo al envío, en los que el almacenamiento previo al envío fue sencillo y la orientación del envío es sustancialmente horizontal.

[0026] En formas de realización de la presente invención, la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona se selecciona del grupo que consiste en PP3M y PP6M. En una forma de realización, la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona es PP3M. En una forma de realización, la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona es PP6M.

[0027] Los ésteres de paliperidona son agentes antipsicóticos que pertenecen a la clase química de los derivados de bencisoxazol, que contienen una mezcla racémica de (+)- y (-)-paliperidona, que se describen en las patentes de EE. UU. nº 5.254.556. El nombre químico del palmitato de paliperidona es (±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-hexadecanoato de tetrahidro-2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-c]pirimidin-9-ilo. La fórmula estructural es:



[0028] Los ésteres de paliperidona se pueden formular con excipientes farmacéuticos en formas de dosificación inyectables como se describe en la patente de EE. UU. N^{os} 5.254.556 y 6.077.843. Las formulaciones inyectables pueden formularse en vehículos acuosos.

[0029] La suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona puede ser, por ejemplo, una formulación disponible comercialmente que está destinada a la administración a un sujeto una vez cada tres meses, una vez cada seis meses o algún otro intervalo.

[0030] Las formulaciones comercialmente disponibles que son para administración una vez cada tres meses incluyen INVEGA TRINZA® o TREVICTA®. Véase también la patente estadounidense n^o 10.143.693. En la presente divulgación, "PP3M" se refiere a una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona u otro tipo de formulación que tiene una cantidad de palmitato de paliperidona adecuada para un intervalo de dosificación de aproximadamente tres meses. Por ejemplo, "PP3M" puede referirse a una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona que tiene un intervalo de dosificación de aproximadamente tres meses.

[0031] Las formulaciones disponibles comercialmente que son para administración una vez cada seis meses incluyen INVEGA HAFYERA™ en los Estados Unidos. Una formulación para administración una vez cada seis meses ha recibido autorización de comercialización en Europa con el nombre comercial BYANLI®. En la presente divulgación, "PP6M" se refiere a una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona u otro tipo de formulación que tiene una cantidad de palmitato de paliperidona adecuada para un intervalo de dosificación de aproximadamente seis meses. Por ejemplo, "PP6M" puede referirse a una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona que tiene un intervalo de dosificación de aproximadamente seis meses. Normalmente, a PP6M se le proporcionará una dosis en el intervalo de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1600 mg de palmitato de paliperidona para proporcionar una concentración terapéutica sostenida de paliperidona durante el intervalo de dosificación de seis meses. Preferiblemente, el PP6M se proporcionará en dosis de aproximadamente 1092 mg o aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona. El medicamento se hidroliza a la fracción activa, paliperidona, lo que da como resultado dosis de aproximadamente 700 mg eq. o 1000 mg eq. de paliperidona, respectivamente.

[0032] PP6M se proporciona preferiblemente en una jeringa precargada (copolímero de olefina cíclica) precargada con 700 mg eq. (3,5 ml) o 1000 mg eq. (5,0 ml) de paliperidona (como 1092 mg o 1560 mg de palmitato de paliperidona, respectivamente) con un tapón de émbolo, un vástago de émbolo y una tapa de punta (goma de bromobutilo), un tope y una aguja, preferiblemente de calibre 20 (G) de pared delgada, aguja de seguridad de 1,5 pulgadas.

[0033] Normalmente, a PP3M se le proporcionará una dosis en el intervalo de aproximadamente 270 mg a aproximadamente 825 mg de palmitato de paliperidona para proporcionar una concentración terapéutica sostenida de paliperidona durante el intervalo de dosificación de tres meses. Preferiblemente, el PP3M se proporcionará en dosis de aproximadamente 273, 410, 546 u 819 mg de palmitato de paliperidona. El medicamento se hidroliza a la fracción activa, paliperidona, lo que da como resultado dosis de aproximadamente 175, 263, 350 o 525 mg eq. de paliperidona, respectivamente.

[0034] PP3M se proporciona preferiblemente en una jeringa precargada (copolímero de olefina cíclica) precargada con aproximadamente 175 mg eq. a aproximadamente 525 mg eq. con un tapón de émbolo, una varilla de émbolo y una tapa de punta (caucho de bromobutilo), un tope posterior y una aguja, preferiblemente una aguja de seguridad de pared delgada de calibre 20 (G), de 1,5 pulgadas, o una aguja de pared delgada de calibre 22 (G), aguja de seguridad de 1 pulgada.

[0035] En ciertas formas de realización, PP3M y PP6M pueden tener la misma formulación y diferir en términos del volumen total de la formulación en suspensión que se aloja dentro de las jeringas respectivas. La suspensión de palmitato de paliperidona que se utiliza según los presentes métodos puede contener, en cantidades absolutas, de aproximadamente 250 a aproximadamente 1600 mg de palmitato de paliperidona. La cantidad de palmitato de paliperidona en la suspensión puede ser, por ejemplo, 273, 410, 546 u 819 mg. En determinadas formas de realización, la cantidad de palmitato de paliperidona en la suspensión puede ser 1092 o 1560 mg.

- [0036]** En ciertas formas de realización, una formulación de 3 meses (PP3M) tiene tamaños de partículas promedio de menos de aproximadamente 20 µm a aproximadamente 1 µm. En otras formas de realización, las partículas tienen un tamaño de partícula promedio (d50) de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 15 µm; desde aproximadamente 3 µm hasta aproximadamente 10 µm; o desde aproximadamente 5 µm hasta aproximadamente 9 µm. El d90 puede tener aproximadamente 50 µm; desde aproximadamente 10 µm hasta aproximadamente 30 µm; o desde aproximadamente 10 µm hasta aproximadamente 20 µm. El d10 puede ser de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 10 µm, o de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 5 µm.
- [0037]** En ciertas formas de realización, una formulación de 6 meses (PP6M) tiene un tamaño de partícula promedio de menos de aproximadamente 30 µm a aproximadamente 1 µm; o aproximadamente 20 µm a aproximadamente 1 µm. En otras formas de realización, las partículas tienen un tamaño de partícula promedio (d50) de aproximadamente 3 µm a aproximadamente 25 µm; desde aproximadamente 5 µm hasta aproximadamente 15 µm; desde aproximadamente 3 µm hasta aproximadamente 10 µm; o desde aproximadamente 5 µm hasta aproximadamente 9 µm. El d90 puede ser de 60 µm; o aproximadamente 50 µm; desde aproximadamente 10 µm hasta aproximadamente 30 µm; o desde aproximadamente 10 µm hasta aproximadamente 20 µm. El d10 puede ser de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 15 µm; desde aproximadamente 1 µm hasta aproximadamente 10 µm; o aproximadamente 1 µm a aproximadamente 5 µm.
- [0038]** Como se usa en el presente documento, d10: la proporción de partículas con diámetros menores que este valor es 10 %; d50: la parte de partículas con diámetros menores a este valor es del 50 %; d90: la parte de partículas con diámetros menores que este valor es 90 %; cuando se mide mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica, tales como fraccionamiento de flujo de campo de sedimentación, espectroscopia de correlación de fotones o centrifugación de disco.
- [0039]** Las formulaciones de nanopartículas acuosas adecuadas se describen en las patentes de EE. UU. nº 6.555.544. En algunas formas de realización, la formulación comprende micropartículas, un tensioactivo, un agente de suspensión y, opcionalmente, uno o más ingredientes adicionales seleccionados del grupo que consiste en conservantes, tampones y un agente isotonzante.
- [0040]** Se cree que los modificadores de superficie útiles para formulaciones de palmitato de paliperidona incluyen aquellos que se adhieren físicamente a la superficie del agente activo pero no se unen químicamente al mismo. Los modificadores de superficie adecuados pueden seleccionarse entre excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Dichos excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos. Los modificadores de superficie preferidos incluyen tensioactivos aniónicos y no iónicos. Ejemplos representativos de excipientes incluyen gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), goma arábica, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, alcohol cetosteárfico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, éteres de polioxietileno alquílico, por ejemplo, éteres de macrogol tales como cetomacrogol 1000, derivados de aceite de ricino polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, por ejemplo, los TWEENS™ disponibles comercialmente, polietilenglicoles, estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de aluminato de magnesio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), poloxámeros, tiloxapol y polivinilpirrolidona (PVP). La mayoría de estos excipientes se describen detalladamente en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado conjuntamente por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society of Great Britain, Pharmaceutical Press, 1986. Los modificadores de superficie están disponibles comercialmente y/o pueden prepararse mediante técnicas conocido en la técnica. Se pueden usar dos o más modificadores de superficie en combinación.
- [0041]** Los modificadores de superficie particularmente preferidos incluyen polivinilpirrolidona; tiloxapol; poloxámeros, tales como PLURONIC™ F68, F108 y F127 que son copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno disponibles en BASF; poloxaminas, tales como TETRONIC™ 908 (T908) que es un copolímero de bloques tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de etileno y óxido de propileno a etilendiamina disponible en BASF; dextrano; lecitina; Aerosol OT™ (AOT), que es un éster dioctílico del ácido sulfosuccínico sódico disponible en Cytec Industries; DUPONOL™ P que es un laurilsulfato de sodio disponible en DuPont; TRITON™ X-200, que es un poliétersulfonato de alquilario disponible en Rohm and Haas; TWEEN™ 20, 40, 60 y 80 que son ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán disponibles en ICI Specialty Chemicals; SPAN™ 20, 40, 60 y 80 que son ésteres de sorbitán de ácidos grasos; ARLACEL™ 20, 40, 60 y 80 que son ésteres de sorbitán de ácidos grasos disponibles en Hercules, Inc.; CARBOWAX™ 3550 y 934 que son polietilenglicoles disponibles en Union Carbide; CRODESTA™ F110 que es una mezcla de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa disponible en Croda Inc.; CRODESTA™ SL-40 que está disponible en Croda, Inc.; cloruro de hexildeciltrimetilamonio (CTAC); albúmina de suero bovino y SA90HCO que tiene la siguiente fórmula: $C_{18}H_{17}CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$. Los modificadores de superficie que se han encontrado particularmente útiles incluyen tiloxapol y un poloxámero, preferiblemente Pluronic™ F108 y Pluronic™ F68.
- [0042]** Pluronic™ F108 corresponde al poloxámero 338 y es el copolímero en bloque de polioxietileno y polioxipropileno que se ajusta generalmente a la fórmula $HO[CH_2CH_2O]_x[CH(CH_3)CH_2O]_y[CH_2CH_2O]_zH$ en la que los valores promedio de x, y y z son respectivamente 128, 54 y 128. Otros nombres comerciales de poloxámero 338 son Hodag NONIONIC™

1108-F disponible en Hodag, y SYNPERONIC™ PE/F108 disponible en ICI Americas. La cantidad relativa óptima de palmitato de paliperidona y el modificador de superficie depende de varios parámetros.

[0043] La cantidad óptima del modificador de superficie puede depender, por ejemplo, del modificador de superficie particular seleccionado, la concentración micelar crítica del modificador de superficie si forma micelas, el área de superficie del agente antipsicótico, etc. El modificador de superficie específico preferiblemente está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg por metro cuadrado de superficie del palmitato de paliperidona. Se prefiere en el caso del palmitato de paliperidona (palmitato de 9-hidroxisperidona) usar PLURONIC™ F108 como modificador de superficie; se prefiere una cantidad relativa (p/p) de ambos ingredientes de aproximadamente 6:1.

[0044] Las partículas de una suspensión de palmitato de paliperidona se pueden preparar mediante un método que comprende las etapas de dispersar palmitato de paliperidona en un medio de dispersión líquido y aplicar medios mecánicos en presencia de medios trituradores para reducir el tamaño de partícula del agente antipsicótico a un promedio efectivo. tamaño de partícula. Las partículas se pueden reducir de tamaño en presencia de un modificador de superficie. Alternativamente, las partículas se pueden poner en contacto con un modificador de superficie después del desgaste.

[0045] Un procedimiento general para preparar las partículas de una suspensión de palmitato de paliperidona puede incluir (a) obtener palmitato de paliperidona; (b) añadir el palmitato de paliperidona a un medio líquido para formar una premezcla; y (c) someter la premezcla a medios mecánicos en presencia de un medio de molienda para reducir el tamaño de partícula promedio efectivo.

[0046] El palmitato de paliperidona se puede preparar usando técnicas conocidas en la técnica. Se prefiere que el tamaño de partícula del palmitato de paliperidona sea inferior a aproximadamente 100 µm como determinado mediante análisis de tamiz. Si el tamaño de partícula del palmitato de paliperidona es superior a aproximadamente 100 µm, entonces se prefiere que el tamaño de las partículas de palmitato de paliperidona se reduzca a menos de 100 µm.

[0047] Después, el palmitato de paliperidona se puede añadir a un medio líquido en el que es esencialmente insoluble para formar una premezcla. La concentración de palmitato de paliperidona en el medio líquido (porcentaje peso por peso) puede variar ampliamente y depende del agente antipsicótico seleccionado, el modificador de superficie seleccionado y otros factores. Las concentraciones adecuadas de palmitato de paliperidona en las composiciones varían desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 60 %, preferiblemente desde aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 30 %, y más preferiblemente, es aproximadamente el 7 % (p/v). Para PP3M, se prefiere utilizar una concentración de aproximadamente 200 mg eq. de paliperidona por mL o aproximadamente 312 mg de palmitato de paliperidona por mL. Para PP6M, se prefiere utilizar una concentración de aproximadamente 200 mg eq. de paliperidona por mL o aproximadamente 312 mg de palmitato de paliperidona por mL.

[0048] Otro procedimiento ejemplar implica la adición de un modificador de superficie a la premezcla antes de someterla a medios mecánicos para reducir el tamaño de partícula promedio efectivo. La concentración del modificador de superficie (porcentaje peso por peso) puede variar de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 90 %, preferiblemente de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 80 %, y más preferiblemente es aproximadamente 7 % (p/v).

[0049] La premezcla se puede usar directamente sometiéndola a medios mecánicos para reducir el tamaño de partícula promedio efectivo en la dispersión al tamaño de partícula deseado. Se prefiere que la premezcla se use directamente cuando se usa un molino de bolas para desgaste. Alternativamente, el agente antipsicótico y, opcionalmente, el modificador de superficie, se pueden dispersar en el medio líquido usando una agitación adecuada tal como, por ejemplo, un molino de rodillos o un mezclador tipo Cowles, hasta que se consiga una dispersión homogénea.

[0050] Los medios mecánicos aplicados para reducir el tamaño medio efectivo de partícula del antipsicótico pueden adoptar convenientemente la forma de un molino de dispersión. Los molinos de dispersión adecuados incluyen un molino de bolas, un molino attritor, un molino vibratorio, un molino planetario, molinos de medios tales como un molino de arena y un molino de perlas. Se prefiere un molino de medios debido al tiempo de molienda relativamente más corto requerido para proporcionar la reducción deseada en el tamaño de partícula. Para la molienda de medios, en algunas formas de realización, la viscosidad aparente de la premezcla está preferiblemente en cualquier punto entre aproximadamente 0,1 Pa·s y aproximadamente 1 Pa·s. En algunas formas de realización, para el molino de bolas, la viscosidad aparente de la premezcla está preferiblemente en cualquier punto entre aproximadamente 1 mPa·s y aproximadamente 100 mPa·s.

[0051] Los medios de molienda para la etapa de reducción del tamaño de partículas se pueden seleccionar entre medios rígidos, preferiblemente de forma esférica o particulada, que tienen un tamaño promedio menor que aproximadamente 3 mm y, más preferiblemente, menor que aproximadamente 1 mm. Es deseable que tales medios puedan proporcionar a las partículas de la invención tiempos de procesamiento más cortos e impartir menos desgaste al equipo de molienda. Se cree que la selección del material para los medios de molienda no es crítica. Sin embargo, aproximadamente el 95 % de ZrO estabilizado con magnesia, silicato de circonio y medios trituradores de vidrio proporciona partículas que son aceptables para la preparación de composiciones farmacéuticas. Además, son útiles otros medios, tales como perlas poliméricas, acero inoxidable, titanio, alúmina y aproximadamente un 95 % de ZrO estabilizado con itrio. Los medios de molienda preferidos tienen una densidad superior a aproximadamente 2,5 g/cm³ e incluyen aproximadamente un 95 % de ZrO estabilizado con magnesia y perlas poliméricas.

[0052] El tiempo de desgaste puede variar ampliamente y depende principalmente de los medios mecánicos particulares y las condiciones de procesamiento seleccionadas. Para los laminadores, es posible que se requieran tiempos de procesamiento de hasta dos días o más para partículas de tamaño más pequeño.

[0053] El tamaño de las partículas debe reducirse a una temperatura que no degrade significativamente el agente antipsicótico. Normalmente se prefieren temperaturas de procesamiento de menos de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C. Si se desea, el equipo de procesamiento puede enfriarse con un equipo de enfriamiento convencional. El método se lleva a cabo convenientemente en condiciones de temperatura ambiente y a presiones de procesamiento que sean seguras y efectivas para el proceso de molienda.

[0054] El modificador de superficie, si no estaba presente en la premezcla, normalmente se añade a la dispersión después del desgaste en una cantidad, por ejemplo, como se describe para la premezcla anteriormente. A continuación, la dispersión se puede mezclar, por ejemplo, agitando vigorosamente. Opcionalmente, la dispersión se puede someter a una etapa de sonicación usando, por ejemplo, una fuente de alimentación ultrasónica.

[0055] Las composiciones acuosas pueden comprender además un agente de suspensión y un tampón, y opcionalmente uno o más de un conservante y un agente isotonzante. Ingredientes particulares pueden funcionar como dos o más de estos agentes simultáneamente, por ejemplo, comportarse como un conservante y un tampón, o comportarse como un tampón y un agente isotonzante.

[0056] Los agentes de suspensión adecuados (también denominados estabilizadores físicos) para uso en las suspensiones acuosas según la presente invención son derivados de celulosa, por ejemplo metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginatos, quitosano, dextranos, gelatina., polietilenglicoles, éteres de polioxietileno y polioxipropileno. Preferiblemente se usa carboximetilcelulosa sódica en una concentración de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 %, lo más preferiblemente aproximadamente 1 % (p/v).

[0057] Los agentes humectantes adecuados preferidos de entre los tensioactivos enumerados para uso en las suspensiones acuosas según la presente invención son derivados de polioxietileno de ésteres de sorbitán, por ejemplo polisorbato 20 y polisorbato 80, lecitina, éteres de polioxietileno y polioxipropileno, desoxicolato de sodio. Preferiblemente, el polisorbato 20 se usa en una concentración de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 3 %, más preferiblemente aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 %, lo más preferiblemente aproximadamente 1,1 % (p/v).

[0058] Los agentes tampón adecuados son sales de ácidos débiles y se deben usar en cantidad suficiente para hacer que la dispersión tenga un pH de aproximadamente 6,0 a básico. Preferiblemente, el pH está en un intervalo de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 9,0; o en el intervalo de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,0; o aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5. Por ejemplo, el pH está en el intervalo de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 6,5; o de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,0; o de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,5; o de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 8,0; o de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 8,5; o desde aproximadamente 8,5 hasta aproximadamente 9,0. Es particularmente preferido el uso de una mezcla de hidrogenofosfato disódico (anhidro) (típicamente aproximadamente 0,9 % (p/v)) y dihidrógenofosfato sódico monohidrato (típicamente aproximadamente 0,6 % (p/v)). Este tampón también hace que la dispersión sea isotónica y, además, menos propensa a la floculación del éster suspendido en ella.

[0059] Los conservantes pueden incluir antimicrobianos y antioxidantes que pueden seleccionarse del grupo que consiste en ácido benzoico, alcohol bencílico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, clorbutol, un galato, un hidroxibenzoato, EDTA, fenol, clorocresol, metacresol, cloruro de bencetonio, cloruro de miristil-gamma-piccolinio, acetato fenilmercúrico y timerosal. En particular, es alcohol bencílico el que se puede utilizar en una concentración de hasta aproximadamente el 2 % (p/v), preferiblemente hasta aproximadamente el 1,5 % (p/v).

[0060] Los agentes isotonzantes son, por ejemplo, cloruro de sodio, dextrosa, manitol, sorbitol, lactasa, sulfato de sodio. Las suspensiones comprenden convenientemente de aproximadamente 0 % a aproximadamente 10 % (p/v) de agente isotonzante. El manitol se puede usar en una concentración de aproximadamente 0 % a aproximadamente 7 %, más preferiblemente, sin embargo, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 % (p/v), especialmente de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 2 % (p/v) de uno o más electrolitos se utilizan para hacer que la suspensión sea isotónica, aparentemente porque los iones ayudan a prevenir la floculación del éster suspendido. En particular, los electrolitos del tampón sirven como agente isotonzante.

[0061] Una característica particularmente deseable para una formulación inyectable se relaciona con la facilidad con la que se puede administrar. En particular, una inyección de este tipo debería ser factible utilizando una aguja lo más fina posible en un lapso de tiempo lo más corto posible. Esto se puede lograr con las suspensiones acuosas de la presente invención manteniendo ciertas viscosidades que pueden absorberse fácilmente con una jeringa (por ejemplo, de un vial) e inyectarse a través de una aguja fina. Por ejemplo, en algunas formas de realización la viscosidad está por debajo de aproximadamente 75 mPa·s, o por debajo de aproximadamente 60 mPa·s a temperatura ambiente. Para PP3M, normalmente se utiliza una aguja de 22G y 1½ pulgadas o una aguja de 22G y 1 pulgada. Para PP6M, normalmente se utiliza una aguja de 20G y 1½ pulgada.

[0062] Idealmente, las suspensiones acuosas para uso de acuerdo con los presentes métodos incluyen tanto profármaco como pueda tolerarse para mantener el volumen inyectado al mínimo, y la menor cantidad posible de otros ingredientes.

5 **[0063]** En particular para PP3M o PP6M, la composición puede comprender, o consistir esencialmente en, (a) de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 mg/mL de profármaco; (b) de aproximadamente 2 a aproximadamente 25 mg/mL de agente humectante; (c) de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 50 mg/mL de uno o más agentes tamponadores; (d) de aproximadamente 25 a aproximadamente 150 mg/mL de un agente de suspensión; (e) opcionalmente hasta aproximadamente 2 % (p/v) de conservantes; y (f) agua c.s.p. al 100 %. Normalmente, la
10 composición de PP3M o PP6M tiene un pH de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,0, preferiblemente aproximadamente un pH de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5.

15 **[0064]** En otras formas de realización, para PP3M o PP6M, la composición puede comprender o consistir esencialmente en (a) de aproximadamente 250 a aproximadamente 400 mg/mL de profármaco; (b) de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg/mL de agente humectante; (c) de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 mg/mL de uno o más agentes tamponadores; (d) de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg/mL de un agente de suspensión; (e) opcionalmente hasta aproximadamente 2 % (p/v) de conservantes; y (f) agua c.s.p. al 100 %.

20 **[0065]** En otras formas de realización, para PP3M o PP6M, la composición puede comprender, o consistir esencialmente en, (a) de aproximadamente 280 a aproximadamente 350 mg/mL de profármaco; (b) de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 mg/mL de agente humectante; (c) de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 mg/mL de uno o más agentes tampón; (d) de aproximadamente 65 a aproximadamente 85 mg/mL de un agente de suspensión; (e) opcionalmente hasta aproximadamente 2 % (p/v) de conservantes; y (f) agua c.s.p. al 100 %.

25 **[0066]** El ingrediente activo en PP3M o PP6M comprende palmitato de paliperidona (aproximadamente 312 mg/mL). En ciertas formas de realización preferidas, los ingredientes inactivos en PP3M o PP6M serán polisorbato 20 (aproximadamente 10 mg/mL), polietilenglicol 4000 (aproximadamente 75 mg/mL), monohidrato de ácido cítrico (aproximadamente 7,5 mg/mL), monohidrato de dihidrógeno fosfato de sodio. (aproximadamente 6 mg/mL), hidróxido de sodio (aproximadamente 5,4 mg/mL) y agua para inyección. Un PP3M ejemplificado se describe en el Ejemplo 1. Un
30 PP6M ejemplificado se describe en el Ejemplo 2.

[0067] Los presentes métodos incluyen mantener una jeringa que contiene una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona en una orientación sustancialmente horizontal durante el envío de la jeringa. Los presentes métodos también incluyen mantener una jeringa que contiene una suspensión inyectable de liberación
35 prolongada de palmitato de paliperidona en una orientación durante el envío que varía de la orientación de la jeringa durante el almacenamiento previo al envío, tal como en una orientación sustancialmente horizontal durante el envío de la jeringa cuando la orientación durante el almacenamiento previo al envío fue un desastre.

40 **[0068]** De acuerdo con los presentes métodos, variar la orientación de la jeringa durante el envío después de dicho almacenamiento previo al envío puede significar mantener la jeringa en una orientación de envío que representa una desviación angular de la orientación durante el almacenamiento de aproximadamente 45 a aproximadamente 135 grados. Por ejemplo, la orientación de la jeringa durante el envío puede variar con respecto a la orientación de la jeringa durante el almacenamiento previo al envío en aproximadamente 45, 50, 55, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130 o 135 grados.
45

[0069] La orientación de la jeringa durante el envío es sustancialmente horizontal. Esto es especialmente adecuado cuando la orientación de la jeringa durante el almacenamiento previo al envío es con la punta hacia abajo (en donde la "punta" de la jeringa se refiere a la parte de la jeringa a la que se une una aguja para fines de inyección). Una orientación sustancialmente horizontal puede referirse a una orientación en la que la jeringa está en un ángulo que está más cerca
50 de 0° que de 90° con respecto al punto de referencia aplicable, tal como el suelo, normal a la fuerza de gravedad, o el piso del vehículo en el que se envía la jeringa. Por ejemplo, una orientación sustancialmente horizontal puede referirse a una orientación que está en 0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 3, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, o 44 grados con respecto al punto de referencia pertinente.

55 **[0070]** En otras formas de realización que no están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la orientación de la jeringa durante el envío puede estar sustancialmente inclinada hacia arriba. Esto representa una orientación de envío adecuada cuando la orientación de la jeringa durante el almacenamiento previo al envío era inclinada hacia abajo o sustancialmente horizontal. Una orientación con la punta hacia arriba puede referirse a una orientación en la que la jeringa forma un ángulo tal que la punta está más cerca de 90° que de 0° en relación con el punto de referencia aplicable, como el suelo, normal a la fuerza de gravedad, o el suelo del vehículo en el que se envía la jeringa. Por ejemplo, una
60 orientación inclinada hacia arriba puede referirse a una orientación que es 90, 89, 88, 87, 86, 85, 84, 83, 82, 81, 80, 79, 78, 77, 76, 75, 74, 73, 72, 71, 70, 69, 68, 67, 66, 65, 64, 63, 62, 61, 60, 59, 58, 57, 56, 55, 54, 53, 52, 51, 50, 49, 48, 47, o 46 grados con respecto al punto de referencia pertinente.

65 **[0071]** Una orientación de punta hacia abajo puede referirse a una orientación en la que la jeringa se gira 180° con respecto a una de las orientaciones de punta hacia arriba descritas en el presente documento.

[0072] Independientemente de la orientación particular durante el envío, "mantener" una orientación significa preferiblemente que los ángulos aceptables se aplican durante la mayor parte del tiempo durante el proceso de envío. Idealmente, cuando se desea una orientación sustancialmente horizontal durante el envío, la jeringa se mantiene durante el envío en un ángulo que siempre es normal a la fuerza de gravedad, pero, como práctica. De todas formas, inevitablemente se producen variaciones en la orientación durante el envío debido a cambios en la orientación del vehículo en el que se envía la jeringa. Por ejemplo, la orientación de una jeringa puede ser normal a la fuerza de gravedad cuando un camión en el que se carga la jeringa para su envío está en reposo sobre una topografía plana, pero esta orientación cambia cuando el camión sube o baja una colina durante el proceso de envío. Por lo tanto, un punto de referencia útil puede ser el piso del vehículo de envío en lugar de la fuerza de gravedad, y preferiblemente la jeringa se mantiene en una orientación que sea sustancialmente paralela al piso del vehículo durante el envío.

[0073] Mantener una orientación particular durante el envío de la jeringa puede comprender cargar la jeringa en un vehículo de envío en la orientación deseada, monitorear la jeringa durante el envío para confirmar el mantenimiento de la orientación deseada, o ambas. Cargar la jeringa en un vehículo de envío en la orientación deseada se refiere a la manera en que el paquete que alberga la jeringa se coloca en el vehículo de envío, con la intención de que la orientación en el momento en que se coloca el paquete en el vehículo de envío no sea cambiada deliberadamente durante el proceso de envío. Monitorear la jeringa durante el envío para confirmar el mantenimiento de la orientación deseada puede incluir observación directa o indirecta por parte de una persona, por un sistema automático que está programado para confirmar el cumplimiento de la orientación deseada, o una combinación de estos. La observación directa por parte de una persona puede incluir la inspección visual por parte de una persona del embalaje que alberga la jeringa. La observación indirecta puede incluir el uso de un sensor que está conectado a la jeringa, al paquete que contiene la jeringa o a ambos, o que de otro modo permite monitorearla. El sensor puede, por ejemplo, ser capaz de adquirir y transmitir información relativa a la orientación de la jeringa y/o del paquete a un observador humano, quien determina si la información transmitida indica que la jeringa se mantiene en la orientación requerida durante el proceso de envío. Los sensores también pueden ser capaces de transmitir una alarma o alguna otra notificación si la orientación del contenedor o paquete se ha desviado de la orientación apropiada, por ejemplo, si el contenedor/paquete se ha desplazado durante el envío. En una forma de realización, la orientación particular, o la orientación deseada, es sustancialmente horizontal.

[0074] Los monitores o sensores humanos que pueden detectar información relativa a la orientación de la jeringa pueden proporcionar una determinación directa de la orientación de la jeringa, o pueden hacerlo indirectamente, determinando la orientación del paquete que aloja la jeringa. Por ejemplo, las marcas en el exterior del paquete pueden proporcionar una señal visual a un sensor o monitor humano que indica la orientación correspondiente de la jeringa alojada dentro del paquete. En consecuencia, la jeringa puede alojarse en un recipiente (paquete) que comprende una superficie exterior que lleva instrucciones o marcas que permiten el mantenimiento del recipiente durante el envío en una orientación que corresponde a la orientación de la jeringa que se desea (por ejemplo, una orientación sustancialmente horizontal). En algunas formas de realización, las instrucciones pueden proporcionarse en los idiomas apropiados, dependiendo del origen, el personal que realiza el envío y el destino de la jeringa. En algunas formas de realización, las marcas en la superficie exterior del recipiente pueden ser una flecha que indica qué lado del recipiente debe orientarse en la parte superior, inferior o lateral, según corresponda. Cuando se cumpla con las instrucciones o marcas, una jeringa que se encuentre alojada dentro del contenedor será orientada correctamente de acuerdo con los presentes métodos.

[0075] El envío de la jeringa puede ocurrir por cualquier medio de transporte requerido, tal como dirigible (avión, helicóptero o similar), camión, barco, ferrocarril, o por cualquier combinación de estos medios que pueda ocurrir desde el punto de envío desde la instalación de fabricación del medicamento hasta el centro de atención médica donde se realiza la administración. La duración total del envío puede ser cualquier período que sea necesario para transportar la jeringa desde el lugar de almacenamiento inicial a un segundo lugar, tal como a un centro de atención médica. Por ejemplo, la duración del envío puede ser de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 horas. El proceso de envío puede implicar períodos de tiempo durante los cuales se transporta la jeringa, con uno o más intervalos durante los cuales la jeringa no se transporta, tal como un depósito de almacenamiento temporal antes de un intervalo adicional de transporte. Para los fines de la presente divulgación, la duración del envío puede, pero no necesariamente debe, referirse a la cantidad total de tiempo que transcurre desde la retirada de la jeringa de la instalación de almacenamiento inicial después de la fabricación, hasta la llegada a la instalación donde se lleva a cabo la administración.

[0076] Los presentes métodos pueden comprender además, después del envío de la jeringa y antes de la administración de la suspensión del fármaco, mantener la jeringa en un lugar de almacenamiento en una orientación deliberadamente seleccionada, tal como en una orientación sustancialmente horizontal. En este contexto, debido a que es probable que el piso de una instalación de almacenamiento esté nivelado y, por lo tanto, sea normal a la fuerza de gravedad, la orientación sustancialmente horizontal puede referirse preferiblemente a un ángulo que es sustancialmente paralelo al piso de la instalación de almacenamiento. Esto puede significar que el ángulo entre el eje longitudinal de la jeringa y el suelo de la instalación de almacenamiento es preferiblemente inferior a aproximadamente 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 grado.

[0077] Como se describió anteriormente, los presentes métodos facilitan y mejoran la resuspensión del contenido de la jeringa de palmitato de paliperidona. Un resultado previsto de resuspender las partículas de palmitato de paliperidona es la reducción o eliminación del residuo que representa el palmitato de paliperidona no resuspendido dentro de la punta de la jeringa. En la medida en que la resuspensión sea incompleta, el palmitato de paliperidona no resuspendido puede

permanecer dentro de la punta de la jeringa después de la administración y, por lo tanto, representa un fármaco no administrado y es un indicador de una administración incompleta. Minimizar la cantidad de residuos que representan palmitato de paliperidona no resuspendido que permanece dentro de la punta de la jeringa después de la administración representa un beneficio adicional resultado de los métodos actualmente divulgados. Por ejemplo, de acuerdo con los presentes métodos, la punta de la jeringa no puede contener más de aproximadamente 3, 2,5, 2, 1,5, 1 o 0,5 mm de residuo que representa palmitato de paliperidona no resuspendido después de la administración. En algunas formas de realización, la punta de la jeringa contiene aproximadamente 3, 2,8, 2,6, 2,5, 2,4, 2,2, 2,1, 2, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 o cero mm de residuo que representa palmitato de paliperidona no resuspendido después de la administración.

[0078] La jeringa puede ser de cualquier tipo y estar equipada con cualquier aguja que sea adecuada para el almacenamiento y la administración de la suspensión inyectable de palmitato de paliperidona. Por ejemplo, la jeringa puede tener una capacidad de 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 2,8, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 4,25, 4,5, 4,75, 5, 5,25, 5,5, 5,75, 6, 6,25, 6,5, 6,75 o 7 mL. En algunas formas de realización, la jeringa tiene una capacidad de 1, 2,25, 2,8 o 3 mL e incluye una aguja de calibre 22 que mide 1 o 1,5 pulgadas de largo. En algunas formas de realización, la jeringa tiene una capacidad de 5 mL e incluye una aguja de calibre 20 que mide 1,5 pulgadas de largo. Con respecto a cualquiera de las invenciones actualmente descritas, el volumen de la suspensión inyectable de palmitato de paliperidona con una jeringa puede ser, por ejemplo, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 2,8, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 4,25, 4,5, 4,75, 5, 5,25, 5,5, 5,75, 6, 6,25, 6,5, 6,75 o 7 mL.

[0079] Los presentes métodos pueden comprender además la etapa de administrar la suspensión desde la jeringa (es decir, que se había mantenido en una orientación deseada durante el envío) a un paciente. La orientación deseada es sustancialmente horizontal. La administración de la suspensión debe realizarse, por ejemplo, de acuerdo con los protocolos descritos en la etiqueta de los productos de suspensión inyectables de liberación prolongada de palmitato de paliperidona disponibles comercialmente antes mencionados. Aunque los métodos presentes mitigan ciertos casos en los que el personal de atención médica no cumple con precisión los pasos recomendados antes y durante la administración de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona, sigue siendo aconsejable administrar la suspensión desde la jeringa de acuerdo con los presentes métodos. métodos para cumplir con los protocolos de etiquetado.

[0080] Al mismo tiempo, los presentes métodos permiten una reducción de la fuerza requerida para la inyección de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona desde una jeringa que se ha mantenido en una orientación sustancialmente horizontal durante el envío de la jeringa. Por ejemplo, la fuerza requerida para la inyección desde la jeringa puede ser aproximadamente entre un 5 y un 60 % menor que la fuerza requerida para la inyección de una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona desde una jeringa que no se mantuvo en una orientación sustancialmente horizontal durante el envío de la jeringa. La fuerza requerida para la inyección desde la jeringa puede ser, por ejemplo, aproximadamente un 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 % menos que la fuerza requerida para la inyección de una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de una jeringa que no se mantuvo en una orientación sustancialmente horizontal durante el envío de la jeringa. En algunas formas de realización, la fuerza requerida para la inyección desde la jeringa puede ser aproximadamente 10-55, 15-50, 20-50, 25-45 o 30-40 % menos que la fuerza requerida para la inyección de una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de una jeringa que no se mantuvo en una orientación sustancialmente horizontal durante el envío de la jeringa. Además, y al mismo tiempo, los presentes métodos permiten una reducción de la fuerza requerida para la inyección de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona desde una jeringa que se ha mantenido en una orientación durante el envío que varía de la orientación de la jeringa durante el almacenamiento previo al envío, en el que el almacenamiento previo al envío era de punta plana y la orientación de envío es sustancialmente horizontal. Por ejemplo, la fuerza requerida para la inyección desde la jeringa puede ser aproximadamente 5-60 % menor que la fuerza requerida para la suspensión inyectable de liberación prolongada de paliperidona de palmitato de una jeringa que no se mantuvo en una orientación durante el envío que varía de la orientación de la jeringa durante el almacenamiento previo al envío. La fuerza requerida para la inyección desde la jeringa puede ser, por ejemplo, aproximadamente un 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 % menos que la fuerza requerida para la suspensión inyectable de liberación prolongada de paliperidona de palmitato de una jeringa que no se mantuvo en una orientación durante el envío que varía de la orientación de la jeringa durante el almacenamiento previo al envío. En algunas formas de realización, la fuerza requerida para la inyección desde la jeringa puede ser aproximadamente 10-55, 15-50, 20-50, 25-45 o 30-40 % menos que la fuerza requerida para la inyección de una suspensión inyectable de liberación prolongada de paliperidona de palmitato de una jeringa que no se mantuvo en una orientación durante el envío que varía de la orientación de la jeringa durante el almacenamiento previo al envío.

[0081] En términos absolutos, la fuerza requerida para la inyección de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona desde la jeringa puede ser aproximadamente 10-25 Newtons menos que la fuerza requerida para la inyección de una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona desde una jeringa que no se mantuvo en una orientación sustancialmente horizontal durante el envío de la jeringa. La fuerza requerida para la inyección desde la jeringa puede ser, por ejemplo, aproximadamente 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 Newtons menos que una fuerza requerida para la inyección de una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona desde una jeringa que no se mantuvo en una orientación sustancialmente horizontal durante el envío de la jeringa. La cantidad de fuerza que realmente se requiere para la inyección de la

suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona desde la jeringa puede ser, por ejemplo, aproximadamente 10-25 Newtons. Así, la fuerza requerida para la inyección desde la jeringa puede ser, por ejemplo, aproximadamente 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 Newtons. Además, en términos absolutos, la fuerza requerida para la inyección de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona desde la jeringa puede ser aproximadamente 5-25 Newtons menos que la fuerza requerida para la inyección de una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona desde una jeringa que fue no se mantiene en una orientación durante el envío que varía de la orientación de la jeringa durante el almacenamiento previo al envío. La fuerza requerida para la inyección desde la jeringa puede ser, por ejemplo, aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22., 23, 24 o 25 Newtons menos que la fuerza requerida para la inyección de una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona desde una jeringa que no se mantuvo en una orientación durante el envío que varía de la orientación de la jeringa durante el almacenamiento previo al envío. La cantidad de fuerza que realmente se requiere para la inyección de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona desde la jeringa puede ser, por ejemplo, aproximadamente 10-25 Newtons. Así, la fuerza requerida para la inyección desde la jeringa puede ser, por ejemplo, aproximadamente 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 Newtons.

[0082] La invención se refiere a métodos para mejorar la resuspendibilidad de una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona dentro de una jeringa que comprende mantener la jeringa en una orientación durante el envío que varía de la orientación de la jeringa durante el almacenamiento previo al envío, en donde la la orientación de almacenamiento era de punta hacia abajo y la orientación de envío es sustancialmente horizontal. El almacenamiento de la jeringa puede realizarse antes o después del envío de la jeringa. En determinadas formas de realización, el almacenamiento de la jeringa se produce después del envío de la jeringa, por ejemplo, en un lugar que corresponde al centro de atención sanitaria donde se realiza la administración del palmitato de paliperidona. Estos métodos se pueden realizar independientemente de o junto con los métodos descritos anteriormente para mejorar la resuspendibilidad que comprenden mantener la jeringa en una orientación durante el envío que varía de la orientación de la jeringa durante el almacenamiento previo al envío. En otras palabras, la jeringa puede enviarse en una orientación sustancialmente horizontal y posteriormente almacenarse en una orientación sustancialmente horizontal, o enviarse y almacenarse en una orientación sustancialmente horizontal. El almacenamiento de la jeringa en una orientación particular puede verse facilitado por marcas u otras instrucciones en el embalaje o recipiente que alberga la jeringa, y dichas marcas pueden ser iguales o diferentes de las marcas o instrucciones destinadas a garantizar el mantenimiento de una orientación deseada durante el envío. Como en el caso de los métodos que comprenden mantener una orientación particular durante el envío, los presentes métodos pueden comprender además un seguimiento para garantizar el mantenimiento de la orientación deseada durante el almacenamiento. Los enfoques para el seguimiento pueden ser los mismos que los descritos anteriormente en relación con el mantenimiento de la orientación deseada durante el envío.

[0083] La suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona dentro de la jeringa puede contener aproximadamente 273, 410, 546 u 819 mg de palmitato de paliperidona. En otras formas de realización, la suspensión contiene aproximadamente 1092 o 1560 mg de palmitato de paliperidona.

[0084] La orientación de envío puede haber variado de la orientación de la jeringa durante el almacenamiento previo al envío entre aproximadamente 45 grados y aproximadamente 135 grados. Por ejemplo, la orientación de la jeringa durante el envío puede haber variado con respecto a la orientación de la jeringa durante el almacenamiento previo al envío en aproximadamente 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130 o 135 grados.

45 EJEMPLOS

[0085] A menos que se indique lo contrario, las referencias a PP6M en los ejemplos se refieren a la formulación del Ejemplo 2.

50 ***Ejemplo 1 - Formulación de liberación prolongada de tres meses (PP3M)***

[0086] La Tabla 1 a continuación incluye una formulación ejemplar de liberación prolongada de tres meses (PP3M) de 200 mg/mL eq. paliperidona adecuada para inyección intramuscular (IM).

Tabla 1 – PP3M

Componente	Concentración (mg/mL)
Palmitato de paliperidona	312
Polisorbato 20	10
Polietilenglicol 4000	75
Monohidrato de ácido cítrico	7,5
Monohidrato de fosfato de dihidrógeno sódico	6
Hidróxido sódico	5,4
Agua para inyección	c.s.p. ad 1 mL

[0087] El PP3M se puede proporcionar en un jeringa precargada, con dosis que van desde 175 mg eq. a 525 mg eq. obtenido llenando las jeringas con diferentes volúmenes de 200 mg/mL eq. de suspensión a granel. La Tabla 2 muestra las diferentes concentraciones de dosificación, incluido el tamaño de la jeringa y el volumen de llenado nominal.

Tabla 2 - Concentraciones de dosificación de PP3M con tamaño de jeringa y volumen de llenado

Dosis como palmitato de paliperidona (mg)	Equivalente de dosis como paliperidona (mg)	Tamaño de jeringa	Volumen de llenado nominal (mL)
273	175	1 mL Largo	0,875
410	263	2,25 mL	1,315
546	350	2,25 mL	1,750
819	525	2,8 mL	2,625

[0088] La Tabla 3 describe los componentes de la jeringa utilizados para envasar el PP3M.

Tabla 3: Componentes de la jeringa para PP3M

Componente	Descripción
Cilindro de jeringa	Copolímero de olefina cíclica (COC) transparente con cierre Luer integrado Tamaños de 1 ml de largo, 2,25 ml o 2,8 ml
Tapa de punta	Caucho de bromobutilo, gris oscuro
Tapón del émbolo	Caucho de bromobutilo recubierto con FluroTec®, gris oscuro (Se usa 1 ml de largo para jeringa de 1 ml de largo; y se usan 1-3 ml para jeringa de 2,25 ml y jeringa de 2,8 ml)

Ejemplo 2 - Formulación de liberación prolongada de seis meses (PP6M)

[0089] La Tabla 4 siguiente incluye una formulación de liberación prolongada de seis meses a modo de ejemplo. formulación de liberación (PP6M) de 200 mg/mL eq. palmitato de paliperidona adecuado para inyección intramuscular (IM).

Tabla 4 – PP6M

Componente	Concentración (mg/mL)	Dosis unitaria (mg/jeringa en 3,5 mL de dosis)	Dosis unitaria (mg/jeringa en 5,0 mL de dosis)
Palmitato de paliperidona	312	1092	1560
Polisorbato 20	10	35	50
Polietilenglicol 4000	75	262,5	375
Monohidrato de ácido cítrico	7,5	26,25	37,5
Monohidrato de fosfato de dihidrógeno sódico	6	21	30
Hidróxido sódico	5,4	18,9	27
Agua para inyección	c.s.p. ad 1,0 mL	c.s.p. ad 3,5 mL	c.s.p. ad 5,0 mL

[0090] El PP6M se puede suministrar en una jeringa precargada, con dosis que varían desde 700 mg eq. a 1.000 mg eq. obtenido llenando las jeringas con diferentes volúmenes de 200 mg/mL eq. suspensión a granel. La Tabla 5 muestra las diferentes concentraciones de dosificación, incluido el tamaño de la jeringa y el volumen de llenado nominal.

Tabla 5 - Concentraciones de dosificación de PP6M con tamaño de jeringa y volumen de llenado

Dosis como palmitato de paliperidona (mg)	Equivalente de dosis como paliperidona (mg)	Tamaño de jeringa	Volumen de llenado nominal (mL)
1092	700	5 mL	3,5
1560	1000	5 mL	5,0

[0091] La Tabla 6 describe los componentes de jeringa utilizados para envasar la formulación de liberación prolongada de seis meses.

Tabla 6 - Componentes de la jeringa para PP6M

Componente	Descripción
Cilindro de jeringa	Copolímero de olefina cíclica transparente (COC) con flan de dedo con cierre Luer integrado
Tapa de punta	Caucho de bromobutilo
Tapón del émbolo	Caucho de bromobutilo
Varilla del émbolo	Polipropileno
Tope antirretorno	Homopolipropileno

Ejemplo 3 - Condiciones de almacenamiento antes del envío

[0092] Se realizaron estudios de estabilidad con lotes de calificación del rendimiento del proceso (PPQ) de PP6M en cinco orientaciones diferentes antes del envío: horizontal (referencia), punta hacia abajo +45 grados, punta arriba -45 grados (referencia), punta hacia abajo +45 grados y punta hacia abajo -45 grados. Se obtuvieron los siguientes resultados de las pruebas obtenidos con respecto a las jeringas que se almacenaron después de la fabricación, pero que no se enviaron antes de la prueba. La prueba del sensor con 5 segundos de agitación se realizó a dos temperaturas diferentes: 25 °C y 30 °C. Los resultados de este experimento se proporcionan en la Tabla 7:

Tabla 7

			PPQ I		PPQ II		PPQ III	
			3,5 ml lleno	5 ml lleno	3,5 ml lleno	5 ml lleno	3,5 ml lleno	5 ml lleno
HORIZONTAL	9M 25 °C	0	0	0	0	0	0	1 mm
	9M 30 °C	0	0	0	0	0	2 mm	2 mm, 2 mm
PUNTA HACIA ARRIBA (blíster: ↗)	9M 25 °C	0	0	0	0	0	0	1 mm
	9M 30 °C	0	0	0	0	0	0	0
PUNTA HACIA ARRIBA (blíster: ↘)	9M 25 °C	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0
	9M 30 °C	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0
PUNTA HACIA ABAJO (blíster: ↙)	9M 25 °C	0	1 mm	0	2 mm	NT	0	0
	9M 30 °C	0	0	0	1 mm, 2 mm	NT	0	0
PUNTA HACIA ABAJO (blíster: ↘)	9M 25 °C	NT	NT	NT	NT	NT	0	0
	9M 30 °C	NT	NT	NT	NT	NT	0	0

Nota: Las muestras horizontales PPQ III están en ampollas (alojadas en un blister), las muestras horizontales PPQ II y PPQ I no están en ampollas. 9M = período de almacenamiento de nueve meses. NT = no ensayado.

[0093] La prueba de inyectabilidad se realizó mediante inyección manual, usando un sensor en la almohadilla para el pulgar del vástago del émbolo para registrar la fuerza (Newton) a lo largo del tiempo (segundos). Los perfiles de inyección de fuerza para las muestras en PPQ I y PPQ II después de 5 segundos de agitación vigorosa se ilustran en las FIGS. 1A-1F.

[0094] Los resultados sugirieron que el producto almacenado en cualquier posición antes del envío podría resuspenderse con una cantidad normal de fuerza, es decir, que la fuerza requerida para expulsar el contenido de la jeringa no estaba relacionada con la posición de almacenamiento antes de que se produjera el envío. Las diferentes posiciones de almacenamiento dan resultados comparables que indican que la posición en la que se almacena la jeringa antes del envío no es crítica cuando se agita durante al menos 5 segundos. La inyección completa podría realizarse con fuerzas de inyección aceptables.

[0095] Después de este experimento, se hizo evidente que la posición de almacenamiento del producto durante las pruebas de estabilidad y antes del envío no era un determinante importante de la resuspendibilidad. Como se describe a continuación en el Ejemplo 4, se encontró que la orientación del envío era mucho más importante que la orientación del almacenamiento previo al envío.

Ejemplo 4 - Orientación durante el envío simulado

[0096] Después de un período de almacenamiento en una orientación de punta hacia abajo en las instalaciones de fabricación, las jeringas que contenían la formulación PP6M se sometieron a un experimento de envío simulado con vibraciones correspondientes a las vibraciones de Nivel I y Nivel II como se definen en ASTM D4169-16 para envíos aéreos simulados. Estos son los niveles más altos de vibración durante el envío aéreo y exceden los niveles de vibración

definidos para envíos por camión. La resuspendibilidad e inyectabilidad de la formulación PP6M después del envío simulado se probaron sin agitación o con solo 5 segundos (más breve que lo definido en las instrucciones de uso (IFU), que son consistentes con las instrucciones proporcionadas en la etiqueta de INVEGA TRINZA® (producto PP3M); las IFU para PP6M son 2 x 15 segundos de agitación, y las IFU para PP3M son 1 x 15 segundos de agitación)) para aumentar la sensibilidad de la prueba de detección de diferencias. A continuación, en la Tabla 8 se proporciona un resumen de los residuos que quedan en las jeringas y la fuerza máxima requerida para vaciar las jeringas hasta ese punto:

Tabla 8: Residuo después de las preparaciones según las instrucciones de uso (con retroceso y desaireación)

Posición	Resusp.	2 horas nivel II	2 h(II) + 3 horas (I)
Punta hacia abajo	SIN agitación	2 mm (36N) No puede inyectarse (49N)	16 mm (40N) 14 mm (37N)
	5" agitación (4 agitaciones/s)	1 mm (35N) 0 mm (18N) 1 mm (26N)	1 mm (32N) 1 mm (30N) 1 mm (36N)
Horizontal	SIN agitación	0 mm (26N) 0 mm (26N)	0 mm (34N) 0 mm (29N)
	5" agitación (4 agitaciones/s)	0 mm (17N) 0 mm (16N) 0 mm (18N)	0 mm (19N) 0 mm (17N) 0 mm (17N)

[0097] Las FIGS. 2A-2D proporcionan curvas de fuerza de inyección para jeringas sometidas a experimentos de vibración mientras están en una orientación horizontal o de punta hacia abajo (referencia). La prueba de inyectabilidad se realizó mediante inyección manual, utilizando un sensor en la yema del pulgar del vástago del émbolo para registrar la fuerza (Newton) a lo largo del tiempo (segundos). Las condiciones de vibración incluyeron dos horas de envío aéreo simulado de Nivel II y tres horas de envío aéreo simulado de Nivel I de acuerdo con ASTM D4169. FIG. 2A corresponde a una jeringa que estaba en la orientación de la punta del payaso (referencia) y no fue sometida a agitación antes de la inyección. FIG. 2B corresponde a una jeringa que estaba en la orientación de punta hacia abajo (referencia) y se sometió a cinco segundos de agitación antes de la inyección. FIG. 2C corresponde a una jeringa que estaba en orientación horizontal y no fue sometida a agitación antes de la inyección. FIG. 2D corresponde a una jeringa que estaba en orientación horizontal y fue sometida a cinco segundos de agitación antes de la inyección.

[0098] Los resultados de este experimento confirman que el envío de jeringas en la posición con la punta hacia abajo después del almacenamiento en una orientación con la punta hacia abajo puede dar como resultado el requisito de fuerzas muy altas para expresar el contenido de la jeringa, y que el contenido de tales jeringas no se resuspenden completamente después de 5 segundos de agitación. Como asunto práctico, los proveedores de atención médica no aumentarán la dosis a 30 o 35 N, especialmente cuando se inyecta a un paciente.

[0099] Sin embargo, cuando las jeringas se enviaron de manera horizontal después de haber sido almacenadas con la punta hacia abajo, las fuerzas de inyección estuvieron en el rango de 10-20 Newtons, lo que indica que el producto requirió menos agitación para que se produjera una buena resuspensión. En comparación, las fuerzas necesarias para expulsar una suspensión inyectable de palmitato de paliperidona de un mes de duración, que representa una formulación mucho menos concentrada (y por lo tanto una preparación que es mucho menos vulnerable a la impactación y, por lo tanto, tiene menores requisitos de resuspensión) están en el rango de 7-12 Newtons.

Ejemplo 5: Variar la orientación de las jeringas durante el envío con respecto a la orientación durante el almacenamiento previo al envío reduce las fuerzas de inyección y los residuos posteriores a la inyección

[0100] Después de la prueba inicial de que la orientación horizontal de las jeringas PP6M durante el envío conduce a propiedades mejoradas de resuspendibilidad e inyectabilidad en comparación con la orientación de punta hacia abajo, se inició un estudio adicional para evaluar más en profundidad el impacto potencial de los diferentes tipos y la duración del envío y para monitorear el comportamiento de las jeringas PP6M hasta tres meses después del envío simulado.

[0101] Para este estudio, se seleccionaron jeringas PP6M de 5 ml de cámaras de estabilidad. Se eligió el llenado de 5 ml en lugar del de 3,5 ml como peor caso de resuspendibilidad debido a la mayor carga de producto en la misma jeringa de 5 ml.

[0102] Antes de exponerse a condiciones de envío simuladas, se probó la resuspendibilidad/inyectabilidad de muestras de los diferentes lotes, almacenadas en diferentes orientaciones en las cámaras de estabilidad pero aún no sometidas a las condiciones de envío, inyectando manualmente la jeringa en un recipiente después de agitación pobre durante 5 segundos. Las fuerzas de inyectabilidad se registraron con un sensor acoplado a la almohadilla del pulgar y se midió la altura del producto residual en la jeringa. Todas las muestras dieron como resultado inyecciones completas sin residuos de producto o con residuos aceptables en la jeringa, concluyendo que las diferentes configuraciones de orientación de almacenamiento previas al envío no influyeron por sí solas en las propiedades de la suspensión, y que el producto era fácilmente resuspendible e inyectable después 9 meses de almacenamiento.

- 5 **[0103]** Después de esta prueba inicial, las jeringas se transportaron en automóvil desde Beerse, Bélgica, a una instalación de pruebas en Diepenbeek, Bélgica, y se sometieron a diferentes simulaciones de envío que variaban desde exposición ligera (camión ligero izquierdo) hasta exposición intensa (4 horas de aire alto). Se realizaron pruebas de barcos simuladas según ASTM D4169-16. Durante estas simulaciones de envío, las jeringas se colocaron horizontalmente o con la punta hacia abajo (referencia). Durante la fabricación rutinaria, las jeringas se almacenan en recipientes después del llenado, normalmente durante un mes o más. Cuando se emite una orden de embalaje, las jeringas se empaquetan en un blister y se envían después del lanzamiento. Un día después de la simulación de envío, las muestras expuestas a las diferentes condiciones de envío simuladas en diferentes orientaciones se resuspendieron mediante agitación rápida durante 5 segundos e inyectando manualmente el producto en un contenedor, mientras que las fuerzas de inyección se midieron con un sensor conectado a la almohadilla para el pulgar de la jeringa. Para el análisis se utilizó un tiempo más corto para resuspender el producto (5 s en lugar de 2 x 15 segundos por IFU) para aumentar la sensibilidad de la prueba.
- 10
- 15 **[0104]** El resto de las jeringas se almacenó horizontalmente o con punta hacia abajo según el protocolo y la resuspendibilidad/inyectabilidad de las jeringas se evaluó adicionalmente después de un mes, dos meses o tres meses de almacenamiento.
- [0105]** Como también se describe a continuación, el análisis mostró que la orientación de la jeringa antes del envío con respecto a la orientación de envío es un factor importante en la resuspensión del producto.
- 20 **[0106]** Tanto en envíos individuales como en envíos combinados por camión/aéreo, mantener la misma orientación de las jeringas durante el almacenamiento inicial y el envío llevó a que fuera más difícil resuspender las jeringas, lo que dio como resultado más producto residual después de solo 5 segundos de agitación rápida.
- 25 **[0107]** La posición de almacenamiento después del envío y el tiempo de almacenamiento representaron factores con un impacto sólo limitado en la resuspendibilidad del producto.
- [0108]** Los datos proporcionados en las Tablas 9-11, a continuación, demuestran que cuando las jeringas se envían horizontalmente después del almacenamiento horizontal antes del envío, hay más producto residual después de 5 segundos de resuspendibilidad e inyección rápidas, en comparación con las jeringas que se almacenaron con punta hacia abajo.
- 30
- [0109]** De manera similar, las jeringas almacenadas con la punta hacia arriba antes del envío y con la punta orientada hacia arriba durante el envío no contenían producto residual alguno o muy limitado después de 5 segundos de rápida resuspendibilidad e inyección.
- 35 **[0110]** Tanto en envíos individuales como en envíos combinados, mantener la misma orientación de las jeringas durante el almacenamiento inicial y el envío conduce a jeringas que son más difíciles de resuspender, lo que resulta en más producto residual después de 5 segundos de resuspendibilidad rápida e inyección manual.
- 40 **[0111]** Las Tablas 9-11 proporcionan los resultados para conjuntos de muestras y permiten una comparación cabeza a cabeza entre jeringas para las cuales la orientación entre el almacenamiento inicial varió con respecto a la del envío, en comparación con las jeringas que permanecieron en la misma orientación durante el almacenamiento previo al envío y el envío.
- 45 **[0112]** Los Experimentos 1 y 2 representan dos conjuntos de datos de pruebas que involucraron un solo tipo de envío simulado, mientras que el Experimento 3 proporciona datos de la prueba de envío combinado (es decir, un envío aéreo simulado seguido de un envío por camión simulado).

Tabla 9
Experimento 1: Venta de los cambios de orientación entre el almacenamiento previo al envío y el envío

Resultados después de 5" de agitación rápida													
	Lote	Orientación de almace- namiento inicial	Orientación de envío	Tipo de envío	Posición de almace- namiento	1 día		3 semanas		2 meses		3 meses	
						Residuo (mm)	Fuerzas de inyección (N)	Residuo (mm)	Fuerzas de inyección (N)	Residuo (mm)	Fuerzas de inyección (N)	Residuo (mm)	Fuerzas de inyección (N)
	JHBOE	Horizontal	Horizontal	Aire 1h nivel bajo	Horizontal	1	43	8	55	4	53	2	48
	JHBOE	Horizontal	Horizontal	Aire 1h nivel bajo	Horizontal					4	57	4	53
	Promedio	Horizontal	Horizontal	Aire 1h nivel bajo	Horizontal	1	43	8	55	4	55	3	51
	JHB53	Punta hacia arriba	Horizontal	Aire 1h nivel bajo	Horizontal	0	26	0	41	0	38	0	50
	JHB53	Punta hacia arriba	Horizontal	Aire 1h nivel bajo	Horizontal					0	35	0	30
Promedio	JHB53	Punta hacia arriba	Horizontal	Aire 1h nivel bajo	Horizontal	0	26	0	55	0	37	0	40
Beneficio						100 %	40 %	100 %	0 %	100 %	33 %	100 %	22 %

Experimento 2: Ventaja de cambio de orientación entre almacenamiento de pre-envío y envío. Cambio en orientación entre envío y efecto menor de almacenamiento a largo plazo														
					Resultados después de 5' de agitación rápida									
					1 día		3 semanas			2 meses		3 meses		
Lote	Orientación de almacenamiento inicial	Orientación de envío	Tipo de envío	Posición de almace- namiento	Residuo (mm)	Fuerzas de inyección (N)	Residuo (mm)	Fuerzas de inyección (N)	Residuo (mm)	Fuerzas de inyección (N)	Residuo (mm)	Fuerzas de inyección (N)	Residuo (mm)	Fuerzas de inyección (N)
JHBOE	Punta hacia arriba	Horizontal	Aire 4h nivel alto	Horizontal	0	21	0	50	0	40	0	35	0	35
JHBOE	Punta hacia arriba	Horizontal	Aire 4h nivel alto	Horizontal					0	35	0	48		
JHB10	Punta hacia arriba	Horizontal	Aire 4h nivel alto	Horizontal	0	22	0	41	0	33	3	52		
JHB10	Punta hacia arriba	Horizontal	Aire 4h nivel alto	Horizontal					0	31	0	28		
JHB10	Punta hacia arriba	Horizontal	Aire 4h nivel alto	Horizontal	0	22	0	46	0	35	1	41		
JHBOE	Punta hacia arriba	Horizontal	Aire 4h nivel alto	Punta hacia abajo	0	26	0	30	0	30	0	34		
JHBOE	Punta hacia arriba	Horizontal	Aire 4h nivel alto	Punta hacia abajo					0	33	0	34		
JHB10	Punta hacia arriba	Horizontal	Aire 4h nivel alto	Punta hacia abajo	0	24	0	23	0	33	0	32		
JHB10	Punta hacia arriba	Horizontal	Aire 4h nivel alto	Punta hacia abajo					0	32	0	33		
JHB10	Punta hacia arriba	Horizontal	Aire 4h nivel alto	Punta hacia abajo	0	25	0	27	0	32	0	33		
Promedio	Punta hacia arriba	Horizontal	Aire 4h nivel alto	Hor/ Punta hacia abajo	0	23	0	36	0	33	0	37		
JEB5F	Punta hacia abajo	Punta hacia abajo	Aire 4h nivel alto	Horizontal	1	47	1	52	1	48	0	46		
JEB5F	Punta hacia abajo	Punta hacia abajo	Aire 4h nivel alto	Horizontal					2	50	0	49		
JEB5F	Punta hacia abajo	Punta hacia abajo	Aire 4h nivel alto	Horizontal	1	45	2	52	0	43	0	40		
JEB5F	Punta hacia abajo	Punta hacia abajo	Aire 4h nivel alto	Horizontal					0	43	1	57		
JEB5F	Punta hacia abajo	Punta hacia abajo	Aire 4h nivel alto	Horizontal	1	46	2	52	1	46	0	48		
JEB5F	Punta hacia abajo	Punta hacia abajo	Aire 4h nivel alto	Punta hacia abajo	2	45	5	56	2	51	3	50		
JEB5F	Punta hacia abajo	Punta hacia abajo	Aire 4h nivel alto	Punta hacia abajo					3	49	4	54		
JEB5F	Punta hacia abajo	Punta hacia abajo	Aire 4h nivel alto	Punta hacia abajo	1	55	4	50	2	53	7	55		
JEB5F	Punta hacia abajo	Punta hacia abajo	Aire 4h nivel alto	Punta hacia abajo					3	56	5	53		
JEB5F	Punta hacia abajo	Punta hacia abajo	Aire 4h nivel alto	Punta hacia abajo	1	50	5	53	3	52	5	53		
Promedio	Punta hacia abajo	Punta hacia abajo	Aire 4h nivel alto	Hor/ Punta hacia abajo	1	48	3	53	2	49	3	51		
Beneficio					100 %	52 %	100 %	31 %	100 %	32 %	85 %	27 %		

Tabla 11

Experimento 3: Ventaja de cambios en orientación entre almacenamiento de pre-envío y envío											
Lote	Orientación de almacenamiento inicial	Orientación de envío 1	Tipo de envío 1	Orientación de envío 2	Tipo de envío 2	Posición de almace- namiento	1 día		Resultados después de 5" de agitación rápida		
							Residuo (mm)	Fuerzas de inyección (N)	Residuo (mm)	Fuerzas de inyección (N)	Fuerzas de inyección (N)
JHB53	Horizontal	Horizontal	Aire 2h nivel medio	Horizontal	Camión 4h alto	Horizontal	5	55	6	57	51
JHB53	Horizontal	Horizontal	Aire 2h nivel medio	Horizontal	Camión 4h alto	Horizontal			4	66	56
JHB53	Horizontal	Horizontal	Aire 2h nivel medio	Horizontal	Camión 4h alto	Horizontal	5	55	5	62	54
JHB53	Punta hacia abajo	Horizontal	Aire 2h nivel medio	Horizontal	Camión 4h alto	Horizontal	2	42	0	36	54
JHB53	Punta hacia abajo	Horizontal	Aire 2h nivel medio	Horizontal	Camión 4h alto	Horizontal			0	37	47
JHB53	Punta hacia abajo	Horizontal	Aire 2h nivel medio	Horizontal	Camión 4h alto	Horizontal	2	42	0	37	51
Beneficio							60 %	24 %	100 %	41 %	6 %

[0113] Estos datos demostraron que fueron enviadas jeringas en una orientación que variaron de la orientación durante el almacenamiento antes del envío fueron más fáciles de resuspender que las jeringas que se mantuvieron en una orientación durante el envío que no variaba de la orientación de almacenamiento previa al envío.

REIVINDICACIONES

1. Un método para mejorar la resuspendibilidad de una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona dentro de una jeringa que comprende mantener la jeringa en una orientación deseada durante el envío de la jeringa que varía de la orientación de la jeringa durante el almacenamiento previo al envío, en el que la orientación de almacenamiento de pre-envío estaba inclinada hacia abajo y la orientación de envío es sustancialmente horizontal.
2. El método según la reivindicación 1, en el que mantener la jeringa en la orientación de envío deseada comprende cargar la jeringa en un vehículo de envío en la orientación deseada, monitorear la jeringa durante el envío para confirmar el mantenimiento de la orientación deseada, o ambas cosas.
3. El método según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además alojar la jeringa dentro de un recipiente que comprende una superficie exterior que lleva instrucciones para mantener el recipiente durante el envío en una orientación que corresponde a la orientación deseada de la jeringa.
4. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende además alojar la jeringa dentro de un recipiente que comprende una superficie exterior que lleva marcas que indican una orientación del recipiente que corresponde a mantener la orientación deseada.
5. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la jeringa se envía por avión, camión, barco o ferrocarril.
6. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que, después del envío, la jeringa contiene no más de aproximadamente 1,5 mm de residuo que representa palmitato de paliperidona no resuspendido después de la administración.
7. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que, después del envío, la jeringa no contiene más de aproximadamente 1 mm de residuo que representa palmitato de paliperidona no resuspendido después de la administración.
8. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la jeringa tiene una capacidad de 1 ml, 2,25 ml, 2,8 ml o 3 ml e incluye una aguja de calibre 22 que mide 1 o 1,5 pulgadas de largo.
9. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la jeringa tiene una capacidad de 5 ml e incluye una aguja de calibre 20 que mide 1,5 pulgadas de largo.
10. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la suspensión contiene aproximadamente 273, 410, 546 u 819 mg de palmitato de paliperidona.
11. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la suspensión contiene aproximadamente 1092 o 1560 mg de palmitato de paliperidona.
12. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la suspensión comprende aproximadamente 312 mg/mL de palmitato de paliperidona.
13. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona comprende:
 - aproximadamente 200 mg/mL a aproximadamente 500 mg/mL de palmitato de paliperidona;
 - aproximadamente 2 mg/mL a aproximadamente 25 mg/mL de un agente humectante;
 - aproximadamente 2,5 mg/mL a aproximadamente 50 mg/mL de un agente tampón;
 - aproximadamente 25 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL de un agente de suspensión; y
 - agua c.s.p. al 100 %.
14. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona comprende:
 - aproximadamente 250 mg/mL a aproximadamente 400 mg/mL de palmitato de paliperidona;
 - aproximadamente 5 mg/mL a aproximadamente 20 mg/mL de un agente humectante;
 - aproximadamente 5 mg/mL a aproximadamente 25 mg/mL de un agente tampón;
 - aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL de un agente de suspensión; y
 - agua c.s.p. al 100 %.
15. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona comprende:

aproximadamente 280 mg/mL a aproximadamente 350 mg/mL de palmitato de paliperidona;
aproximadamente 8 mg/mL a aproximadamente 12 mg/mL de un agente humectante;
aproximadamente 5 mg/mL a aproximadamente 15 mg/mL de un agente tampón;
aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 85 mg/mL de un agente de suspensión; y
agua c.s.p. al 100 %.

5

16. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona comprende:

10

aproximadamente 312 mg/mL de palmitato de paliperidona;
aproximadamente 10 mg/mL de polisorbato 20;
aproximadamente 75 mg/mL de polietilenglicol 4000;
aproximadamente 7,5 mg/mL de monohidrato de ácido cítrico;
aproximadamente 6 mg/mL de dihidrógenofosfato de sodio monohidrato;

15

aproximadamente 5,4 mg/mL de hidróxido de sodio; y
agua para inyección.

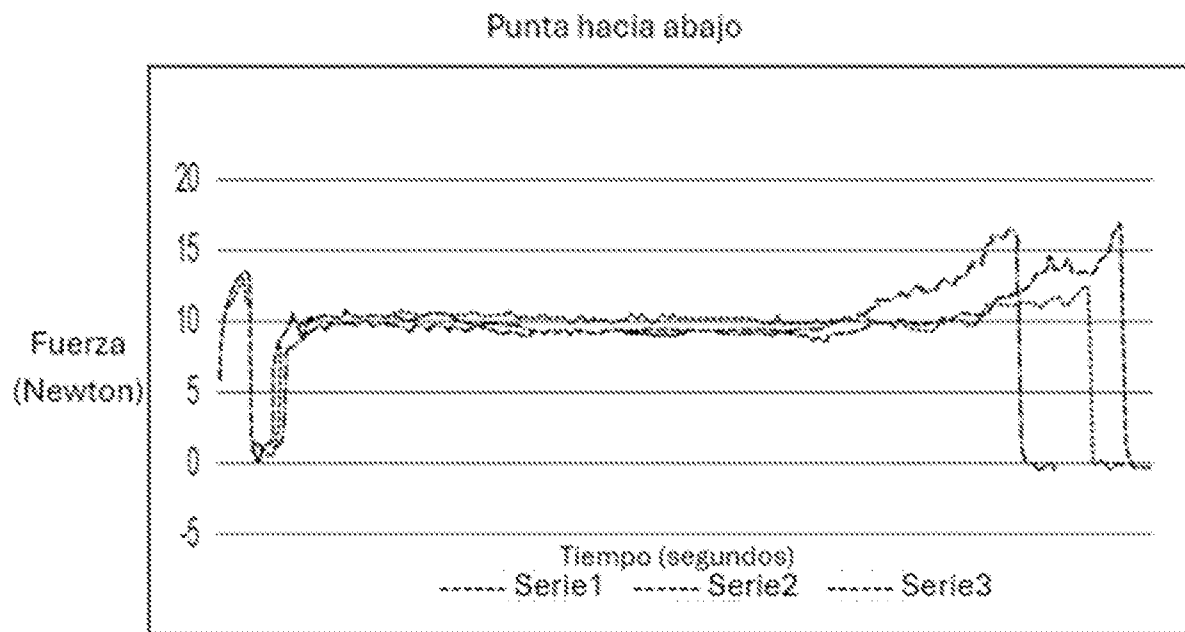


FIG. 1A

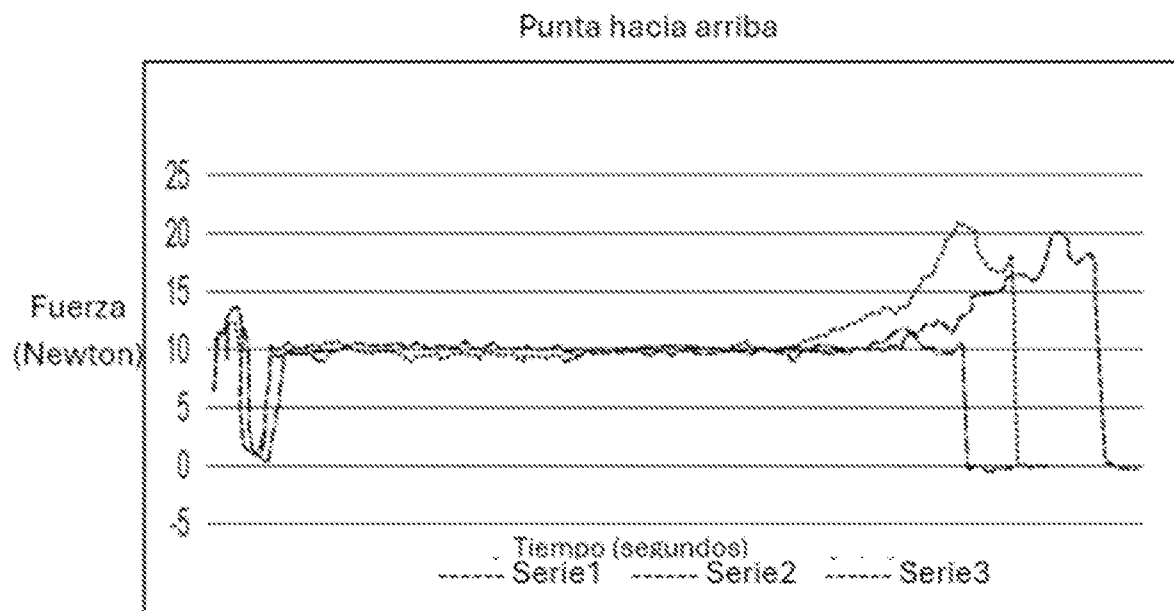


FIG. 1B

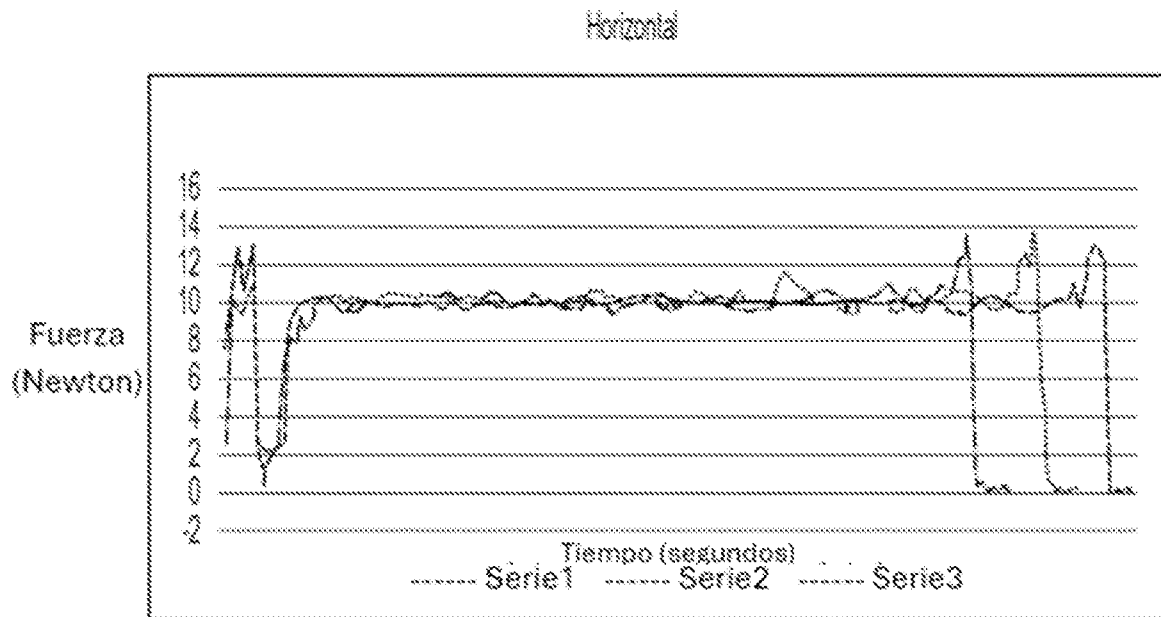


FIG. 1C

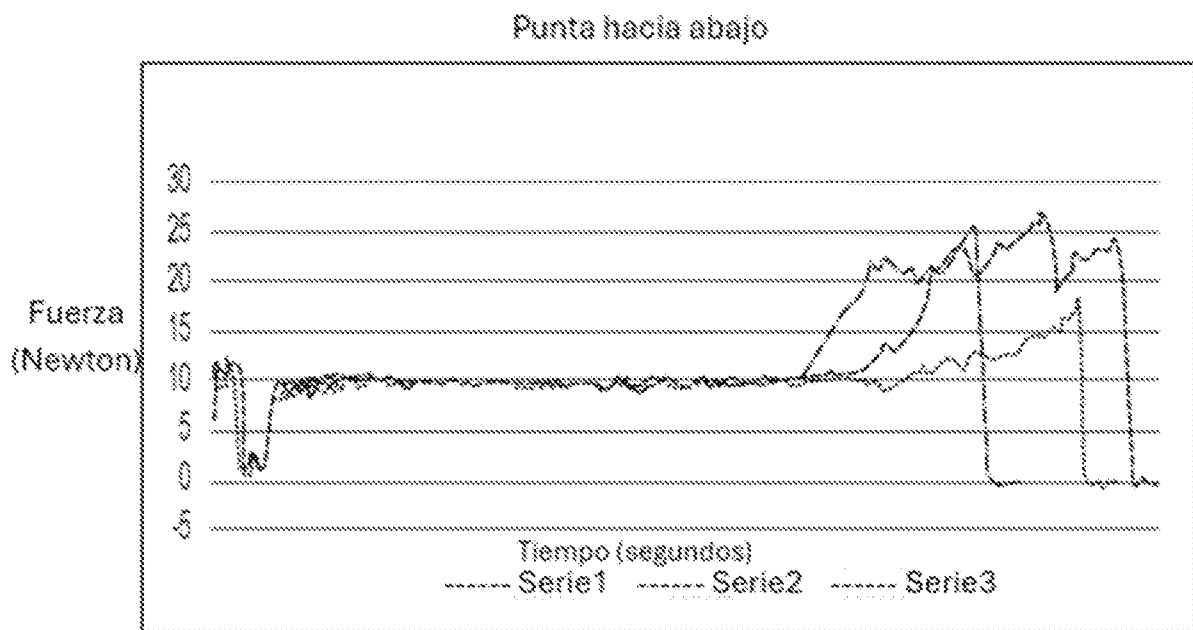


FIG. 1D

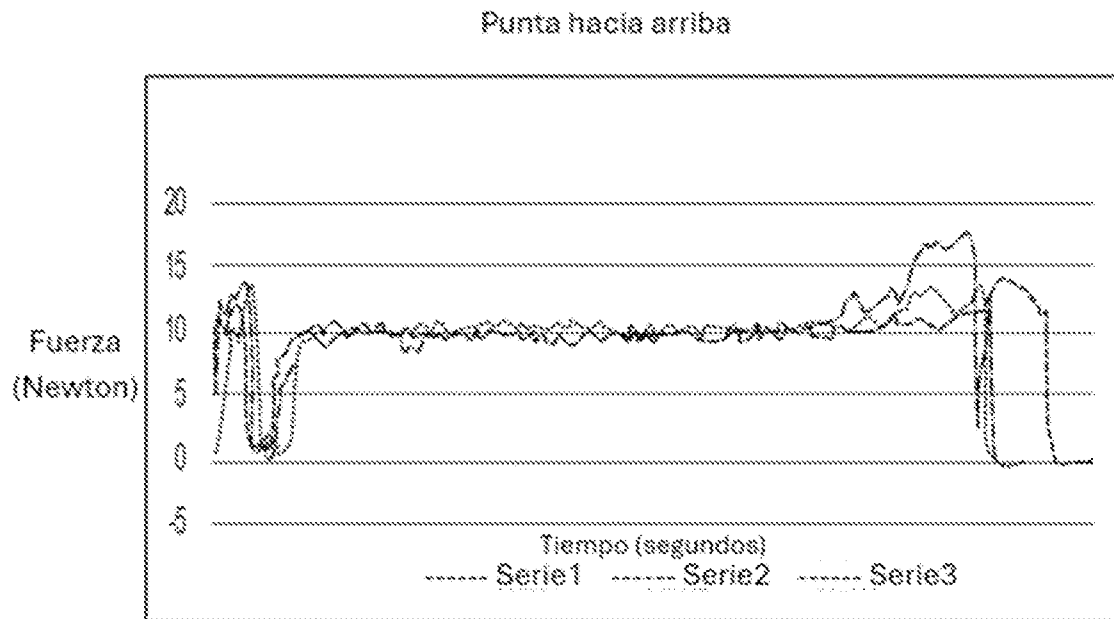


FIG. 1E

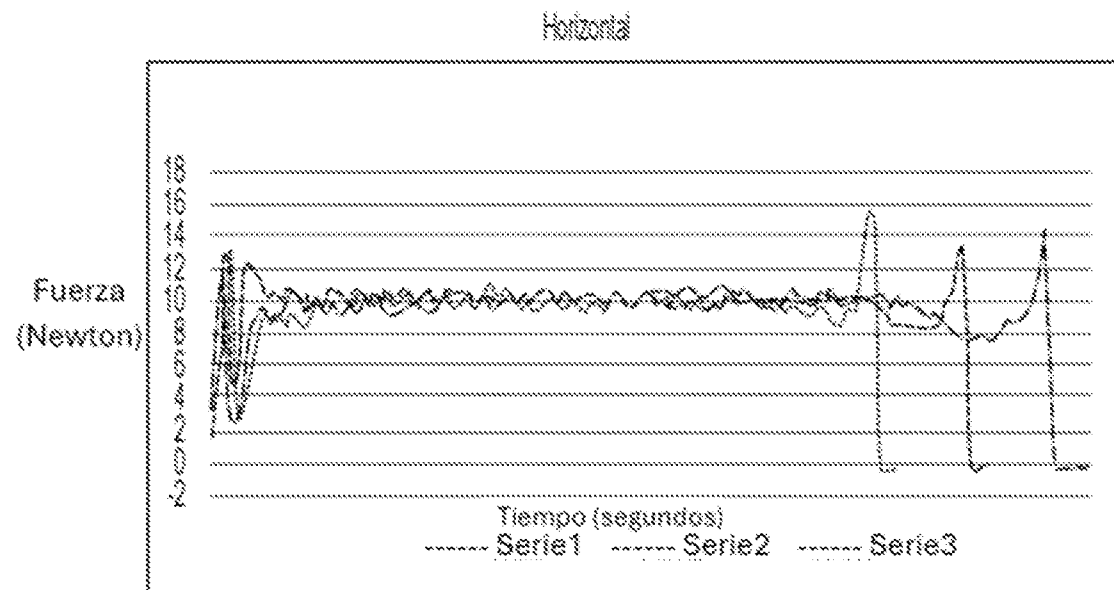


FIG. 1F

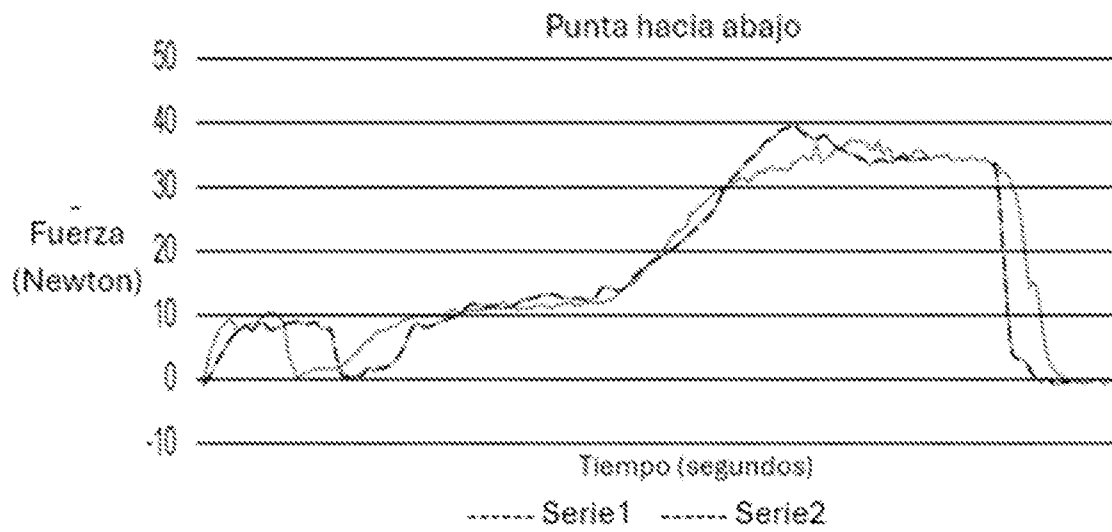


FIG. 2A

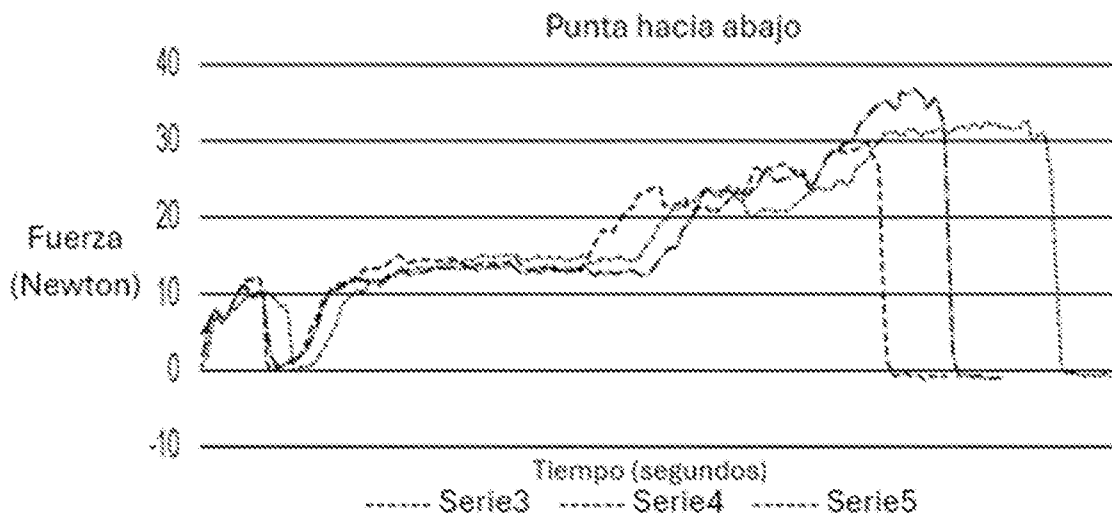


FIG. 2B

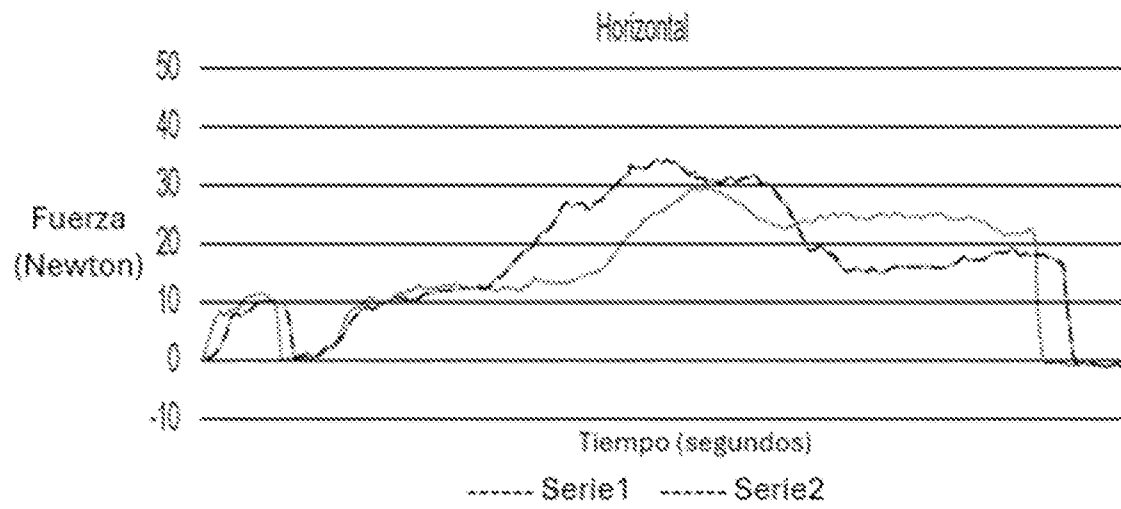


FIG. 2C

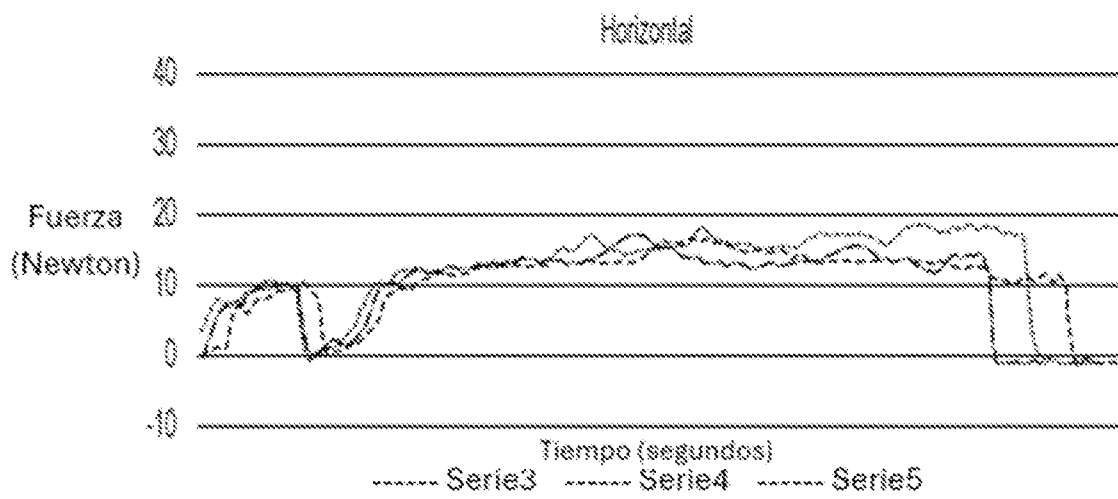


FIG. 2D