

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 878 112**

51 Int. Cl.:

A61K 47/34 (2007.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2012 E 12170362 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.05.2021 EP 2529756**

54 Título: **Formulación de implante de risperidona y/o paliperidona**

30 Prioridad:

31.05.2011 WO PCT/EP2011/059000

31.05.2011 WO PCT/EP2011/059001

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

18.11.2021

73 Titular/es:

LABORATORIOS FARMACEUTICOS ROVI, S.A.

(100.0%)

C/ Julián Camarillo, 35

28037 Madrid, ES

72 Inventor/es:

GUTIERRO ADURIZ, IBON y

FRANCO RODRÍGUEZ, GUILLERMO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 878 112 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

Formulación de implante de risperidona y/o paliperidona

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de composiciones farmacéuticas para inyección intramuscular que comprenden el fármaco risperidona, sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus metabolitos como paliperidona, donde la composición libera el fármaco con un inicio de acción inmediato y de forma continua durante al menos 4 semanas, y donde la composición tiene un perfil farmacocinético *in vivo* que la hace adecuada para ser administrada cada 4 semanas o incluso periodos más prolongados conforme a la reivindicación 1 adjunta.
10 Específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de composiciones para implantes biodegradables de formación *in-situ* inyectables que comprenden risperidona y/o paliperidona conforme a la reivindicación 1 adjunta.

Antecedentes de la técnica

15 La risperidona y la paliperidona son fármacos antipsicóticos atípicos con grupos funcionales benzisoxazol y piperidina, que actúan como un fuerte antagonista dopaminérgico y un antagonista selectivo del receptor de serotonina. La risperidona está aprobada por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia desde 1993. Es el único fármaco aprobado actualmente para el tratamiento de la esquizofrenia en jóvenes menores de 18 años y, junto con el litio, para el tratamiento de trastornos bipolares en niños/jóvenes de entre 10-18 años. La terapia convencional con risperidona de la esquizofrenia implica comprimidos orales diarios, aunque también está disponible como solución y comprimidos
20 que se desintegran por vía oral.

De hecho, uno de los problemas intrínsecos que suelen afrontar los pacientes dirigidos a risperidona o paliperidona es la disociación de algunos pacientes esquizofrénicos del tratamiento, más aún cuando consiste en una medicación diaria, conduciendo a tratamientos irregulares o inconstantes y favoreciendo la aparición de crisis psicóticas. Además, este tipo de terapia da lugar a grandes diferencias en los niveles plasmáticos (medidos como la diferencia entre C_{máx} y C_{mín}) en los pacientes, por lo que suele afectar al estado de ánimo del paciente.
25

La risperidona y la paliperidona son, por lo tanto, buenos candidatos a fármacos para su incorporación en dispositivos de administración sostenida, donde los pacientes estarían cubiertos o tratados durante largos periodos de tiempo con una sola dosis y sin necesidad de que los cuidadores presten atención a una medicación diaria, y donde son deseables los niveles de plasma más homogéneos en el paciente. Otras indicaciones pueden involucrar manía bipolar y trastorno esquizoafectivo, y su posible uso en el autismo y el síndrome de Asperger y el trastorno de Tourette puede ser beneficioso para los pacientes.
30

La risperidona fue comercializada inicialmente como Risperdal® y recientemente se convirtió en genérico. Actualmente, la formulación de risperidona inyectable de acción prolongada, Risperdal Consta®, es el primer fármaco antipsicótico atípico de depósito en el mercado. Es una formulación de micropartículas de PLGA que contiene risperidona intramuscular y está destinada a suministrar niveles terapéuticos de risperidona mediante administraciones quincenales. Sin embargo, debido a la fase de latencia inherente de la mayoría de los productos basados en micropartículas, el paciente requiere complementar las primeras semanas con dosis diarias de risperidona oral después de la primera administración. Aproximadamente tres semanas después de una sola inyección intramuscular de Risperdal Consta® y dosis diarias concurrentes de risperidona oral, las microesferas liberan suficiente risperidona en la circulación sistémica para que el paciente pueda interrumpir la suplementación con dosis diarias de la terapia oral. Sin embargo, este período de suplementación oral podría ser un factor de riesgo de incumplimiento. Además, la presencia en el cuerpo de dos dosis al mismo tiempo podría ser un riesgo potencial de eventos adversos, como comportamiento irregular de la formulación y toxicidad.
35
40

La paliperidona recibió recientemente la aprobación de comercialización como el primer antipsicótico oral atípico de liberación prolongada, que se logra mediante un sistema de administración oral de liberación controlada osmótica. Paliperidona ER (documento WO2006/17537) se comercializa como Invega Sustenna® y los derivados insaturados de la misma se describen en el documento WO2008/128436. Se están desarrollando otras formas de dosificación oral de liberación prolongada de paliperidona. Debido a la presencia de un grupo hidroxilo secundario, se puede proporcionar paliperidona como profármaco, el documento WO2009/15828 detalla profármacos de paliperidona de bajo peso molecular lábiles a los ácidos destinados a someterse a hidrólisis en el estómago.
45
50

Por lo tanto, en vista del estado de la técnica, es interesante desarrollar depósitos inyectables de risperidona y/o paliperidona de acción muy prolongada. Existe una gran necesidad de mejorar el factor de cumplimiento, particularmente en el tratamiento de la esquizofrenia. El desarrollo de formulaciones de depósito inyectables de una vez por semana o incluso de acción más prolongada de esos fármacos marcará un paso adelante significativo para garantizar un suministro continuo y constante de la medicación eficaz. En la solicitud US5965168 se describe compuestos de fórmula I que se formulan en micropartículas de liberación sostenida. La risperidona se menciona como el compuesto preferido y la risperidona se usa como base para todos los experimentos en el mismo. La Fig 5 muestra
55

en ella las curvas de tiempo de concentración plasmática para la fracción activa (suma de risperidona y paliperidona) después de la inyección intramuscular de risperidona depósito.

El documento WO2008/153611 describe formulaciones de liberación sostenida de risperidona y metabolitos. Aquí, la risperidona se mezcla con un polímero termoplástico soluble, formando un residuo encapsulante tras la inyección del cual se libera lentamente risperidona. El documento EP2234617 revela profármacos de paliperidona ligados a éster. La sustancia palmitato de paliperidona está aprobada como inyección intramuscular antipsicótica atípica una vez al mes para tratar la esquizofrenia y prevenir la recurrencia de sus síntomas, el palmitato de paliperidona está formulado en forma submicrocristalina, el palmitato de paliperidona debido a su absorción limitada por la velocidad de disolución exhibe una cinética de flip-flop, donde la vida media aparente está controlada por la constante de velocidad de absorción. Además, el volumen de producto farmacológico inyectado también influye en la constante de velocidad aparente. También se descubrió que las inyecciones deltoides dan como resultado un aumento más rápido de la concentración plasmática inicial, lo que facilita la obtención rápida de concentraciones terapéuticas potenciales. En consecuencia, para facilitar a los pacientes alcanzar una concentración terapéutica rápida de paliperidona, se prefiere proporcionar la dosis de carga inicial de palmitato de paliperidona en los deltoides. La dosis de carga debe ser de aproximadamente 100 mg-eq. a aproximadamente 150 mg-eq. de paliperidona proporcionada en forma de palmitato de paliperidona. Después de la primera o más preferiblemente después de la segunda inyección de dosis de carga, los pacientes se acercarán a una concentración de estado estacionario de paliperidona en su plasma y pueden ser inyectados en el deltoides o en el músculo glúteo posteriormente. Sin embargo, se prefiere que los pacientes reciban más inyecciones en el músculo glúteo, el documento US2009/163519 describe el régimen de dosificación correspondiente para los ésteres de paliperidona inyectables de acción prolongada del tipo palmitato.

Otras medicaciones de depósito antipsicóticas también se caracterizan por la necesidad de medicación oral concomitante o inyecciones de refuerzo para obtener los niveles plasmáticos deseados del fármaco activo. Por ejemplo, Risperdal Consta® requiere tratamiento antipsicótico oral durante la fase de inicio.

Otra formulación de depósito se describe en la solicitud internacional WO2011/42453. Esta memoria descriptiva describe una composición farmacéutica para inyección subcutánea que comprende un compuesto de paliperidona. En particular, la composición se refiere a una composición en la que la paliperidona está unida por un enlace éster a un hidrogel. La formulación libera paliperidona mediante la escisión del enlace éster y reivindica liberar la paliperidona con un inicio de acción inmediato y durante un tiempo de liberación prolongado. Además, esta memoria descriptiva se refiere a una composición farmacéutica para inyección subcutánea que comprende un compuesto de paliperidona en una determinada concentración.

Finalmente, otra composición de depósito inyectable antipsicótica se describe en el número de solicitud internacional WO2011/151355. Esta solicitud se refiere a una composición que puede usarse para administrar un fármaco antipsicótico tal como risperidona como un implante biodegradable de formación in situ inyectable para liberación prolongada que proporciona niveles plasmáticos terapéuticos desde el primer día. La composición está en forma de suspensión de fármaco sobre una solución de copolímero o copolímeros biodegradables y biocompatibles utilizando disolventes miscibles en agua que se administran en forma líquida. Una vez que la composición entra en contacto con los fluidos corporales, la matriz polimérica se endurece reteniendo el fármaco, formando un implante sólido o semisólido que libera el fármaco de manera continua. La publicación internacional de propiedad conjunta WO2011/151356 A2 describe procedimientos para la preparación de composiciones de depósito inyectables que comprenden un polímero biocompatible, un disolvente miscible en agua y un fármaco.

Resumen de la invención

Por lo tanto, las composiciones ya descritas en el estado de la técnica no cubren las necesidades existentes en composiciones, kits y tratamientos de risperidona y/o paliperidona para trastornos psiquiátricos, y todavía existe la necesidad de composiciones y dispositivos que permitan una liberación controlada y constante del fármaco durante períodos prolongados de tiempo durante al menos 4 semanas sin un tratamiento concomitante o dosis iniciales de risperidona y/o paliperidona.

La solución a esta necesidad la proporciona una composición de depósito intramuscular inyectable adecuada para formar un implante sólido in situ en un cuerpo, que comprende un fármaco que es risperidona y/o paliperidona, o sus derivados y/o sales farmacéuticamente aceptables en cualquier combinación de los mismos, un copolímero biocompatible basado en ácido láctico y glicólico que tiene una relación de monómero de ácido láctico a glicólico de aproximadamente 50:50 y un disolvente DMSO, donde la composición libera el fármaco con un inicio de acción inmediato y de forma continua durante al menos 4 semanas y donde la composición tiene un perfil farmacocinético in vivo sin sustancialmente liberación repentina del fármaco, caracterizada por que el copolímero biocompatible tiene un peso molecular entre 30 y 36 kDa y tiene una viscosidad inherente en el intervalo de 0,26-0,29 dl/g.

Descripción detallada de la invención

Las composiciones fabricadas por el procedimiento de la invención comprenden al menos un polímero o matriz polimérica, un disolvente y un fármaco.

El **polímero** o matriz polimérica es una matriz polimérica biocompatible y biodegradable. Para no causar ningún daño

grave al cuerpo después de la administración, los polímeros son biocompatibles, no tóxicos para el cuerpo humano, no cancerígenos y no inducen una inflamación tisular significativa. Los polímeros son biodegradables para permitir la degradación natural por los procedimientos corporales, de modo que sean fácilmente desechables y no se acumulen en el cuerpo. Las matrices poliméricas en la práctica del procedimiento de esta invención se seleccionan de copolímeros de poliácido(láctido y glicólico) carboxílico terminal con extremos de bloqueo mezclados en una relación de 50:50, con un peso molecular promedio en el intervalo de 30-36 kDa y una viscosidad inherente preferiblemente en el intervalo de 0,26-0,29 dl/g.

Ciertamente se puede utilizar un polímero comercial con el peso molecular requerido. Sin embargo, se ha determinado que el intervalo esencial de su peso molecular está entre 30-36 kDa. Además, se ha determinado en un diseño personalizado interno que el peso molecular del polímero se puede variar irradiándolo con una dosis de radiación de entre 15 y 30 kGy o incluso más a una temperatura inferior a 8 °C y esto no era obvio a la vista del estado de la técnica para el experto en la técnica (véase la Fig. 10). Por ejemplo, el peso molecular de un polímero disponible en el mercado en un momento determinado puede ser de 50 kDa como valor medio. Se ha determinado un procedimiento para variar este peso molecular irradiando el polímero con una determinada dosis de radiación que se puede calcular previamente. Si se realiza en condiciones controladas, es posible obtener un modelo matemático que muestre que el peso molecular del polímero se puede reducir al aumentar las dosis de irradiación. Dado que, si se ajusta el peso molecular del polímero, su viscosidad inherente varía correspondientemente, se deduce que irradiando el polímero con determinadas dosis de radiación definidas se logra tanto el ajuste de su peso molecular como de su viscosidad inherente.

Por lo tanto, por ejemplo:

- Cuando se necesita usar un polímero PLGA que tiene un peso molecular entre 30 y 36 kDa y un valor de viscosidad inherente en el intervalo de 0,26-0,29 dl/g, y se tiene como polímero de partida un polímero con 50 kDa de peso molecular promedio, se ha determinado que se requiere una dosis de radiación de 25 KGy para reducir su peso molecular al intervalo citado de 30-36 kDa.

- Cuando se necesita usar un polímero PLGA que tiene un peso molecular entre 30 y 36 kDa y un valor de viscosidad inherente en el intervalo de 0,26-0,29 dl/g, y se tiene como polímero de partida un polímero con 38 kDa de peso molecular promedio, se ha determinado que se requiere una dosis de radiación de 16 KGy para reducir su peso molecular al intervalo citado de 30-36 kDa.

- Cuando se necesita usar un polímero PLGA que tiene un peso molecular entre 30 y 36 kDa y un valor de viscosidad inherente en el intervalo de 0,26-0,29 dl/g, y se tiene como polímero de partida un polímero con 31 kDa de peso molecular promedio, se ha determinado que no es necesario utilizar ninguna dosis de radiación.

- Cuando se necesita usar un polímero PLGA que tiene un peso molecular entre 30 y 36 kDa y un valor de viscosidad inherente en el intervalo de 0,26-0,29 dl/g, y se tiene como polímero de partida un polímero con 63 kDa de peso molecular promedio, se ha determinado que se requiere una dosis de radiación de 30 KGy para reducir su peso molecular al intervalo citado de 30-36 kDa.

En estas pruebas experimentales, las condiciones de temperatura del polímero durante la irradiación fueron de aproximadamente 8 °C.

El procedimiento es especialmente adecuado para la fabricación de las composiciones descritas en la presente invención. Además, el llenado del polímero sólido en jeringas representa un verdadero desafío en la fabricación de formulaciones inyectables. El polímero, fabricado como un producto no estéril, requiere esterilización para lograr una formulación que pueda inyectarse en seres humanos. Probablemente la mejor manera de resolver este problema técnico es someter el polímero a esterilización mediante irradiación gamma o beta. La irradiación representa un problema desafiante cuando se utilizan polímeros biodegradables, ya que la irradiación puede romper las cadenas en fracciones de menor tamaño. El control del peso molecular del polímero aparece nuevamente como el parámetro crítico para controlar las características finales de un producto después de un procedimiento de esterilización.

Como se explicó anteriormente, la reducción del tamaño de la cadena por irradiación se puede modelar o controlar matemáticamente para predecir el peso molecular final de un polímero que se utilizará como materia prima que tiene un peso molecular superior al deseado. Por lo tanto, una vez determinado el peso de llenado del polímero a llenar en un recipiente (por ejemplo, el peso de llenado del polímero en una jeringa) y la carga biológica presente en el polímero como materia prima, la dosis de irradiación requerida para obtener el polímero estéril (como se especifica en la norma ISO 11137) se selecciona para el peso de llenado requerido. A continuación, el modelo matemático que describe la pérdida de peso molecular de un determinado polímero frente a la dosis irradiada puede identificar el peso molecular inicial del polímero que se utilizará como materia prima necesaria para obtener, después del procedimiento de irradiación, un polímero con el peso molecular final deseado para la formulación. Como la disponibilidad de un polímero con un peso molecular específico puede ser algo limitada, entonces se puede seleccionar alternativamente un polímero disponible con un peso molecular que sea superior al requerido según la dosis de irradiación identificada, y a continuación ajustar la dosis de irradiación a un valor superior para obtener un polímero estéril con el peso molecular requerido.

La concentración del componente polimérico en las composiciones fabricadas por el procedimiento de la invención está comprendida preferiblemente en el intervalo del 24-50 % (expresado como el porcentaje del peso del polímero basado en el componente de la solución polimérica total) y más preferiblemente del 25-27 %.

5 Para la finalidad de la presente invención, a lo largo de la presente memoria descriptiva, el término viscosidad intrínseca o inherente (η_{inh}) del polímero se define como la relación del logaritmo natural de la viscosidad relativa, η_r , con respecto a la concentración másica del polímero, c, es decir:

$$\eta_{inh} = (\ln \eta_r) / c$$

y la viscosidad relativa (η_r) es la relación entre la viscosidad de la solución η con respecto a la viscosidad del disolvente η_d , es decir:

$$\eta_r = \eta / \eta_s$$

10

si no se especifica lo contrario, los valores de viscosidad intrínseca y peso molecular a lo largo de la presente memoria descriptiva deben entenderse como medidos con el procedimiento explicado en el ejemplo 1. El valor de viscosidad intrínseca se considera en la presente memoria descriptiva, como es aceptado comúnmente en la técnica, como un indicador indirecto del peso molecular del polímero. De esta manera, una reducción en la viscosidad intrínseca de un polímero, medida a una concentración dada en un disolvente determinado, con la misma composición de monómeros y grupos de extremo terminales, es una indicación de una reducción en el peso molecular del polímero (IUPAC. Definiciones básicas de términos relacionados con polímeros 1974. Pure Appl. Chem. 40, 477-491 (1974).

15

El disolvente es DMSO.

20

El **fármaco** es risperidona y/o paliperidona y todas las sales farmacéuticamente aceptables o combinaciones de las mismas. Preferiblemente, este fármaco se suspende al menos parcialmente en el disolvente. La solubilidad del fármaco en el disolvente es preferiblemente inferior a 90 mg/ml, más preferiblemente inferior a 65 mg/ml y lo más preferiblemente inferior a 10 mg/ml. La ventaja de esta baja solubilidad es que la ráfaga inicial del fármaco cuando el disolvente se difunde al medio acuoso externo se reduce en gran medida. Además, en las composiciones finales fabricadas por el procedimiento de la invención, el fármaco se proporciona en una concentración preferida de entre el 4 y el 16 % en peso, expresada como el porcentaje del fármaco con respecto al peso total de la composición. Más preferiblemente, el contenido de fármaco está entre el 7 y el 15 %, y lo más preferiblemente aproximadamente el 13 % con respecto al peso total de la composición.

25

Uno de los factores que contribuyen a controlar la liberación inicial de la composición fabricada por el procedimiento de la invención es la viscosidad de la solución polimérica. La "solución polimérica", que se define como la combinación del polímero y el disolvente en el que se disuelve, tiene una viscosidad preferida en el intervalo de 1,6-1,9 Pa.s, más preferiblemente entre 1,7-1,8 Pa.s.

30

Un segundo factor que contribuye a controlar la liberación inicial de las composiciones fabricadas por el procedimiento de la invención es el peso molecular del copolímero biocompatible que debe estar entre 30 y 36 kDa. El equilibrio adecuado en esta composición entre la solubilidad del fármaco en el disolvente y el peso molecular del polímero en el implante (que controla el procedimiento de precipitación del polímero y las características estructurales finales del implante) permite que la formulación limite la cantidad de risperidona que puede ser liberada en la fase de difusión del disolvente después de la inyección intramuscular. Una vez que la formulación se inyecta en el tejido intramuscular, el DMSO se disuelve rápidamente en el entorno acuoso circundante. El aumento relativo de la concentración de polímero en DMSO sobre la solubilidad del polímero en el disolvente conduce a la formación de un precipitado de polímero que atrapa la risperidona que no se solubilizó en el disolvente. El peso molecular del polímero tiene un gran impacto en esta etapa crítica, ya que las cadenas con un peso demasiado bajo retrasan el tiempo de precipitación en comparación con las cadenas que tienen el peso en el intervalo adecuado. Esta precipitación retardada permite que el fármaco aumente el contacto con los fluidos circundantes hacia la liberación del fármaco.

35

40

Por lo tanto, las cadenas de bajo peso molecular conducen a una liberación excesiva de risperidona después de la inyección y potencialmente a obtener niveles plasmáticos tóxicos en los primeros días después de la inyección. El peso molecular del polímero también puede afectar la liberación del fármaco desde el implante inyectado por vía intramuscular después de la difusión del disolvente y la precipitación del polímero. Los pesos moleculares por encima del intervalo especificado no son capaces de mantener velocidades adecuadas de liberación de risperidona por difusión.

45

Además, las cadenas de mayor peso molecular en el tejido intramuscular requieren tiempos de hidrólisis más largos para proporcionar fracciones solubles que podrían liberar el fármaco atrapado en la matriz polimérica. Un mayor contenido de fármaco restante que se liberará podría conducir a la obtención de valores plasmáticos de la fracción activa indeseablemente altos, o valores plasmáticos después de 30 días tras la inyección que podrían interferir de alguna manera con la siguiente dosis, ya que la formulación está destinada a inyectarse varias veces en el ser humano, cada 4 semanas o 30 días.

50

55

- Un aspecto importante de esta descripción es una composición de depósito intramuscular inyectable adecuada para formar un implante sólido *in situ* en un cuerpo, que comprende un fármaco que es risperidona y/o paliperidona, o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de las mismas en cualquier combinación, un copolímero biocompatible basado en ácido láctico y glicólico que tiene una relación de monómero de ácido láctico a glicólico de aproximadamente 50:50 y un disolvente DMSO, donde la composición libera el fármaco con un inicio de acción inmediato y de forma continua durante al menos 4 semanas y donde la composición tiene un perfil farmacocinético *in vivo* que lo hace adecuado para ser administrado cada 4 semanas o incluso periodos más prolongados caracterizada por que el copolímero biocompatible tiene un peso molecular entre 30 y 36 kDa y tiene una viscosidad inherente en el intervalo de 0,26-0,29 dl/g.
- En una realización preferida de la invención, el copolímero biocompatible se irradia con gamma o beta en el intervalo de dosis de 15-30 KGy y a una temperatura de aproximadamente 8 °C, para ajustar su peso molecular e intervalos de viscosidad.
- En una realización preferida de la composición fabricada por el procedimiento de la invención, esta composición tiene la distribución de tamaño de partícula del fármaco de la siguiente manera:
- menos del 10 % de partículas menores de 10 micrómetros; menos del 10 % de partículas mayores de 225 micrómetros, y un valor $d_{0,5}$ en el intervalo de 40-130 micrómetros.
- Y la relación de masa de fármaco/polímero + fármaco es de aproximadamente el 33 %, y el contenido de fármaco es de aproximadamente el 13 % p/p de la formulación total y la viscosidad de la solución formada entre el polímero y DMSO está en el intervalo de 1,7-1,8 P.a.s.
- Según otra realización, el copolímero biocompatible de esta invención se irradia con gamma o beta en el intervalo de 10-30 KGy.
- Según otra realización, la composición es una composición estéril y es adecuada para el tratamiento de la esquizofrenia o trastornos bipolares en el cuerpo humano.
- En otra realización más, la presente descripción proporciona un kit farmacéutico adecuado para la formación *in situ* de un implante biodegradable en un cuerpo que comprende la composición reivindicada, donde el fármaco y el polímero biocompatible están contenidos en un primer recipiente y el disolvente está contenido en un segundo recipiente separado. Preferiblemente, al menos uno de los recipientes primero y segundo es una jeringa, un vial, un dispositivo o un cartucho, desechable o no y más preferiblemente tanto el primer recipiente como el segundo son jeringas desechables. Este aspecto de la descripción se refiere a un kit que comprende un primer recipiente, preferiblemente jeringas, viales, dispositivos o cartuchos, todos ellos desechables o no, que contienen un polímero en forma sólida, tal como PLGA y un fármaco en las cantidades adecuadas, y un segundo recipiente, igualmente preferiblemente jeringas, viales, dispositivos o cartuchos, todos desechables o no, que contienen el disolvente miscible en agua. Cuando sea necesario, el contenido de ambos recipientes se combina, por ejemplo, mediante un conector o mediante el uso de jeringas macho-hembra, y se mezcla entre sí para que las composiciones según la descripción se reconstituyan, por ejemplo, moviendo hacia adelante y hacia atrás los émbolos de las jeringas. Las realizaciones preferidas ilustrativas se muestran en la Figura 8 (jeringas conectadas a través de un dispositivo conector) y en la Figura 9 (jeringas conectadas a través de un hilo directo).
- Según otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la fabricación de una composición según las reivindicaciones, que comprende la etapa de proporcionar un copolímero biocompatible que tiene un peso de polímero superior al requerido para la composición de depósito intramuscular y a continuación reducir su peso molecular a entre 30 y 36 kDa irradiándolo con radiación gamma o beta en el intervalo de dosis de 15-30 KGy.
- En una realización preferida de este procedimiento, cuando el polímero biocompatible tiene un peso molecular inicial de aproximadamente 50 kDa, se irradia con una dosis de radiación de aproximadamente 25 KGy para reducir su peso molecular a entre 30 y 36 kDa.
- En otra realización, cuando el polímero biocompatible tiene un peso molecular inicial de aproximadamente 38 kDa, se irradia con una dosis de radiación de aproximadamente 16 KGy para reducir su peso molecular a entre 30 y 36 kDa.
- En otra realización más, cuando el polímero biocompatible tiene un peso molecular inicial de aproximadamente 63 kDa, se irradia con una dosis de radiación de aproximadamente 30 KGy para reducir su peso molecular a entre 30 y 36 kDa.
- Según otro aspecto, la presente descripción proporciona un procedimiento de régimen de dosificación para administrar la composición de depósito intramuscular inyectable a un paciente que necesita tratamiento psiquiátrico que comprende:
- a) administrar intramuscularmente al paciente una primera dosis en la cantidad de 37 mg a 150 mg de la composición de depósito inyectable; y a continuación,

b) administrar una dosis posterior de la composición de depósito inyectable en la cantidad de 37 mg a 150 mg, en un punto de tiempo entre el día 24º y el día 35º contando desde el día anterior de administración.

c) repetir la etapa b) tantas veces como sea necesario.

5 Preferiblemente, la primera dosis es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg y esto es equivalente a otras dosis posteriores.

En una realización preferida, la composición de depósito inyectable es estéril como producto terminado. En otra realización preferida, el polímero biocompatible se esteriliza previamente a su procedimiento de llenado aséptico, preferiblemente mediante irradiación en el intervalo de 15-30 KGy o mediante otro procedimiento como filtración.

Breve descripción de las figuras

10 Fig. 1.- Perfil de niveles de fracción activa en perro tras la administración de la formulación de risperidona descrita en el ejemplo 1 a perros Beagle (n = 3). La dosis es de 2,5 mg/kg. Los resultados se expresan como valores plasmáticos ng/ml de fracción activa frente al tiempo. La tabla describe el área bajo la curva (ABC) de los niveles plasmáticos de la fracción activa frente al tiempo. Se incluyen el ABC total así como el ABC frente a tres marcos de tiempo diferentes. Las unidades se expresan en h*ng/ml.

15 Fig. 2.- Perfil de niveles de fracción activa en perro tras la administración de la formulación de risperidona descrita en el ejemplo 2 a dos cohortes de perros Beagle (cada cohorte n = 6). Las dosis fueron de 2,5 y 5 mg/kg. Los resultados se expresan como valores plasmáticos ng/ml de fracción activa frente al tiempo. La tabla describe el área bajo la curva (ABC) de los niveles plasmáticos de la fracción activa frente al tiempo. Se incluyen el ABC total así como el ABC frente a tres marcos de tiempo diferentes. Las unidades se expresan en h*ng/ml.

20 Fig. 3.- Perfil de niveles de fracción activa en perro tras la administración de la formulación de risperidona descrita en el ejemplo 3 a perros Beagle (n = 3). La dosis es de 2,5 mg/kg. Los resultados se expresan como valores plasmáticos ng/ml de fracción activa frente al tiempo. La tabla describe el área bajo la curva (ABC) de los niveles plasmáticos de la fracción activa frente al tiempo. Se incluyen el ABC total así como el ABC frente a tres marcos de tiempo diferentes. Las unidades se expresan en h*ng/ml.

25 Fig. 4.- Perfil de niveles de fracción activa en perro tras la administración de la formulación de risperidona descrita en el ejemplo 4 a perros Beagle (n = 3). La dosis es de 2,5 mg/kg. Los resultados se expresan como valores plasmáticos ng/ml de fracción activa frente al tiempo. La tabla describe el área bajo la curva (ABC) de los niveles plasmáticos de la fracción activa frente al tiempo. Se incluyen el ABC total así como el ABC frente a tres marcos de tiempo diferentes. Las unidades se expresan en h*ng/ml.

30 Fig. 5.- Perfil de niveles de fracción activa en perro tras la administración de la formulación de risperidona descrita en el ejemplo 5 a perros Beagle (n = 3). La dosis es de 2,0 mg/kg. Los resultados se expresan como valores plasmáticos ng/ml de fracción activa frente al tiempo. La tabla describe el área bajo la curva (ABC) de los niveles plasmáticos de la fracción activa frente al tiempo. Se incluyen el ABC total así como el ABC frente a tres marcos de tiempo diferentes. Las unidades se expresan en h*ng/ml.

35 Fig. 6.- Perfil de niveles de fracción activa en perro tras la administración de la formulación de risperidona descrita en el ejemplo 6 a perros Beagle (n = 3). La dosis es de 2,0 mg/kg. Los resultados se expresan como valores plasmáticos ng/ml de fracción activa frente al tiempo. La tabla describe el área bajo la curva (ABC) de los niveles plasmáticos de la fracción activa frente al tiempo. Se incluyen el ABC total así como el ABC frente a tres marcos de tiempo diferentes. Las unidades se expresan en h*ng/ml.

40 Fig. 7.- Perfil de niveles de paliperidona en perro tras la administración de la formulación de paliperidona descrita en el ejemplo 7 a perros Beagle (n = 3). La dosis es de 1,5 mg/kg. Los resultados se expresan como valores plasmáticos ng/ml de paliperidona frente al tiempo. La tabla describe el área bajo la curva (ABC) de los niveles plasmáticos de paliperidona frente al tiempo. Se incluyen el ABC total así como el ABC frente a tres marcos de tiempo diferentes. Las unidades se expresan en h*ng/ml.

45 Figura 8.- Dibujo de un kit adecuado para la preparación de composiciones de risperidona y paliperidona que comprende dos jeringas macho unidas por un conector. El polímero + risperidona están contenidos en una jeringa y el DMSO de llenado en la segunda jeringa

50 Figura 9.- Dibujo de un kit adecuado para la preparación de composiciones de risperidona y paliperidona que comprende una jeringa hembra unida a una jeringa macho. El polímero + risperidona se pueden contener en una jeringa y el DMSO de llenado en la segunda jeringa. Preferiblemente, la jeringa hembra contiene polímero + risperidona como sólidos y la jeringa macho está llena de DMSO.

Fig. 10.- Pérdida de porcentaje de peso molecular en el diseño personalizado. El peso molecular del polímero se puede variar irradiándolo con una determinada dosis de radiación. La tabla describe el porcentaje de pérdida de peso del polímero frente a la dosis de radiación.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben considerarse en un sentido limitativo de la misma.

En el sentido de la presente invención, sin limitación y en relación con los ejemplos *in vivo*, para "ráfaga inicial" o liberación inicial se entiende la adición de los niveles plasmáticos de risperidona más los de 9-OH-risperidona, cuya adición también se denomina "la fracción activa" en toda la presente

memoria descriptiva, desde el momento de la inyección hasta el tercer día después de la administración. De manera similar, un "perfil de nivel plasmático adecuado" en un perro Beagle se considera que no supera el 35 % del ABC de la fracción activa (concentraciones plasmáticas de risperidona + 9-OH risperidona) que se produce entre el momento de la inyección hasta el día 7 (incluido), entre el 35 % y el 45 % del ABC de la fracción activa que se produce desde el día 7 y hasta el 21 (incluido), y no más del 45 % del ABC de la fracción activa que se produce después del día 21.

Estos porcentajes representan un equilibrio adecuado entre los diferentes periodos en los que se está liberando risperidona del implante para tener una formulación para inyectar cada 4 semanas o cada 30 días capaz de obtener niveles plasmáticos terapéuticos de fracción activa en un ser humano desde el primer día de la inyección, capaz de obtener las concentraciones plasmáticas de la fracción activa promedio deseadas durante el período entre inyecciones y con valores plasmáticos pico-valle reducidos de la fracción activa que podrían conducir a toxicidad o falta de eficacia. También en el sentido de esta invención, sin limitación y en relación con los ejemplos, los niveles plasmáticos aceptables de fracción activa durante la fase de ráfaga inicial están por debajo de 75 ng/ml en perros Beagle cuando las dosis administradas son de 2,5 mg/kg de risperidona.

Ejemplo 1: Formulación de depósito con Resomer® 503 sin radiación

En el presente ejemplo, se preparó la siguiente formulación:

| | Ingrediente | Cantidad (mg) |
|---------------------------|--|---------------|
| Jeringa hembra de 2,25 ml | Copolímero de ácido láctico-co-glicólico (con bloqueo en N) con un contenido del 50 % de cada uno de los dos monómeros de ácido orgánico y un peso molecular de 32 KDa | 50 |
| | Risperidona | 25 |
| Jeringa macho de 2,25 ml | Ingrediente | Cantidad (mg) |
| | Dimetilsulfóxido | 117 |

El tamaño de partícula de risperidona se caracterizó por la dispersión de la luz y proporcionó la siguiente distribución de tamaño de partícula: $d(0,1) = 27,49 \mu\text{m}$, $d(0,5) = 79,90 \mu\text{m}$ y $d(0,9) = 176,66 \mu\text{m}$.

El polímero se ha caracterizado por su peso molecular según la siguiente técnica:

Equipo

Cromatógrafo GPC con triple detector (difracción láser, viscosimetría, índice de refracción)

- MÓDULO DE MUESTRA/DISOLVENTE Viscotek® GPCmax VE 2001 GPO
- MATRIZ DE DETECTOR TRIPLE Viscotek® TDA 305

Reactivos:

- Tetrahidrofurano (THF) grado GPC estabilizado con butil hidroxil tolueno (BHT) 250 ppm
- Estándar de poliestireno de 99 KDa

Preparación de la muestra:

- Muestra estándar de 10 mg/ml
- Muestra de prueba de 10 mg/ml: 3 muestras por cada polímero que se va a probar

Acondicionamiento previo:

Acondicionar y estabilizar columna y detectores con fase móvil (THF) hasta alcanzar un caudal de trabajo de 1 ml/min y purgar viscosímetro y detectores de índice de refracción, comprobando al final que todas las señales sean estables y adecuadas.

Condiciones cromatográficas:

- 5 • Columna: i-MBMMW-3078 (CLM1012, Viscotek)
- Columna de retardo: retardo medio (CLM9002, Viscotek)
- Temperatura de la columna 30 °C
- Velocidad de flujo 1 ml/min
- Volumen de inyección: 100 µl
- 10 • Tiempo de ejecución: 15 minutos
- Eluyente: THF estabilizado (calentado previamente a 30 °C y bajo agitación de 100 rpm)

Verificación del sistema: Inyecte 100 µl de eluyente y compruebe que no haya respuesta en las señales relacionadas con la determinación del peso molecular

- Inyecte 100 µl de estándar de poliestireno y compruebe la adecuación de la medición. Repita al menos dos veces.
- 15 Criterios de aceptación: $\pm 2 \%$ del peso molecular nominal y la viscosidad intrínseca declarados por el certificado estándar del fabricante.

Calibración:

No es necesario si la verificación del sistema cumple y no se cambian las condiciones cromatográficas previas.

En caso de que sea necesario calibrar:

- 20 • Inyecte 100 µl de estándar de poliestireno al menos dos veces.
- Utilice los datos de la primera muestra para una calibración triple creando un nuevo procedimiento de multidetectores - homopolímero.
- Introduzca en el procedimiento todos los datos necesarios para la calibración interna de tales valores estándar de PM, IV, dn/dc, dA/dc e índice de refracción del disolvente.
- 25 • Calibre el sistema como especifica el equipo y guarde el nuevo procedimiento.
- Compruebe con el nuevo procedimiento la idoneidad de la medición para la segunda inyección del estándar.

Procedimiento:

Inyecte por triplicado 100 µl de la muestra de prueba

- 30 El peso molecular del polímero medido según la técnica especificada resultó en 32 KDa. Según una técnica similar, la viscosidad inherente del polímero dio como resultado un valor de 0,27 dl/g. Es importante mencionar que los valores de viscosidad inherente corresponden a los obtenidos con la técnica descrita, especialmente relacionados con las condiciones de temperatura y eluyente utilizado. Cualquier cambio en las condiciones de medición significa la obtención de diferentes valores ya que dependen directamente de ellos.

- 35 La formulación implantable de risperidona se preparó conectando jeringas macho y hembra y moviendo los émbolos hacia delante y hacia atrás tras la disolución completa del polímero y la formación de una suspensión homogénea de la risperidona en la disolución del polímero.

Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a perros Beagle:

- 40 La composición de risperidona de este ejemplo se inyectó por vía intramuscular a perros Beagle que pesaban un promedio de 10 kg. La cantidad inyectada correspondió a una dosis de 25 mg de risperidona y la composición se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda utilizando una jeringa con aguja de 20G. El número total de perros fue de 3. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron a los 0, 4 h, 1 d, 2 d, 3 d, 5 d, 7 d, 10 d, 15 d, 17 d, 21 d, 24 d, 28 d, 30 d, 35 d, 37 d y 42 d.

- 45 La cinética de los niveles plasmáticos correspondientes a la fracción activa de risperidona se evaluó midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles plasmáticos de la fracción activa de risperidona y los valores de ABC calculados se muestran en la Figura 1. Los resultados se

expresan como la adición de concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función del tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona.

5 Como se puede observar en esta Figura, la inyección de una cantidad de composición equivalente a 25 mg de risperidona a perros Beagle dio como resultado un control muy alto de la liberación de ráfaga inicial seguida de una disminución lenta y sostenida, con niveles plasmáticos continuos desde el día 1 en adelante.

10 El perfil de niveles plasmáticos para la fracción activa, como se describió anteriormente, puede considerarse adecuado ya que proporciona un riesgo muy bajo de tener niveles plasmáticos tóxicos justo después de la inyección. El equilibrio adecuado en esta composición entre la solubilidad del fármaco en el disolvente y el peso molecular del polímero en el implante (que controla el procedimiento de precipitación del polímero y las características estructurales finales del implante) permite que la formulación limite la cantidad de risperidona que puede ser liberada en la fase de difusión del disolvente después de la inyección intramuscular.

15 Una vez que la formulación se inyecta en el tejido intramuscular, el DMSO se disuelve rápidamente en el entorno acuoso circundante. El aumento relativo de la concentración de polímero en DMSO sobre la solubilidad del polímero en el disolvente conduce a la formación de un precipitado de polímero que atrapa la risperidona que no se solubilizó en el disolvente. El peso molecular del polímero tiene un gran impacto en esta etapa crítica, ya que las cadenas con un peso demasiado bajo retrasan el tiempo de precipitación en comparación con las cadenas que tienen el peso en el intervalo adecuado. Esta precipitación retardada permite que el fármaco aumente el contacto con los fluidos circundantes hacia la liberación del fármaco. Por lo tanto, las cadenas de bajo peso molecular conducen a una liberación excesiva de risperidona después de la inyección y potencialmente a obtener niveles plasmáticos tóxicos en los primeros días después de la inyección. El peso molecular del polímero también puede afectar la liberación del fármaco desde el implante inyectado por vía intramuscular después de la difusión del disolvente y la precipitación del polímero.

25 Los pesos moleculares por encima del intervalo especificado no son capaces de mantener velocidades adecuadas de liberación de risperidona por difusión. Además, las cadenas de mayor peso molecular en el tejido intramuscular requieren tiempos de hidrólisis más largos para proporcionar fracciones solubles que podrían liberar el fármaco atrapado en la matriz polimérica. Un mayor contenido de fármaco restante que se liberará podría conducir a la obtención de valores plasmáticos de la fracción activa indeseablemente altos, o valores plasmáticos después de 30 días tras la inyección que podrían interferir de alguna manera con la siguiente dosis, ya que la formulación está destinada a inyectarse varias veces en el ser humano, cada 4 semanas o 30 días.

30 La figura 1 muestra cómo un polímero en la región de 30-36 KDa (32 KDa) es capaz de proporcionar un perfil deseable de niveles plasmáticos in vivo.

| | ABC total | ABC 0-7 días | ABC 7-21 días | ABC _{21-último} |
|-----------------|-----------|--------------|---------------|--------------------------|
| | (h*ng/ml) | (h*ng/ml) | (h*ng/ml) | (h*ng/ml) |
| Dosis 2,5 mg/kg | 20259,70 | 7039,78 | 8657,52 | 4562,40 |

Ejemplo 2: Formulación de depósito con Resomer® 504 irradiado a 16 KGy

35 El presente ejemplo muestra cómo se puede controlar el peso molecular del polímero para tener una formulación estéril con las propiedades de liberación in vivo deseadas.

40 El llenado de polímero sólido en jeringas representa un verdadero desafío en la fabricación de formulaciones inyectables. El polímero, fabricado como un producto no estéril, requiere esterilización para lograr una formulación que pueda inyectarse en seres humanos. Probablemente la mejor manera de resolver este problema técnico es someter el polímero a esterilización mediante irradiación gamma o beta. La irradiación representa un problema desafiante cuando se utilizan polímeros biodegradables, ya que la irradiación puede romper las cadenas en fracciones de menor tamaño. El control del peso molecular del polímero aparece nuevamente como el parámetro crítico para controlar las características finales de un producto después de un procedimiento de esterilización.

45 Sin embargo, la reducción del tamaño de la cadena por irradiación se puede modelar o controlar matemáticamente para predecir el peso molecular final de un polímero que se utilizará como materia prima que tiene un peso molecular superior al deseado. Por lo tanto, una vez determinado el peso de llenado del polímero a llenar en un recipiente (por ejemplo, el peso de llenado del polímero en una jeringa) y la carga biológica presente en el polímero como materia prima, la dosis de irradiación requerida para obtener el polímero estéril (como se especifica en la norma ISO 11137) se selecciona para el peso de llenado requerido.

50 A continuación, el modelo matemático que describe la pérdida de peso molecular de un determinado polímero frente

a la dosis irradiada puede identificar el peso molecular inicial del polímero que se utilizará como materia prima necesaria para obtener, después del procedimiento de irradiación, un polímero con el peso molecular final deseado para la formulación.

5 Como la disponibilidad de un polímero con un peso molecular específico puede ser algo limitada, entonces se puede seleccionar alternativamente un polímero disponible con un peso molecular que sea superior al requerido según la dosis de irradiación identificada, y a continuación ajustar la dosis de irradiación a un valor superior para obtener un polímero estéril con el peso molecular requerido. En este ejemplo, un copolímero de ácido láctico-co-glicólico con un contenido del 50 % de cada uno de los dos monómeros de ácido orgánico y un peso molecular de 38 KDa fue esterilizado por irradiación beta a 16 KGy en condiciones de temperatura y humedad controladas. El polímero
10 resultante se caracterizó por su peso molecular según el procedimiento descrito en el ejemplo 1. El peso molecular después del procedimiento de irradiación fue de 31 KDa.

| | Ingrediente | Cantidad (mg) |
|---------------------------|--|---------------|
| Jeringa hembra de 2,25 ml | Copolímero de ácido láctico-co-glicólico (con bloqueo en N) con un contenido del 50 % de cada uno de los dos monómeros de ácido orgánico y un peso molecular de 38 KDa., irradiado con beta a granel con una dosis de 16 KGy logrando un peso molecular final de 31 KDa. | 50 |
| | Risperidona | 25 |
| Jeringa macho de 2,25 ml | Ingrediente | Cantidad (mg) |
| | Dimetilsulfóxido | 117 |

15 El tamaño de partícula de risperidona se caracterizó por la dispersión de la luz y proporcionó la siguiente distribución de tamaño de partícula: $d(0,1) = 27,49 \mu\text{m}$, $d(0,5) = 79,90 \mu\text{m}$ y $d(0,9) = 176,66 \mu\text{m}$.

La viscosidad inherente del polímero irradiado, calculada mediante la técnica descrita en el ejemplo 1, fue de 0,27 dl/g.

La formulación implantable de risperidona se preparó conectando jeringas macho y hembra y moviendo los émbolos hacia delante y hacia atrás tras la disolución completa del polímero y la formación de una suspensión homogénea de la risperidona en la disolución del polímero.

20 *Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a perros Beagle:*

La composición de risperidona de este ejemplo se inyectó por vía intramuscular a perros Beagle que pesaban un promedio de 10 kg. Se estudiaron dos cohortes a dos dosis diferentes: 2,5 mg/kg y 5,0 mg/kg. La composición se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda usando una jeringa con una aguja de 20G. El número total de perros en cada cohorte fue de 6. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron a los 0, 4 h, 1 d, 2
25 d, 3 d, 5 d, 7 d, 10 d, 14 d, 17 d, 21 d, 24 d, 28 d, 30 d, 32 d, 35 d, 38 d, 42 d, 45 d, 49 d y 52 d.

La cinética de los niveles plasmáticos correspondientes a la fracción activa de risperidona se evaluó midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles plasmáticos de la fracción activa de risperidona y los valores de ABC calculados se muestran en la Figura 2. Los resultados se expresan como la adición de concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función del tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona. Como se puede observar en esta Figura, la inyección de una cantidad de composición equivalente a 2,5 mg/kg y 5,0 mg/kg de risperidona a perros Beagle dio como resultado nuevamente un control muy alto de la liberación de ráfaga inicial seguida de una disminución lenta y sostenida, con niveles plasmáticos continuos desde el día 1 en adelante.

35 La figura 2 muestra cómo un polímero con mayor peso molecular puede ajustarse a un peso molecular deseado y mantener las características de liberación obtenidas con un polímero no irradiado con el peso molecular original en el intervalo de 30-36 KDa, aunque puedan producirse pequeñas variaciones en los grupos de extremo terminal de las cadenas de polímero después de la radiación. De nuevo, el perfil de niveles plasmáticos para la fracción activa, como se describió anteriormente, puede considerarse adecuado ya que proporciona un riesgo muy bajo de tener niveles plasmáticos tóxicos justo después de la inyección.

| | ABC total | ABC ₀₋₇ días | ABC ₇₋₂₁ días | ABC _{21-último} |
|-----------------|-----------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | (h*ng/ml) | (h*ng/ml) | (h*ng/ml) | (h*ng/ml) |
| Dosis 2,5 mg/kg | 17537,68 | 4848,4 | 6494,76 | 6194,52 |
| Dosis 5 mg/kg | 46924,94 | 9918,74 | 17170,8 | 19835,4 |

Ejemplo 3: Formulación de depósito con Resomer® 504 irradiado a 25 KGy

Este es otro ejemplo que muestra cómo se puede controlar el peso molecular del polímero para tener una formulación estéril con las propiedades de liberación in vivo deseadas.

Se esterilizó un copolímero de ácido láctico-co-glicólico con un contenido del 50 % de cada uno de los dos monómeros de ácido orgánico y un peso molecular de 50 KDa mediante irradiación beta a 25 KGy en condiciones de temperatura y humedad controladas. El polímero resultante se caracterizó por su peso molecular según el procedimiento descrito en el ejemplo 1. El peso molecular después del procedimiento de irradiación fue de 35 KDa.

| | Ingrediente | Cantidad (mg) |
|---------------------------|--|---------------|
| Jeringa hembra de 2,25 ml | Copolímero de ácido láctico-co-glicólico (con bloqueo en N) con un contenido del 50 % de cada uno de los dos monómeros de ácido orgánico y un peso molecular de 50 KDa., irradiado con beta a granel con una dosis de 25 KGy logrando un peso molecular final de 35 KDa. | 50 |
| | Risperidona | 25 |
| Jeringa macho de 2,25 ml | Ingrediente | Cantidad (mg) |
| | Dimetilsulfóxido | 117 |

El tamaño de partícula de risperidona se caracterizó por la dispersión de la luz y proporcionó la siguiente distribución de tamaño de partícula: $d(0,1) = 27,49 \mu\text{m}$, $d(0,5) = 79,90 \mu\text{m}$ y $d(0,9) = 176,66 \mu\text{m}$.

La viscosidad inherente del polímero irradiado, calculada mediante la técnica descrita en el ejemplo 1, fue de 0,28 dl/g.

La formulación implantable de risperidona se preparó conectando jeringas macho y hembra y moviendo los émbolos hacia delante y hacia atrás tras la disolución completa del polímero y la formación de una suspensión homogénea de la risperidona en la disolución del polímero.

Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a perros Beagle:

La composición de risperidona de este ejemplo se inyectó por vía intramuscular a perros Beagle que pesaban un promedio de 10 kg. Una cantidad de formulación equivalente a una dosis de 2,5 mg/kg de risperidona se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda utilizando una jeringa con aguja de 20G. El número total de perros fue de 3. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron a los 0, 4 h, 1d, 2d, 3d, 5d, 7d, 10d, 14d, 17d, 21d, 24d, 28d, 30d, 32d, 35d, 38d, 42d, 45d, 49d y 52d.

La cinética de los niveles plasmáticos correspondientes a la fracción activa de risperidona se evaluó midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles plasmáticos de la fracción activa de risperidona y los valores de ABC calculados se muestran en la Figura 3. Los resultados se expresan como la adición de concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función del tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona. Como se puede observar en esta Figura 3, la inyección de una cantidad de composición equivalente a 2,5 mg/kg a perros Beagle dio como resultado nuevamente un control muy alto de la liberación de ráfaga inicial seguida de una disminución lenta y

sostenida, con niveles plasmáticos continuos desde el día 1 en adelante. Una vez más, el perfil de niveles plasmáticos para la fracción activa, como se describió anteriormente, puede considerarse adecuado ya que proporciona un riesgo muy bajo de tener niveles plasmáticos tóxicos justo después de la inyección.

| | ABC total | ABC 0-7 días | ABC 7-21 días | ABC _{21-último} |
|-----------------|-----------|--------------|---------------|--------------------------|
| | (h*ng/ml) | (h*ng/ml) | (h*ng/ml) | (h*ng/ml) |
| Dosis 2,5 mg/kg | 17734,84 | 5134 | 6844,08 | 5756,76 |

5

Ejemplo 4: Formulación de depósito con Resomer® 504 irradiado a 25 KGy

En este ejemplo, se esterilizó un copolímero de ácido láctico-co-glicólico con un contenido del 50 % de cada uno de los dos monómeros de ácido orgánico y un peso molecular de 38 KDa mediante irradiación beta a 25 KGy en condiciones de temperatura y humedad controladas. El polímero resultante se caracterizó por su peso molecular según el procedimiento descrito en el ejemplo 1. El peso molecular después del procedimiento de irradiación fue de 28 KDa.

10

| | Ingrediente | Cantidad (mg) |
|---------------------------|--|---------------|
| Jeringa hembra de 2,25 ml | Copolímero de ácido láctico-co-glicólico (con bloqueo en N) con un contenido del 50 % de cada uno de los dos monómeros de ácido orgánico y un peso molecular de 38 KDa., irradiado con beta a granel con una dosis de 25 KGy logrando un peso molecular final de 28 KDa. | 50 |
| | Risperidona | 25 |
| Jeringa macho de 2,25 ml | Ingrediente | Cantidad (mg) |
| | Dimetilsulfóxido. | 117 |

El tamaño de partícula de risperidona se caracterizó por la dispersión de la luz y proporcionó la siguiente distribución de tamaño de partícula: $d(0,1) = 27,49 \mu\text{m}$, $d(0,5) = 79,90 \mu\text{m}$ y $d(0,9) = 176,66 \mu\text{m}$.

15 La viscosidad inherente del polímero irradiado, calculada mediante la técnica descrita en el ejemplo 1, fue de 0,25 dl/g.

La formulación implantable de risperidona se preparó conectando jeringas macho y hembra y moviendo los émbolos hacia delante y hacia atrás tras la disolución completa del polímero y la formación de una suspensión homogénea de la risperidona en la disolución del polímero.

Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a perros Beagle:

20 La composición de risperidona de este ejemplo se inyectó por vía intramuscular a perros Beagle que pesaban un promedio de 10 kg. Una cantidad de formulación equivalente a una dosis de 2,5 mg/kg de risperidona se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda utilizando una jeringa con aguja de 20G. El número total de perros por cohorte fue de 3. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron a los 0, 4 h, 1 d, 2 d, 3 d, 5 d, 7 d, 10 d, 14 d, 17 d, 21 d, 24 d y 28 d.

25 La cinética de los niveles plasmáticos correspondientes a la fracción activa de risperidona se evaluó midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles plasmáticos de la fracción activa de risperidona y los valores de ABC calculados se muestran en la Figura 4. Los resultados se expresan como la adición de concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función del tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona. Como se puede observar en esta Figura 4, la inyección de una cantidad de composición equivalente a 2,5 mg/kg a perros Beagle dio como resultado un perfil de valores plasmáticos diferente a las formulaciones probadas anteriormente. La figura muestra cómo la formulación proporciona valores plasmáticos de fracción activa más altos, probablemente debido a un control reducido del polímero sobre la liberación del fármaco una vez que se ha inyectado la formulación. Un peso molecular reducido también podría conducir a una mayor absorción de agua a lo largo del tiempo, lo que conduciría a una mayor liberación de la risperidona por difusión y a un tiempo reducido en el que el polímero se hidroliza en fracciones solubles de menor tamaño. Cabe mencionar que este comportamiento polimérico diferente podría

35

obtenerse con un polímero con un peso molecular de solo 3 KDa menos en comparación con el ejemplo 2.

| | ABC total | ABC 0-7 días | ABC 7-21 días | ABC _{21-último} |
|-----------------|-----------|--------------|---------------|--------------------------|
| | (h*ng/ml) | (h*ng/ml) | (h*ng/ml) | (h*ng/ml) |
| Dosis 2,5 mg/kg | 21702,82 | 10021,78 | 9662,28 | 2018,76 |

Ejemplo 5: Formulación de depósito con Resomer® 503 irradiado a 15 KGy

5 En este ejemplo, se esterilizó un copolímero de ácido láctico-co-glicólico con un contenido del 50 % de cada uno de los dos monómeros de ácido orgánico y un peso molecular de 32 KDa mediante irradiación beta a 15 KGy en condiciones de temperatura y humedad controladas. El polímero resultante se caracterizó por su peso molecular según el procedimiento descrito en el ejemplo 1. El peso molecular después del procedimiento de irradiación fue de 28,3 KDa.

10

| | Ingrediente | Cantidad (mg) |
|---------------------------|--|---------------|
| Jeringa hembra de 2,25 ml | Copolímero de ácido láctico-co-glicólico (con bloqueo en N) con un contenido del 50 % de cada uno de los dos monómeros de ácido orgánico y un peso molecular de 32 KDa., irradiado con beta a granel con una dosis de 15 KGy logrando un peso molecular final de 28,3 KDa. | 50 |
| | Risperidona | 25 |
| Jeringa macho de 2,25 ml | Ingrediente | Cantidad (mg) |
| | Dimetilsulfóxido | 117 |

El tamaño de partícula de risperidona se caracterizó por la dispersión de la luz y proporcionó la siguiente distribución de tamaño de partícula: d(0,1) = 27,49 µm, d(0,5) = 79,90 µm y d(0,9) = 176,66 µm.

La viscosidad inherente del polímero irradiado, calculada mediante la técnica descrita en el ejemplo 1, fue de 0,25 dl/g.

15 La formulación implantable de risperidona se preparó conectando jeringas macho y hembra y moviendo los émbolos hacia delante y hacia atrás tras la disolución completa del polímero y la formación de una suspensión homogénea de la risperidona en la disolución del polímero.

Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a perros Beagle:

20 La composición de risperidona de este ejemplo se inyectó por vía intramuscular a perros Beagle que pesaban un promedio de 12,5 kg. Una cantidad de formulación equivalente a una dosis de 25 mg de risperidona se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda utilizando una jeringa con aguja de 20G. El número total de perros por

cohorte fue de 3. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron a los 0, 4 h, 1 d, 2 d, 3 d, 5 d, 7 d, 10 d, 14 d, 17 d, 21 d, 24 d y 28 d.

25 La cinética de los niveles plasmáticos correspondientes a la fracción activa de risperidona se evaluó midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles plasmáticos de la fracción activa de risperidona y los valores de ABC calculados se muestran en la Figura 5. Los resultados se expresan como la adición de concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función del tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona. Como se puede observar en esta Figura, el resultado fue similar al que se obtuvo en el ejemplo 4. Esta vez, la reducción de peso molecular del original es de solo 2,7 KDa, menor que la observada en los ejemplos 2 y 3. Esto es importante de destacar, ya que se podría haber pensado que el perfil de niveles plasmáticos más irregular obtenido en el ejemplo 4 se debió principalmente a una reducción intensa en el peso molecular del polímero, lo que podría conducir a una mayor heterogeneidad en la distribución de las cadenas de diferentes tamaños. Este ejemplo muestra cómo la molécula puede adaptarse a una distribución de peso molecular específico y obtener un perfil similar de niveles plasmáticos.

30

| | ABC total | ABC 0-7 días | ABC 7-21 días | ABC _{21-último} |
|---------------|-----------|--------------|---------------|--------------------------|
| | (h*ng/ml) | (h*ng/ml) | (h*ng/ml) | (h*ng/ml) |
| Dosis 2 mg/kg | 13245,14 | 6873,74 | 5371,44 | 999,96 |

Ejemplo 6: Formulación de depósito con Resomer® 504 sin radiación

| | Ingrediente | Cantidad (mg) |
|---|---|---------------|
| En este ejemplo, se utilizó un copolímero de ácido láctico-co-glicólico con un contenido del 50 % de cada uno de los dos monómeros de ácido orgánico y un peso molecular (según el procedimiento descrito en el ejemplo 1) de 38 KDa. Jeringa hembra de 2,25 ml | Copolímero de ácido láctico-co-glicólico (con bloqueo en N) con un contenido del 50 % de cada uno de los dos monómeros de ácido orgánico y un peso molecular de 38 KDa. | 50 |
| | Risperidona | 25 |
| Jeringa macho de 2,25 ml | Ingrediente | Cantidad (mg) |
| | Dimetilsulfóxido | 117 |

5

El tamaño de partícula de risperidona se caracterizó por la dispersión de la luz y proporcionó la siguiente distribución de tamaño de partícula: $d(0,1) = 27,49 \mu\text{m}$, $d(0,5) = 79,90 \mu\text{m}$ y $d(0,9) = 176,66 \mu\text{m}$.

La viscosidad inherente del polímero irradiado, calculada mediante la técnica descrita en el ejemplo 1, fue de 0,30 dl/g.

10

La formulación implantable de risperidona se preparó conectando jeringas macho y hembra y moviendo los émbolos hacia delante y hacia atrás tras la disolución completa del polímero y la formación de una suspensión homogénea de la risperidona en la disolución del polímero.

Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a perros Beagle:

15

La composición de risperidona de este ejemplo se inyectó por vía intramuscular a perros Beagle que pesaban un promedio de 12,5 kg. Una cantidad de formulación equivalente a una dosis de 25 mg de risperidona se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda utilizando una jeringa con aguja de 20G. El número total de perros por cohorte fue de 3. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron a los 0, 4 h, 1 d, 2 d, 3 d, 5 d, 7 d, 10 d, 14 d, 17 d, 21 d, 24 d y 28 d.

20

La cinética de los niveles plasmáticos correspondientes a la fracción activa de risperidona se evaluó midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles plasmáticos de la fracción activa de risperidona y los valores de ABC calculados se muestran en la Figura 6. Los resultados se expresan como la adición de concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función del tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona. La figura muestra el efecto de utilizar un polímero con un peso molecular superior al intervalo válido para esta formulación. Los valores plasmáticos iniciales no cambian de manera significativa, ya que la solubilidad de la risperidona en el DMSO y la difusión de DMSO hacia los líquidos circundantes son los principales factores que controlan la liberación de risperidona del implante. A continuación, se puede ver cómo una liberación reducida por difusión conduce a una reducción de los niveles plasmáticos de la fracción activa. Las cadenas de mayor peso molecular del polímero también aumentan el tiempo requerido para liberar la risperidona mediante la formación de moléculas de polímero soluble de peso molecular reducido por hidrólisis. Este hecho se detecta en el perfil de niveles plasmáticos de la fracción activa como un pico retardado.

30

| | ABC total | ABC 0-7 días | ABC 7-21 días | ABC _{21-último} |
|--------------|-----------|--------------|---------------|--------------------------|
| | (h*ng/ml) | (h*ng/ml) | (h*ng/ml) | (h*ng/ml) |
| Dosis 2mg/kg | 15601,88 | 2902,28 | 2935,32 | 9764,28 |

Ejemplo 7: Formulación de depósito con Resomer® 504 irradiado a 25 KGy

El ejemplo actual demuestra que el concepto también es válido para lograr una formulación de paliperidona inyectable por vía intramuscular adecuada para ser administrada una vez cada 4 semanas.

- 5 Se esterilizó un copolímero de ácido láctico-co-glicólico con un contenido del 50 % de cada uno de los dos monómeros de ácido orgánico y un peso molecular de 50 KDa mediante irradiación beta a 25 KGy en condiciones de temperatura y humedad controladas. El polímero resultante se caracterizó por su peso molecular según el procedimiento descrito en el ejemplo 1. El peso molecular después del procedimiento de irradiación fue de 35 KDa.

| | Ingrediente | Cantidad (mg) |
|---------------------------|--|---------------|
| Jeringa hembra de 2,25 ml | Copolímero de ácido láctico-co-glicólico (con bloqueo en N) con un contenido del 50 % de cada uno de los dos monómeros de ácido orgánico y un peso molecular de 50 KDa., irradiado con beta a granel con una dosis de 25 KGy logrando un peso molecular final de 35 KDa. | 50 |
| | Paliperidona | 25 |

10

| | Ingrediente | Cantidad (mg) |
|--------------------------|------------------|---------------|
| Jeringa macho de 2,25 ml | Dimetilsulfóxido | 117 |
| | | |

El tamaño de partícula de paliperidona se caracterizó por la dispersión de la luz y proporcionó la siguiente distribución de tamaño de partícula: $d(0,1) = 17,41 \mu\text{m}$, $d(0,5) = 51,61 \mu\text{m}$ y $d(0,9) = 175,32 \mu\text{m}$.

La viscosidad inherente del polímero irradiado, calculada mediante la técnica descrita en el ejemplo 1, fue de 0,28 dl/g.

- 15 La formulación implantable de paliperidona se preparó conectando jeringas macho y hembra y moviendo los émbolos hacia delante y hacia atrás tras la disolución completa del polímero y la formación de una suspensión homogénea de la paliperidona en la disolución del polímero.

Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a perros Beagle:

- 20 La composición de paliperidona de este ejemplo se inyectó por vía intramuscular a perros Beagle que pesaban un promedio de 10 kg. Una cantidad de formulación equivalente a una dosis de 1,5 mg/kg de risperidona se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda utilizando una jeringa con aguja de 20G. El número total de perros por cohorte fue de 3. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron a los 0, 4 h, 1 d, 2 d, 3 d, 5 d, 7 d, 10 d, 14 d, 17 d, 21 d, 24 d, 28 d, 31 d, 35 d, 38 d, 42 d, 45 d, 49 d, 52 d, 56 d, 59 d, 63 d, 70 d y 77 d.

- 25 Se evaluó la cinética de los niveles plasmáticos correspondientes a la paliperidona y los valores de ABC calculados se muestran en Figura 7. Los resultados se expresan como concentraciones de paliperidona (ng/ml) en función del tiempo. Como se puede observar en esta Figura, la inyección de una cantidad de composición equivalente a 1,5 mg/kg a perros Beagle dio como resultado nuevamente un control muy alto de la liberación de ráfaga inicial seguido de un perfil de nivel plasmático continuo de paliperidona durante 59 días. La diferencia en las propiedades de liberación en comparación con la misma formulación de risperidona puede estar relacionada con diferentes valores de pKa de ambos fármacos que pueden afectar las propiedades de biodegradación in vivo del polímero y producir la liberación del fármaco durante un período de tiempo más largo. La formulación probada demuestra la viabilidad de la composición para obtener una formulación de paliperidona que puede proporcionar una liberación prolongada de paliperidona durante todo un mes y pueda administrarse cada 4 semanas o incluso tiempos más prolongados.
- 30

ES 2 878 112 T3

| | ABC total | ABC 0-7 días | ABC 7-21 días | ABC _{21-último} |
|-----------------|-----------|--------------|---------------|--------------------------|
| | (h*ng/ml) | (h*ng/ml) | (h*ng/ml) | (h*ng/ml) |
| Dosis 1,5 mg/kg | 8636,94 | 1160,34 | 3630,84 | 3845,76 |

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la fabricación de una composición de depósito intramuscular inyectable adecuada para formar un implante sólido *in situ* en un cuerpo, que comprende un fármaco que es risperidona y/o paliperidona, o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de las mismas en cualquier combinación, un copolímero biocompatible basado en ácido láctico y glicólico que tiene una relación de monómero de ácido láctico a glicólico de aproximadamente 50:50 y DMSO como disolvente, donde la composición libera el fármaco con un inicio de acción inmediato y de forma continua durante al menos 4 semanas y donde la composición tiene un perfil farmacocinético *in vivo* que la hace adecuada para ser administrada cada 4 semanas o incluso periodos más prolongados, que comprende la etapa de proporcionar el copolímero biocompatible con un peso molecular inicial superior al requerido para la composición de depósito intramuscular y a continuación ajustar su peso molecular a entre 30 y 36 kDa y su viscosidad inherente a un intervalo de 0,26-0,29 dl/g irradiándolo con radiación gamma o beta en el intervalo de dosis de 10-30 KGy a una temperatura de 8 °C.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde, cuando el polímero biocompatible tiene un peso molecular inicial de aproximadamente 50 kDa, se irradia con una dosis de radiación de aproximadamente 25 KGy para reducir su peso molecular a entre 30 y 36 kDa.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, donde, cuando el polímero biocompatible tiene un peso molecular inicial de aproximadamente 38 kDa, se irradia con una dosis de radiación de aproximadamente 16 KGy para reducir su peso molecular a entre 30 y 36 kDa.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, donde, cuando el polímero biocompatible tiene un peso molecular inicial de aproximadamente 63 kDa, se irradia con una dosis de radiación de aproximadamente 30 KGy para reducir su peso molecular a entre 30 y 36 kDa.

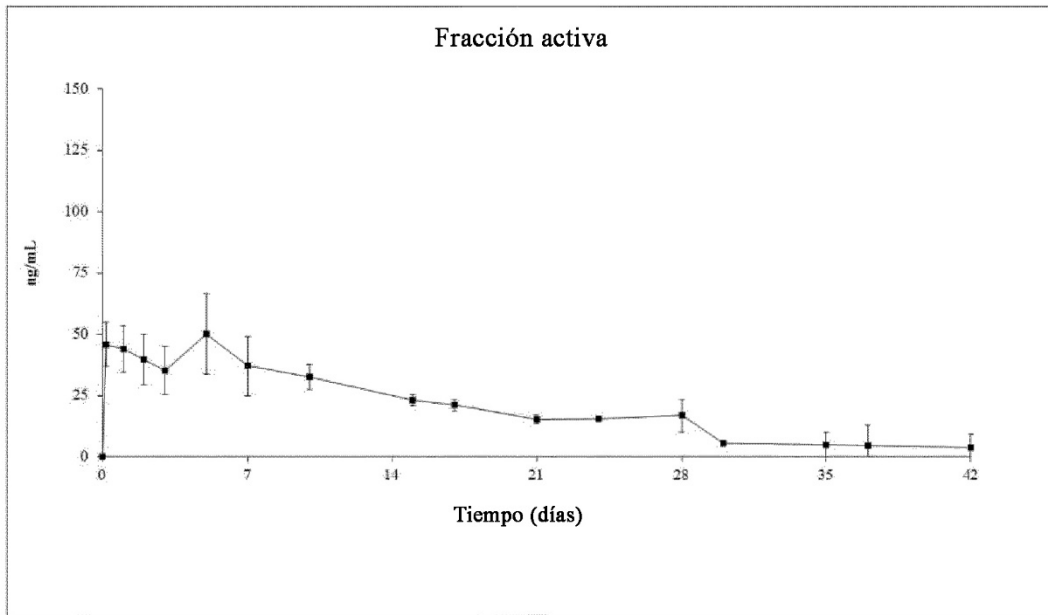


Figura 1

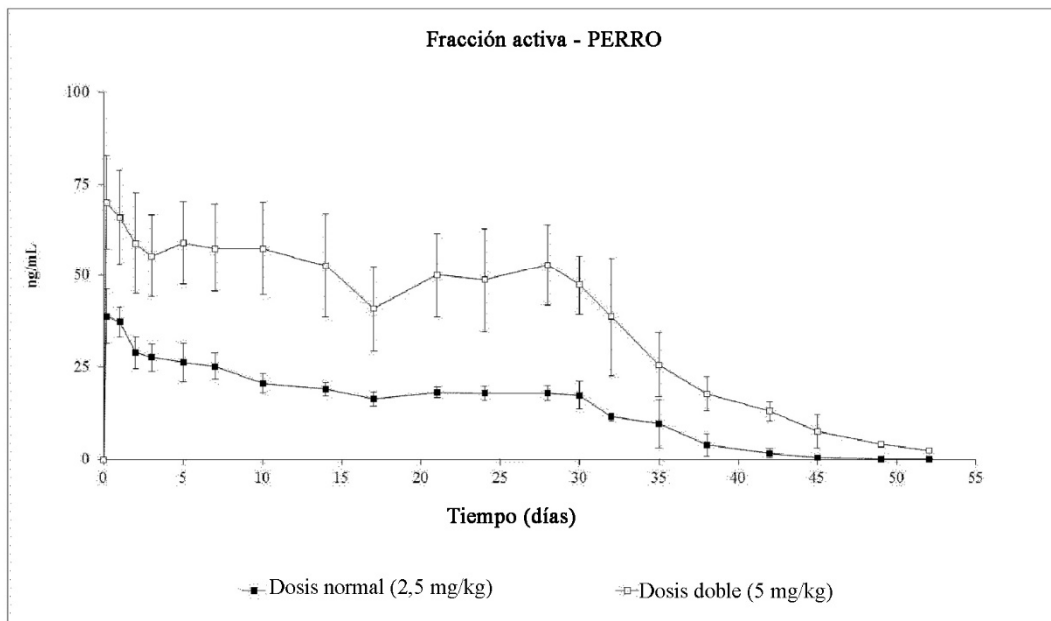


Figura 2

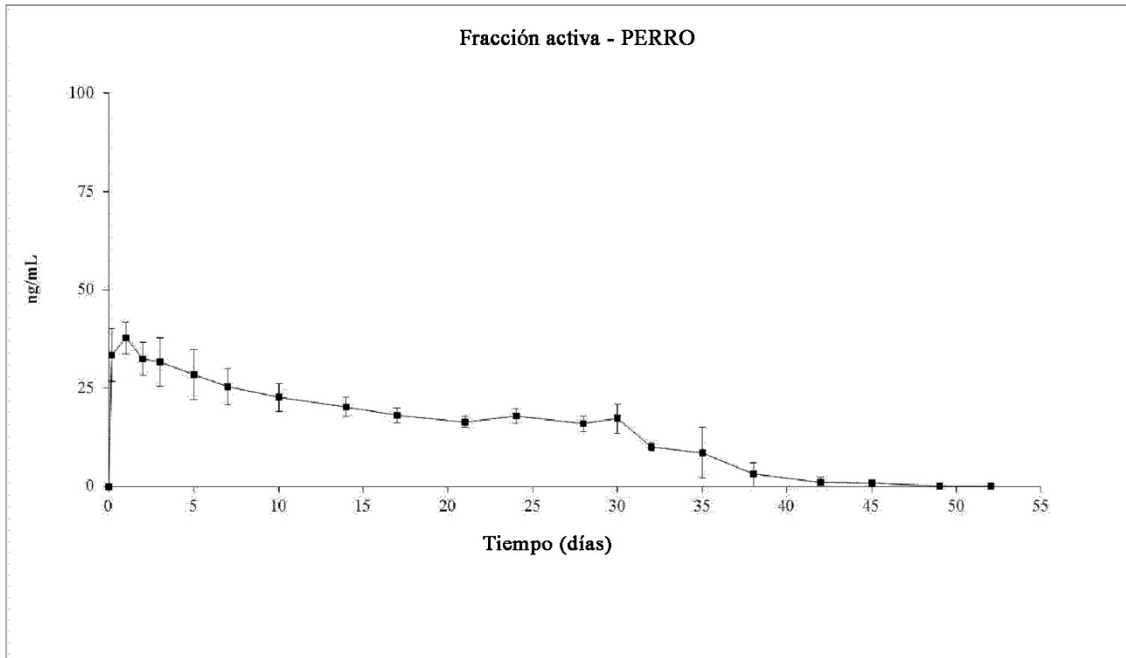


Figura 3

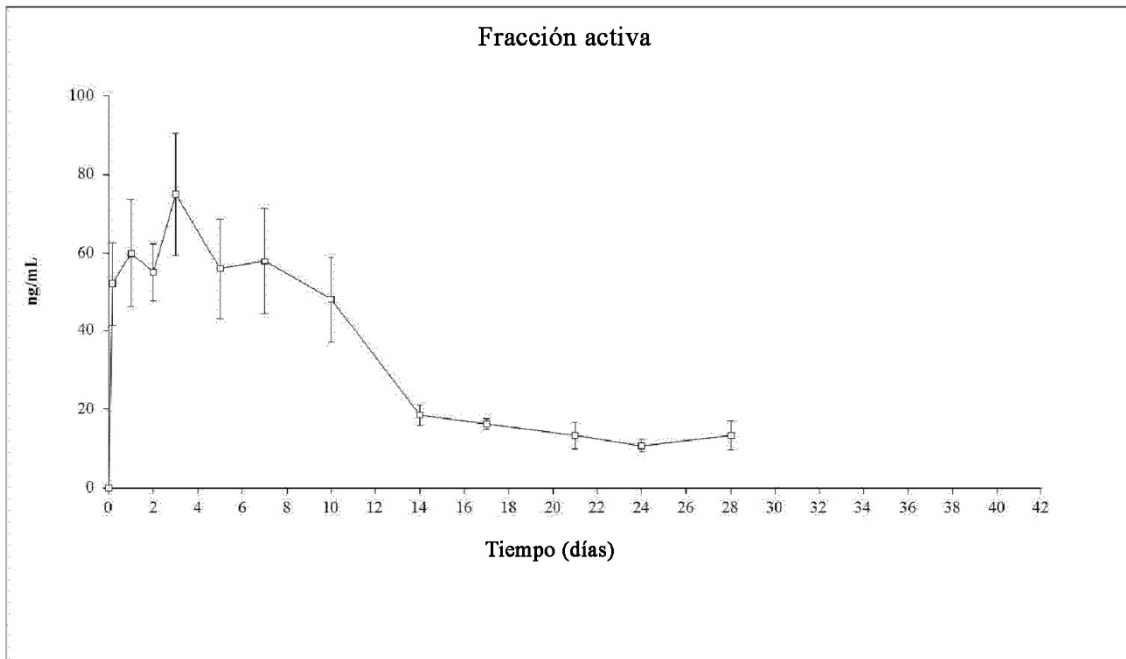


Figura 4

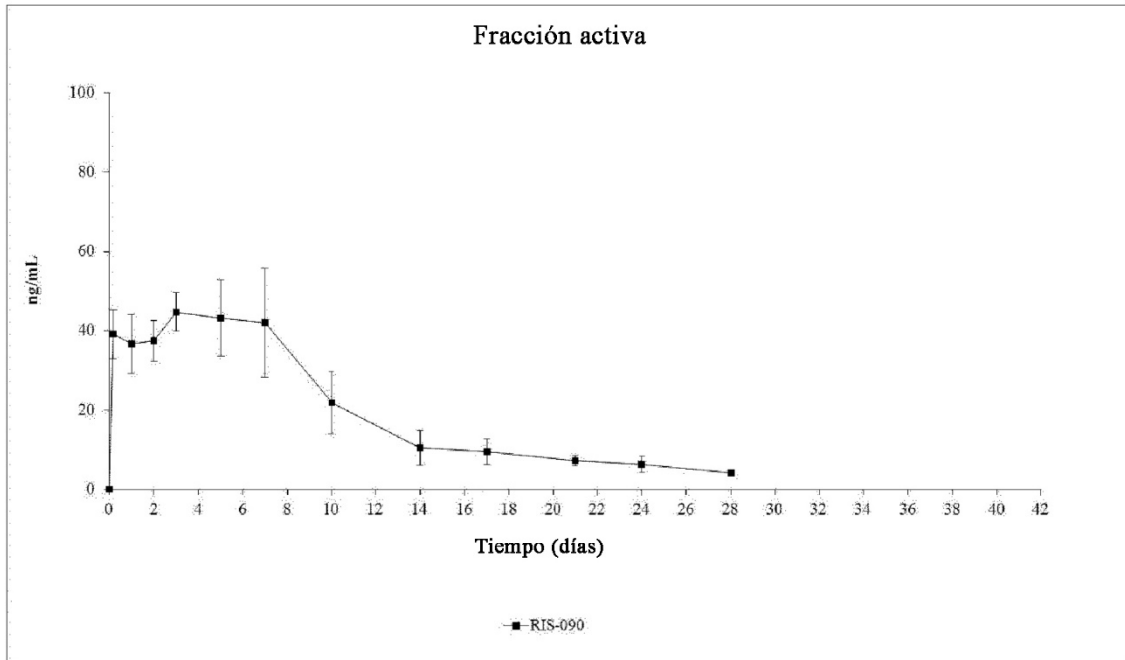


Figura 5

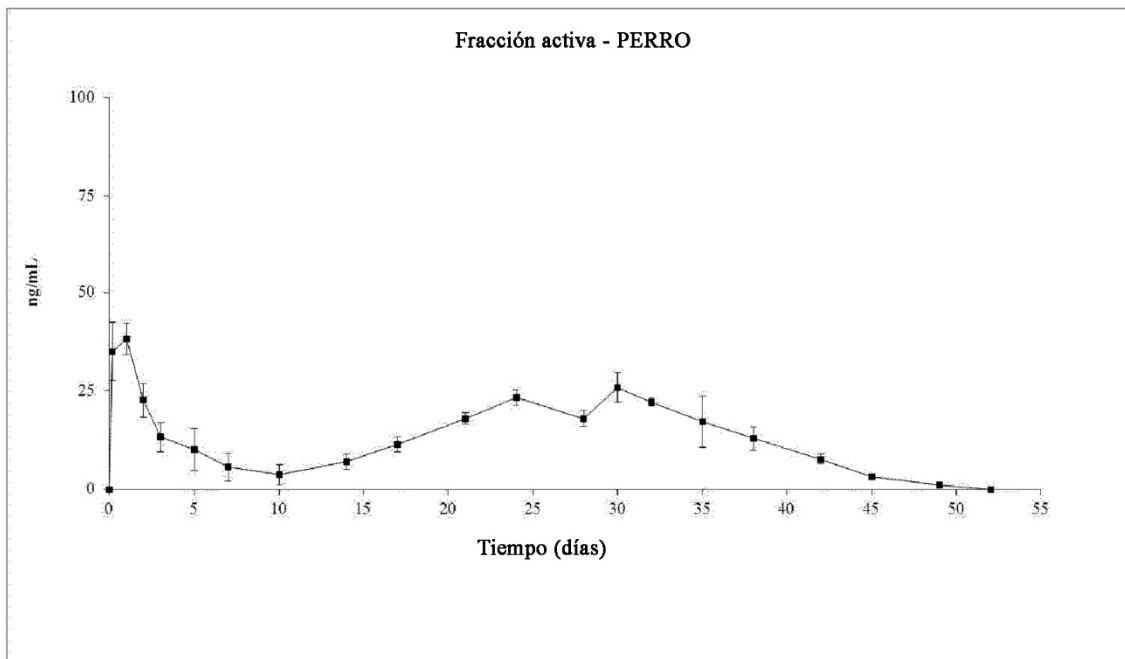


Figura 6

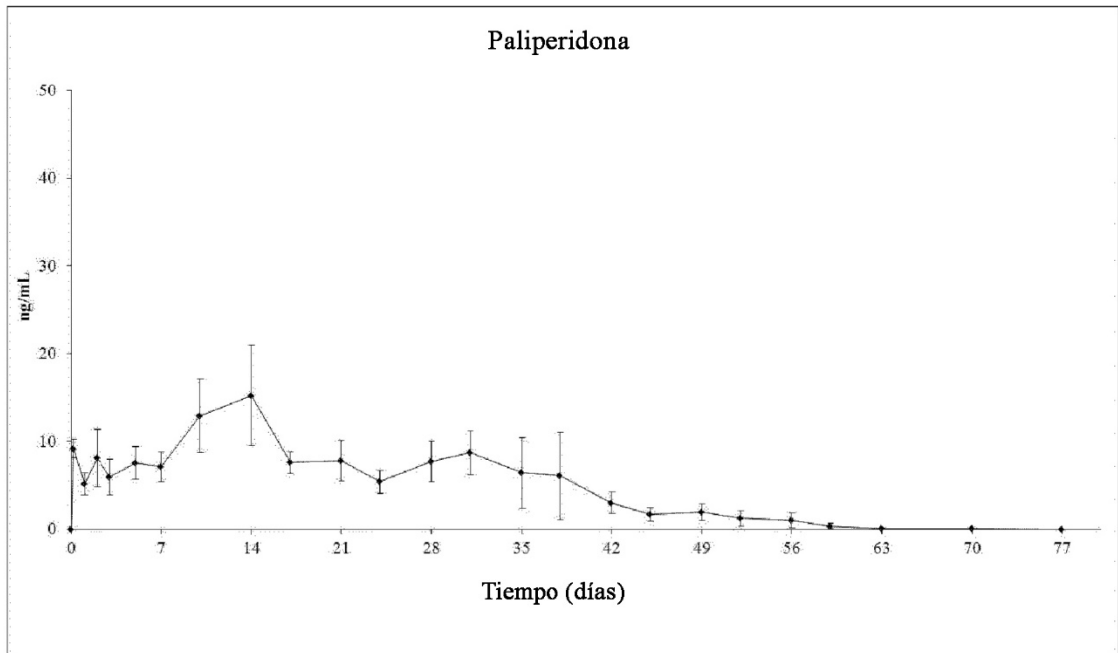


Figura 7

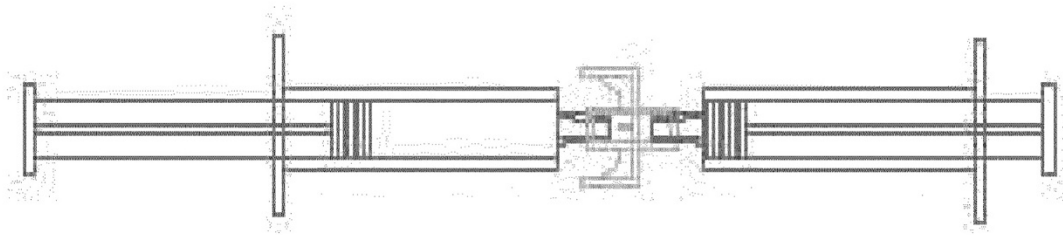


Figura 8

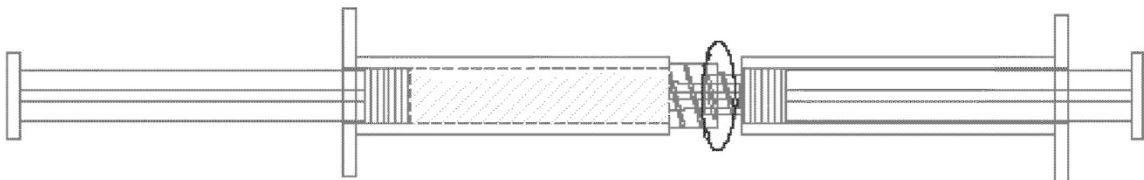


Figura 9

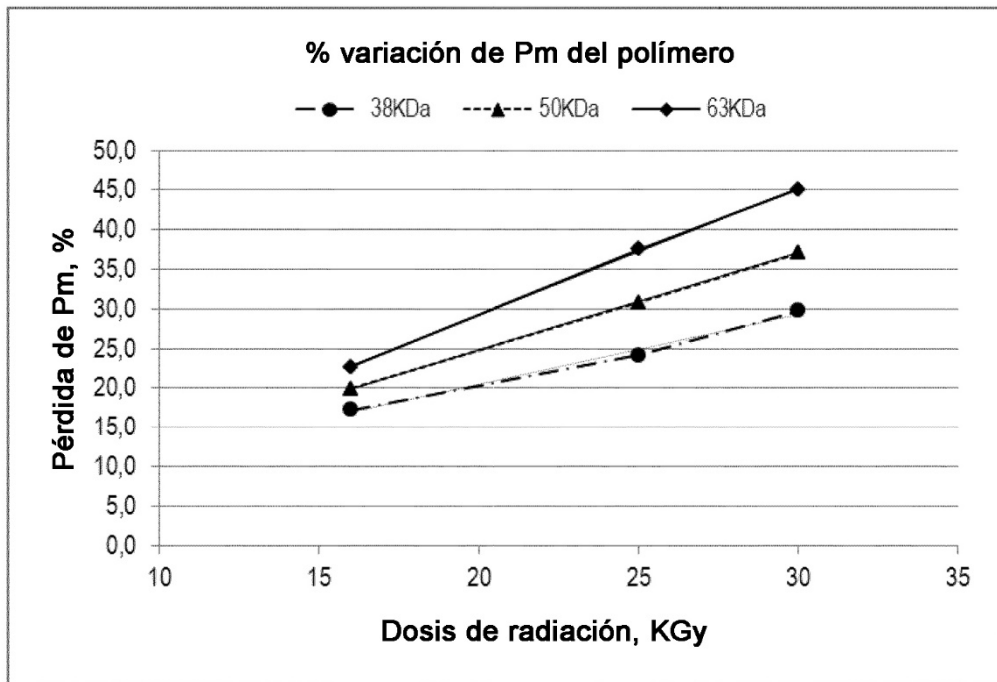


Figura 10