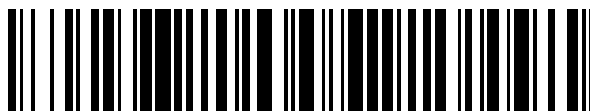


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 878**

51 Int. Cl.:

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2008 E 08725543 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2152315**

54 Título: **Formulaciones de liberación sostenida de compuestos de risperidona**

30 Prioridad:

25.05.2007 US 940340 P

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

08.03.2016

73 Titular/es:

**INDIVIOR UK LIMITED (100.0%)
103-105 Bath Road
Slough, Berkshire SL1 3UH, GB**

72 Inventor/es:

DADEY, ERIC

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ-VEGA FEIJOO, María Covadonga

ES 2 562 878 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

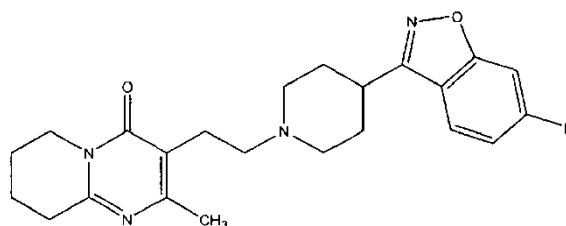
Formulaciones de liberación sostenida de compuestos de risperidona

Campo de la invención

5 Esta descripción se refiere a un sistema de administración de risperidona de liberación sostenida para tratamiento de enfermedades que mejoran con compuestos de risperidona. El sistema de administración de liberación sostenida incluye una composición fluida que contiene risperidona, un metabolito, o un profármaco de la misma y un implante que contiene risperidona, un metabolito, o un profármaco de la misma.

Antecedentes de la invención

10 La risperidona (conocida también como 4-[2-[4-(6-fluorobenzo[*d*]isoxazol-3-il)-1-piperidil]etil]-3-metil-2,6-diazabicyclo[4.4.0]deca-1,3-dien-5-ona y comercializada con el nombre registrado RISPERSDAL®) es un medicamento antipsicótico atípico. La estructura química de la risperidona se muestra en la fórmula (1).



(1)

15 La risperidona se utiliza lo más frecuentemente para tratar la psicosis delirante (incluyendo la esquizofrenia), pero la risperidona se utiliza también para tratar algunas formas de trastorno bipolar, depresión psicótica, trastorno obsesivo-compulsivo, y síndrome de Tourette. La risperidona se utiliza también en dosis bajas para tratar trastornos del espectro autista. La actividad terapéutica de la risperidona en la esquizofrenia se cree que está mediada por una combinación de antagonismo de los receptores de dopamina Tipo 2 (D2) y de serotonina Tipo 2 (5HT2).

20 Actualmente, el producto comercial de liberación sostenida de un psicótico atípico es RISPERSDAL® CONSTA® comercializado por Janssen, L.P. RISPERSDAL® CONSTA® es una formulación de microesferas intramusculares y se destina para administrar niveles terapéuticos de risperidona durante dos semanas. Sin embargo, debido a la inherente fase de latencia de la mayor parte de los productos de microesferas, es necesario que el paciente suplemente los primeros 21 días de tratamiento de RISPERSDAL® CONSTA® con dosis diarias de risperidona. Aproximadamente tres semanas después de una única inyección intramuscular de RISPERSDAL® CONSTA® y las dosis diarias concurrentes de risperidona oral, las microesferas liberan suficiente risperidona a la circulación sistémica para que el paciente pueda discontinuar la suplementación con dosis diarias de la terapia oral.

25 La principal limitación de los liposomas y microesferas utilizados en los sistemas de administración de liberación sostenida es, típicamente, la cantidad limitada de fármaco que se puede incluir en la forma farmacéutica. La cantidad de espacio disponible para incluir el fármaco está limitada por la estructura del material particulado. Además, el tamaño de la inyección es limitado por la incomodidad del paciente.

30 Otros sistemas de administración de liberación sostenida tales como barras sólidas, biodegradables, o reservorios no degradables requieren normalmente la implantación quirúrgica. Además, para los sistemas de administración no degradables, se requiere un segundo procedimiento quirúrgico para separar el reservorio vacío.

35 Existe la necesidad continuada de desarrollar productos que proporcionen un aumento de la biodisponibilidad de la risperidona. En particular, existe la necesidad de desarrollar formulaciones de risperidona de liberación sostenida que no tengan una baja biodisponibilidad, una pobre cinética de liberación, toxicidad en el sitio de inyección, inyecciones de volumen relativamente grande, y una duración inconvenientemente corta de la liberación.

El documento WO2007/041410 A describe formulaciones depot inyectables que forman un gel depot que incluye un polímero biocompatible, un disolvente orgánico y un fármaco de molécula pequeña siendo ejemplos también la risperidona y una PLG (polilactida-co-glicolida) junto con triacetina.

40 El documento US 6.565.874 describe una composición fluida adecuada para uso como un implante de liberación controlada. Los ejemplos incluyen la PLGA como polímero y la N-metil-pirrolidona. No se menciona la risperidona.

El documento WO00/24374 describe una composición líquida de administración de liberación controlada. Los ejemplos incluyen la PLG como polímero y la N-metil-pirrolidona. No se menciona la risperidona en ningún ejemplo más que como parte de la lista de fármacos potencialmente útiles. El documento US 4.938.763 describe polímeros

de poliésteres biodegradables. La N-metil-pirrolidona es un disolvente listado preferido. No se menciona la risperidona.

Sumario de la invención

5 La presente invención se dirige a un sistema de administración de risperidona de liberación sostenida capaz de administrar risperidona durante un período de aproximadamente 14 días a aproximadamente 3 meses. El sistema de administración de risperidona de liberación sostenida incluye la composición fluida reivindicada y un implante gel o sólido para la liberación sostenida de risperidona. El implante se produce a partir de la composición fluida reivindicada. El sistema de administración de risperidona de liberación sostenida proporciona *in situ* perfiles de liberación de 1 mes y 3 meses caracterizados por una biodisponibilidad excepcionalmente alta y un riesgo mínimo de daño permanente del tejido y típicamente ningún riesgo de necrosis muscular.

10 Se han realizado varias comparaciones directas entre el sistema de administración de risperidona de liberación sostenida y RISPERDAL® CONSTA®. En adición, el sistema de administración de liberación sostenida proporciona niveles sanguíneos en el intervalo terapéutico inmediatamente después de la inyección, mientras que el producto RISPERDAL® CONSTA® ha presentado la fase característica de latencia antes de la liberación de risperidona.

15 Se proporciona un sistema de administración de risperidona de liberación sostenida. Este sistema de administración incluye la composición fluida reivindicada y un implante, de liberación sostenida, controlado. La composición fluida reivindicada consiste en un polímero termoplástico biodegradable que es un copolímero PLG, un líquido orgánico, polar, aprótico biocompatible, que es N-metil-2-pirrolidona, y risperidona. La composición fluida se puede transformar en el implante por contacto con agua, fluido corporal, u otro medio acuoso. La composición fluida se inyecta en el cuerpo en donde se transforma *in situ* en el implante sólido o gel.

20 El polímero termoplástico de la composición fluida y el implante es al menos sustancialmente insoluble en un medio acuoso o fluido corporal, o típicamente completamente insoluble en estos medios. El polímero termoplástico es un copolímero. El polímero termoplástico es un poliéster.

25 El poliéster termoplástico biodegradable adecuado es una PLG 75/25 o una PLG 85/15 con un grupo carboxi terminal.

30 El polímero termoplástico biodegradable puede estar presente en cualquier cantidad adecuada, con la condición de que el polímero termoplástico biodegradable sea al menos sustancialmente insoluble en un medio acuoso o fluido corporal. El polímero termoplástico biodegradable está presente en aproximadamente un 10% en peso a aproximadamente un 95% en peso de la composición fluida, preferiblemente presente en aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 70% en peso de la composición fluida o más preferiblemente está presente en aproximadamente un 30% en peso a aproximadamente un 60% en peso de la composición fluida. Preferiblemente, el polímero termoplástico biodegradable tiene un peso molecular medio de aproximadamente 10.000 Daltons (Da) a aproximadamente 45.000 Daltons, o más preferiblemente de aproximadamente 15.000 Daltons a aproximadamente 40.000 Daltons.

35 El polímero termoplástico biodegradable puede ser también un material de poliéster copolímero de PLG de bajo estallido, no hidrolizado, que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 10 kilodaltons (kDa) a aproximadamente 50 kilodaltons, un índice de polidispersidad de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 2,0, y a partir del cual se ha separado una fracción de copolímero caracterizada por un peso molecular medio de aproximadamente 4 kDa a aproximadamente 10 kDa y un índice de polidispersidad de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 2,5.

40 La composición fluida incluye también un líquido orgánico aprótico polar, biocompatible. El líquido aprótico polar, biocompatible, es N-metil-2-pirrolidona. Preferiblemente, el líquido orgánico aprótico polar está presente en aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de la composición o está presente en aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 70% en peso de la composición.

45 La risperidona está presente en una concentración de al menos aproximadamente 0,001% en peso de la composición fluida siendo el límite superior el límite de dispersabilidad de la risperidona dentro de la composición fluida. Preferiblemente, la concentración es de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 50% en peso de la composición fluida o más preferiblemente de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 30% en peso de la composición fluida.

50 La risperidona, un metabolito, o un profármaco de la misma en la composición fluida puede estar en la forma de una sal y el gegenión de la sal se puede derivar de un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, o preferiblemente el gegenión puede ser un ácido policarboxílico.

55 La composición fluida se formula como un sistema de administración inyectable. La composición fluida preferiblemente tiene un volumen de aproximadamente 0,20 mL a aproximadamente 2,0 mL o preferiblemente de aproximadamente 0,30 mL a aproximadamente 1,0 mL. La composición inyectable se formula preferiblemente para administración aproximadamente una vez al mes, aproximadamente una vez cada tres meses, o aproximadamente

una vez cada cuatro meses, hasta aproximadamente una vez cada seis meses. La composición fluida es una composición líquida o en gel, adecuada para inyección a un paciente. La composición fluida puede tener la propiedad de producir una mínima necrosis de tejido cuando se inyecta subcutáneamente.

5 Se proporciona también un método para formar una composición fluida para uso como un implante de liberación controlada. El método consiste en mezclar, en cualquier orden, un polímero termoplástico biodegradable que es un copolímero PLG, un líquido aprótico polar biocompatible que es N-metil-2-pirrolidona, y risperidona. El polímero termoplástico biodegradable es al menos sustancialmente insoluble en un medio acuoso o fluido corporal. Estos ingredientes, sus propiedades, y cantidades preferidas son como se ha indicado antes. La mezcla se realiza durante un período suficiente de tiempo efectivo para formar la composición fluida para uso como un implante de liberación controlada. Preferiblemente, el polímero termoplástico biocompatible y el líquido orgánico aprótico polar biocompatible se mezclan juntos para formar una mezcla y la mezcla se combina con la risperidona para formar la composición fluida. Preferiblemente, la composición fluida es una solución o dispersión, en especial preferiblemente una solución de la risperidona y el polímero termoplástico biodegradable en el líquido orgánico. La composición fluida reivindicada consiste en una cantidad efectiva de un polímero termoplástico biodegradable que es un copolímero PLG, una cantidad efectiva de un líquido orgánico aprótico polar biocompatible que es N-metil-2-pirrolidona, y una cantidad efectiva de risperidona. Estos ingredientes, los ingredientes preferidos, sus propiedades, y cantidades preferidas son como se ha descrito antes.

20 En una realización (no reivindicada), se proporciona un implante biodegradable formado *in situ*, en un paciente, mediante las etapas que incluyen: inyectar una composición fluida que incluye un polímero termoplástico biodegradable que es al menos sustancialmente insoluble en un fluido corporal, un líquido orgánico aprótico polar biocompatible; y risperidona, un metabolito, o un profármaco de la misma, en el cuerpo del paciente, y permitir que el líquido aprótico polar biocompatible se disipe para producir un implante sólido o gel biodegradable. La composición fluida incluye una cantidad efectiva del polímero termoplástico biodegradable, una cantidad efectiva del líquido aprótico polar biocompatible, y una cantidad efectiva de risperidona, un metabolito, o un profármaco de la misma y el implante sólido libera una cantidad efectiva de risperidona, un metabolito, o un profármaco de la misma, durante el tiempo en que el implante sólido se biodegrada en el paciente y opcionalmente el paciente es un ser humano.

30 En una realización (no reivindicada), se proporciona un método para formar un implante biodegradable *in situ*, en un paciente vivo. El método incluye inyectar la composición fluida que incluye un polímero termoplástico biodegradable que es al menos sustancialmente insoluble en un fluido corporal, un líquido orgánico aprótico polar biocompatible; y risperidona, un metabolito, o un profármaco de la misma, dentro del cuerpo del paciente, y permitir que el líquido orgánico aprótico polar biocompatible se disipe para producir un implante sólido o gel biodegradable. Preferiblemente, el implante sólido o gel biodegradable libera una cantidad efectiva de risperidona, un metabolito, o un profármaco de la misma por difusión, erosión, o una combinación de difusión y erosión cuando el implante sólido o gel se biodegrada en el paciente.

35 En una realización (no reivindicada), se proporciona un método para tratar o prevenir enfermedades en los mamíferos que se mejoran, se curan, o se evitan por la risperidona, un metabolito, o un profármaco de la misma. El método incluye administrar, a un paciente (preferiblemente un paciente humano) que necesite dicho tratamiento o prevención, una cantidad efectiva de una composición fluida que incluye un polímero termoplástico biodegradable que es al menos sustancialmente insoluble en un fluido corporal, un líquido orgánico aprótico polar biocompatible, y risperidona, un metabolito, o un profármaco de la misma.

40 En una realización (no reivindicada), se proporciona un kit. El kit incluye un primer recipiente y un segundo recipiente. El primer recipiente incluye una composición del polímero termoplástico biodegradable y el líquido orgánico aprótico polar biocompatible. El polímero termoplástico biodegradable puede ser al menos sustancialmente insoluble en un medio acuoso o fluido corporal. El segundo recipiente incluye risperidona, un metabolito, o un profármaco de la misma. Estos ingredientes, sus propiedades, y cantidades preferidas son como se han descrito antes. Preferiblemente, el primer recipiente es una jeringa y el segundo recipiente es una jeringa. En adición, la risperidona, un metabolito, o un profármaco de la misma pueden estar liofilizados. El kit puede incluir preferiblemente, por ejemplo, instrucciones. Preferiblemente, el primer recipiente puede estar conectado con el segundo recipiente. Más preferiblemente, el primer recipiente y el segundo recipiente se configuran cada uno para estar directamente conectados entre sí.

En una realización, se proporciona una composición fluida que tiene un perfil de liberación acumulativa sustancialmente lineal.

55 En una realización, se proporciona el uso de la composición fluida reivindicada para tratamiento de una afección médica, en donde la afección mental comprende psicosis delirante, esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión psicótica, trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de Tourette, trastornos del espectro autista, o cualquier combinación de los mismos. Este uso puede incluir, por ejemplo, terapia de combinación con otro compuesto farmacéutico diseñado para el tratamiento de la afección.

En una realización (no reivindicada), la composición fluida reivindicada proporciona un implante biodegradable que comprende risperidona y un polímero biodegradable que es copolímero PLG, en donde el implante libera la dosis

terapéuticamente eficaz desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 16 miligramos (mg) de risperidona, un metabolito, o un profármaco de la misma al día, o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 miligramos (mg) de risperidona al día.

5 La dosis terapéuticamente eficaz de risperidona se puede alcanzar antes de aproximadamente dos días después de la administración del implante, o preferiblemente, antes de aproximadamente un día después de la administración del implante.

10 La dosis terapéuticamente eficaz de risperidona se puede liberar durante al menos aproximadamente 15 días después de la administración del implante, o preferiblemente durante al menos aproximadamente 30 días después de la administración del implante, o preferiblemente durante al menos aproximadamente 45 días después de la administración del implante, o preferiblemente durante al menos aproximadamente 60 días después de la administración del implante.

La afección médica puede incluir, por ejemplo, psicosis delirante, esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión psicótica, trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de Tourette, y trastornos del espectro autista. El individuo puede ser un ser humano.

15 **Breve descripción de los dibujos**

La FIG. 1 ilustra la liberación de 24 horas de risperidona a partir de formulaciones ATRIGEL® seleccionadas, en ratas.

La FIG. 2 ilustra la liberación de 24 horas de risperidona a partir de formulaciones ATRIGEL® seleccionadas, en ratas.

20 La FIG. 3 ilustra la liberación de 28 días de risperidona a partir de formulaciones ATRIGEL® seleccionadas, en ratas.

La FIG. 4 ilustra la concentración plasmática de 28 días de risperidona activa en ratas.

La FIG. 5 ilustra la liberación de 28 días de risperidona a partir de formulaciones ATRIGEL® seleccionadas en ratas.

La FIG. 6 ilustra la concentración plasmática de 28 días de risperidona activa en ratas.

La FIG. 7 ilustra la liberación de 28 días de risperidona a partir de formulaciones ATRIGEL® seleccionadas en ratas.

25 La FIG. 8 ilustra la concentración plasmática de 28 días de risperidona activa en ratas.

La FIG. 9 ilustra la liberación de 28 días de risperidona a partir de formulaciones ATRIGEL® seleccionadas en ratas.

La FIG. 10 ilustra la concentración plasmática de 28 días de risperidona activa en ratas.

La FIG. 11 ilustra la liberación de 28 días de risperidona a partir de formulaciones ATRIGEL® seleccionadas en ratas.

30 La FIG. 12 ilustra la concentración plasmática de 28 días de risperidona activa en ratas.

La FIG. 13 ilustra la liberación de 28 días de risperidona a partir de formulaciones ATRIGEL® seleccionadas en ratas.

La FIG. 14 ilustra la concentración plasmática de 28 días de risperidona activa en ratas.

La FIG. 15 ilustra el estudio farmacocinético de 50 días de risperidona/ATRIGEL® en conejos.

35 La FIG. 16 ilustra el estudio farmacocinético de 35 días de risperidona/ATRIGEL® en conejos.

La FIG. 17 ilustra el estudio farmacocinético de 45 días de risperidona/ATRIGEL® en perros.

La FIG. 18 ilustra el estudio farmacocinético de 45 días de risperidona/ATRIGEL® en perros.

La FIG. 19 ilustra la farmacocinética de RISPARDAL® comprimidos a dosis diarias orales de 2 mg, 3 mg, y 4 mg en perros.

40 La FIG. 20 ilustra la farmacocinética de formulación de risperidona/ATRIGEL® después de inyección subcutánea en perros con dosis de 60 mg, 90 mg, y 120 mg.

La FIG. 21 ilustra la comparación farmacocinética entre la formulación de 60 mg de risperidona/ATRIGEL® inyectada subcutáneamente a perros y dosis orales de 2 mg diarios de comprimidos de RISPARDAL®.

45 La FIG. 22 ilustra la comparación farmacocinética entre la formulación de 90 mg de risperidona/ATRIGEL® inyectada subcutáneamente a perros y dosis orales de 3 mg diarios de comprimidos de RISPARDAL®.

La FIG. 23 ilustra la comparación farmacocinética entre la formulación de 120 mg de risperidona/ATRIGEL® inyectada subcutáneamente a perros y dosis orales de 4 mg diarios de comprimidos de RISPERDAL®.

La FIG. 24 ilustra la farmacocinética el día 0 y el día 30 de los grupos de dosis orales de 2 mg, 3 mg, y 4 mg diarios de comprimidos de RISPERDAL®.

- 5 La FIG. 25 ilustra los niveles plasmáticos de risperidona y la respuesta farmacológica relacionada de risperidona/poli(DLlactida-co-caprolactona)/lactato de etilo en perros.

La FIG. 26 ilustra los niveles plasmáticos de risperidona y la respuesta farmacológica relacionada de risperidona/poli(DLlactida-co-glicolida)/lactato de etilo en perros.

- 10 La FIG. 27 ilustra los niveles plasmáticos de risperidona y la respuesta farmacológica relacionada de risperidona/poli(DLlactida-co-caprolactona)/N-metil-2-pirrolidona en perros.

La FIG. 28 ilustra los niveles plasmáticos de risperidona y la respuesta farmacológica relacionada de risperidona/poli(DLlactida-co-glicolida)/N-metil-2-pirrolidona en perros.

Definiciones

- 15 Las palabras y frases presentadas en esta solicitud de patente tienen sus significados ordinarios para los expertos en la técnica a menos que se indique otra cosa. Dichos significados ordinarios se pueden obtener con respecto a su uso en la técnica y por referencias a diccionarios generales y científicos tales como WEBSTER'S NEW WORLD DICTIONARY, Simon & Schuster, New York, N.Y., 1995, THE AMERICAN HERITAGE DICTIONARY OF THE ENGLISH LANGUAGE, Houghton Mifflin, Boston MA, 1981, y HAWLEY'S CONDENSED CHEMICAL DICTIONARY, 14th edition, Wiley Europe, 2002.

- 20 Las siguientes explicaciones de ciertos términos se pretende que sean ilustrativas y no exhaustivas. Estos términos tienen sus significados ordinarios dados por el uso en la técnica y además incluyen las siguientes explicaciones.

Como se usa en la presente memoria, el término "y/o" significa una cualquiera de las dos opciones, cualquier combinación de las opciones, o todas las opciones con las que se asocia este término.

- 25 Como se usa en la presente memoria, las formas singulares "un," "uno," "una" y "el" "la" incluyen las referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Así, por ejemplo, una referencia a "una formulación" incluye una pluralidad de dichas formulaciones, de modo que una formulación del compuesto X incluye formulaciones del compuesto X.

- 30 Como se usa en la presente memoria, el término "sales aceptables" se refiere a derivados en los que el compuesto original se modifica mediante la fabricación de sales de ácido o de base del mismo. Las sales aceptables adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales de ácido mineral u orgánico de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales aceptables incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales convencionales no tóxicas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano-disulfónico, oxálico, isetiónico, y similares. Específicamente, las sales aceptables pueden incluir, por ejemplo, aquellas sales que están presentes naturalmente *in vivo* en un mamífero.

- 40 Como se usa en la presente memoria, el término "biocompatible" significa que el material, sustancia, compuesto, molécula, polímero, o sistema al que se aplica no debería causar ninguna toxicidad severa, reacción biológica adversa severa, o letalidad en un animal al que se administra en dosis y velocidades razonables.

- 45 Como se usa en la presente memoria, el término "biodegradable" significa que el material, sustancia, compuesto, molécula, polímero, o sistema se escinde, se oxida, se hidroliza, o se rompe de otra manera mediante procesos hidrolíticos, enzimáticos, u otro proceso biológico en el mamífero para metabolizarse en unidades químicas que puedan ser asimiladas o eliminadas por el cuerpo del mamífero.

Como se usa en la presente memoria, el término "bioerosionable" significa que el material, sustancia, compuesto, molécula, polímero, o sistema es biodegradado o separado mecánicamente por un proceso biológico de un mamífero de manera que se expone una nueva superficie.

- 50 Como se usa en la presente memoria, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de risperidona, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o cualquier combinación de ellas útil para tratar o prevenir el trastorno o enfermedad subyacente, o para tratar los síntomas asociados con el trastorno o enfermedad subyacente en un hospedante. La sinergia, como se describe, por ejemplo, por Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 22, 27-55 (1984), tiene lugar cuando el efecto de la risperidona, de un metabolito, o de un profármaco de la

5 misma, de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o de uno de sus derivados cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de la risperidona, metabolito, o profármaco de la misma, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o uno de sus derivados cuando se administran solos como un único agente. En general, un efecto sinérgico se demuestra muy claramente a concentraciones subóptimas de la risperidona, metabolito, o profármaco de la misma, sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o derivado de la misma. La sinergia puede ser en términos de reducción de la citotoxicidad, aumento de la actividad, o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

10 Como se usa en la presente memoria, el término "fluido" se refiere a la capacidad de la composición "fluida" para ser transportada bajo presión al cuerpo de un paciente. Por ejemplo, la composición fluida puede tener una viscosidad baja como el agua, y ser inyectada mediante el uso de una jeringa, debajo de la piel de un paciente. La composición fluida puede tener alternativamente una viscosidad alta como un gel y puede ser colocada en un paciente por medio de un dispositivo de transporte a alta presión tal como una jeringa, cánula, aguja, a alta presión y similares. La capacidad de la composición para ser inyectada en un paciente dependerá típicamente de la viscosidad de la composición. La composición deberá tener por lo tanto una viscosidad adecuada que varía desde una viscosidad baja como el agua a una viscosidad alta como un gel, de tal modo que la composición se pueda forzar a través del dispositivo de transporte (p. ej., jeringa) hasta el cuerpo de un paciente.

15 Como se usa en la presente memoria, el término "gel" se refiere a una sustancia que tiene propiedades gelatinosas, tipo gelatina, o coloidales. Véase, p. ej., CONCISE CHEMICAL AND TECHNICAL DICTIONARY, 4th Edition, Chemical Publishing Co., Inc., p. 567, New York, NY (1986).

20 Como se usa en la presente memoria, el término "líquido" se refiere a una sustancia que sufre una continua deformación bajo estrés de cizallamiento. Véase, p. ej., CONCISE CHEMICAL AND TECHNICAL DICTIONARY, 4th Edition, Chemical Publishing Co., Inc., p. 707, New York, NY (1986).

25 Como se usa en la presente memoria, el término "paciente" se refiere a un- animal de sangre caliente, y preferiblemente a un mamífero, tal como, por ejemplo, un gato, perro, caballo, vaca, cerdo, ratón, rata, o primate, incluyendo un ser humano.

30 Como se usa en la presente memoria, el término "polímero" se refiere a una molécula de una o más unidades repetitivas de residuo monomérico unidas covalentemente entre sí por uno o más grupos funcionales químicos repetitivos. El término incluye todas las formas de polímeros tales como lineales, ramificados, de estrella, aleatorios, de bloque, de injerto, y similares. Incluye homopolímeros formados de un único monómero, copolímero formado de dos o más monómeros, terpolímeros formados de tres o más polímeros, y polímeros formados de más de tres monómeros. Las diferentes formas de un polímero pueden tener también más de un grupo funcional repetitivo, unido covalentemente. El término se puede referir también a poliésteres sustancialmente lineales, denominados también aquí como "copolímeros PLG," formados predominantemente de hidroxiaácidos de lactato y glicolato monoméricos, o hidroxiaácidos de lactida y glicolida diméricas, e incluyen, por ejemplo, las composiciones denominadas en la técnica poli(lactato-glicolato), poli(lactato(co)glicolato), poli(lactida-glicolida), poli(lactida (co)glicolida), PLG, PLGH, y similares, entendiéndose que se pueden incluir restos adicionales, tales como grupos de núcleo/iniciador (por ejemplo, dioles, hidroxiaácidos, y similares), grupos de recubrimiento (por ejemplo, ésteres de grupos carboxilo terminales, y similares) y otros grupos colgantes o grupos de extensión de cadena ligados covalentemente o dentro de una cadena principal de poliéster, incluyendo los grupos que reticular las cadenas moleculares de poliéster sustancialmente lineales, sin separarse del significado asignado en la presente memoria. Los copolímeros PLG, como se utiliza aquí el término, incluyen cadenas moleculares con grupos hidroxilo terminales, grupos carboxilo terminales (esto es, terminado en ácido, a veces denominado PLGH) y grupos éster terminales (esto es, recubiertos).

35 Como se usa en la presente memoria, el término "poliéster" se refiere a polímeros que contienen repeticiones monoméricas, al menos en parte, del grupo de unión: $-OC(=O)-$ o $-C(=O)O-$.

40 Como se usan en la presente memoria, los términos "piel" y "núcleo" de una matriz de piel y núcleo significan que una sección transversal de la matriz debe presentar una delineación discernible entre la superficie exterior y la porción interior de la matriz. La superficie exterior es la piel y la porción interior es el núcleo.

45 Como se usa en la presente memoria, el término "termoplástico" aplicado a un polímero significa que el polímero se debería fundir por calentamiento y se debería solidificar por enfriamiento, repetidas veces. Esto significa que no hay ningún grado o sólo uno muy ligero de reticulación entre las moléculas de polímero. Esto se contrasta con el término "termoestable" que indica que el polímero debería fijarse o reticularse sustancialmente después de calentamiento o después de aplicación de un proceso reactivo similar y no debería sufrir más ciclos de fusión-solidificación después de calentamiento y enfriamiento.

50 Como se usan en la presente memoria, los términos "tratar," o "tratamiento" incluyen (i) evitar que una afección patológica (p. ej., esquizofrenia) tenga lugar (p. ej., profilaxis); (ii) inhibir la afección patológica (p. ej., esquizofrenia) o detener su desarrollo; y (iii) aliviar la afección patológica (p. ej., aliviar los síntomas asociados con esquizofrenia).

Descripción de la invención

La presente invención se dirige a un sistema de administración de risperidona de liberación sostenida. El sistema de administración de liberación sostenida incluye la composición fluida reivindicada. El sistema de administración proporciona la liberación sostenida *in situ* de risperidona. La composición fluida consigue la liberación sostenida mediante su uso para producir el implante. El implante tiene un volumen de implante bajo y proporciona una administración a largo plazo de risperidona. La composición fluida hace posible la formación subcutánea del implante *in situ* y causa escasa o ninguna necrosis del tejido. El implante *in situ* presenta resultados superiores con respecto al producto RISPERDAL® CONSTA® porque el implante libera niveles sanguíneos de risperidona más altos y más duraderos en comparación con el producto RISPERDAL® CONSTA®. El implante *in situ* proporciona niveles plasmáticos terapéuticos de risperidona, metabolito, o profármaco de la misma inmediatamente después de la inyección y mantiene los niveles plasmáticos en equilibrio de cuatro a seis semanas. Además, el implante *in situ* no requiere dosis orales diarias suplementarias de RISPERDAL® durante los primeros veintiún días, como se requieren con el producto RISPERDAL® CONSTA®.

Otra ventaja es que el implante *in situ* proporcionará un mayor cumplimiento del paciente. El RISPERDAL® CONSTA® se administra como una inyección intramuscular de 2,0 mL, mientras que una realización se inyecta en el espacio subcutáneo con un volumen de inyección de aproximadamente 0,80 mL. Se da por supuesto que los pacientes preferirán una inyección subcutánea más pequeña (\leq aproximadamente 0,80 mL) sobre una inyección intramuscular más grande (aproximadamente 2,0 mL).

Otra ventaja de una realización incluye un procedimiento de fabricación y sistema de administración sencillos. Por ejemplo, la risperidona se llena en una jeringa, la jeringa se sella, y la jeringa con el fármaco completo se esteriliza de manera terminal con irradiación gamma. El polímero biodegradable utilizado (que es un copolímero PLG) se disuelve en N-metil-2-pirrolidinona y se llena en una segunda jeringa. Se sella la jeringa y el sistema de administración se esteriliza terminalmente por irradiación gamma. En el momento de la inyección, se acoplan las jeringas a través de la conexión luer-lock y se reconstituye el producto mediante el paso de los componentes entre las dos jeringas. De este modo, se incorpora el fármaco al sistema de administración y se pierde muy poco en el dispositivo.

En contraste, el producto RISPERDAL® CONSTA® se prepara por la formación de microesferas y un procedimiento de encapsulación, antes de ser inyectado al paciente.

La composición fluida reivindicada es una combinación de un polímero termoplástico, biodegradable, al menos sustancialmente insoluble en agua, que es un copolímero PLG, un líquido orgánico aprótico polar biocompatible que es NMP y risperidona.

En la principal realización reivindicada, se proporciona una composición fluida adecuada para uso en proporcionar un implante de liberación sostenida controlada, un método para formar la composición fluida, un método para utilizar la composición fluida para tratar la enfermedad mediante el uso del implante biodegradable. La composición fluida se puede utilizar preferiblemente para proporcionar un implante microporoso biodegradable o bioerosionable formado *in situ* en animales.

La composición fluida reivindicada consiste en un polímero termoplástico biodegradable que es un copolímero PLG en combinación con un líquido orgánico aprótico polar biocompatible que es NMP y risperidona. El polímero termoplástico biodegradable es sustancialmente insoluble en un medio acuoso y/o en un fluido corporal, biocompatible, y biodegradable y/o bioerosionable dentro del cuerpo de un paciente. La composición fluida puede ser administrada como un líquido o un gel dentro del tejido y forma un implante *in situ*. Alternativamente, se puede formar el implante *ex vivo* combinando la composición fluida con un medio acuoso. En esta realización, el implante preformado puede ser administrado quirúrgicamente al paciente. En cualquier realización, el polímero termoplástico se coagula o solidifica para formar el implante sólido o en gel después de la disipación, dispersión, o filtración del líquido orgánico de la composición fluida cuando la composición fluida se pone en contacto con un fluido corporal, un medio acuoso, o agua. La coagulación o solidificación incluye y atrapa la risperidona, de manera que esta se dispersa dentro de la matriz del implante solidificada o gelificada. La composición fluida es biocompatible y la matriz polimérica del implante no causa irritación ni necrosis sustancial del tejido en el sitio del implante. El implante libera un nivel sostenido de risperidona. Preferiblemente, la composición fluida puede ser un líquido o un gel, adecuado para inyección en un paciente (p. ej., un ser humano).

Una realización mejora de forma sorprendente la biodisponibilidad de una formulación de risperidona de liberación sostenida. En adición, una realización proporciona: (a) inyecciones de volumen relativamente bajo; (b) mejor tolerancia del tejido local en el sitio de inyección; (c) una oportunidad de utilizar una inyección subcutánea en lugar de una inyección intramuscular; y (d) inyecciones menos frecuentes en comparación con otros productos.

Por comparación con formulaciones derivadas de otras tecnologías de administración de fármacos de liberación sostenida, el sistema de administración de risperidona de liberación sostenida proporcionaría: (a) superior cinética de liberación con estallidos mínimos; (b) aumento de la duración de liberación del fármaco con inyecciones menos frecuentes; (c) mejora marcada de la biodisponibilidad; (d) mejora de la tolerancia del tejido local debido a un

pequeño volumen de inyección, y (e) posibilidad de utilizar una inyección subcutánea en lugar de una inyección intramuscular. Consideradas juntas, estas características constituyen un sistema de administración de risperidona de liberación sostenida altamente beneficioso.

Polímero termoplástico biodegradable

- 5 La composición fluida se produce por la combinación de un polímero termoplástico sólido, biodegradable, que es un copolímero PLG, risperidona y un líquido orgánico aprótico polar biocompatible que es NMP. La composición fluida se puede administrar mediante una jeringa y aguja a un paciente que necesita el tratamiento.

10 Los polímeros termoplásticos son sustancialmente insolubles en medios acuosos y en fluidos corporales, preferiblemente completamente insolubles en dichos medios y fluidos. Son también capaces de disolverse o dispersarse en líquidos orgánicos seleccionados que tienen una solubilidad en agua que varía desde completamente solubles en todas las proporciones hasta insolubles en agua. Los polímeros termoplásticos también son biocompatibles.

15 Cuando se utiliza en la composición fluida, el polímero termoplástico en combinación con el líquido orgánico proporciona una viscosidad de la composición fluida que varía desde baja viscosidad, similar a la del agua, hasta alta viscosidad, similar a la de una pasta, dependiendo del peso molecular y de la concentración del polímero termoplástico. Típicamente, la composición polimérica incluye de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 95% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 70% en peso, lo más preferiblemente de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 60% en peso, de un polímero termoplástico.

20 En general, el polímero termoplástico biodegradable, biocompatible, es sustancialmente soluble en el líquido orgánico de manera que se pueden preparar soluciones, dispersiones, o mezclas de hasta aproximadamente 50-60% en peso de sólidos. Preferiblemente, los polímeros son típicamente completamente solubles en el líquido orgánico de manera que se pueden preparar soluciones, dispersiones, o mezclas de hasta aproximadamente 85-98% en peso de sólidos. Los polímeros también son al menos sustancialmente insolubles en agua de manera que se disuelve o dispersa en agua menos de aproximadamente 0,1 g de polímero por mL de agua. Preferiblemente, los polímeros son típicamente completamente insolubles en agua de manera que se disuelve o dispersa en agua menos de aproximadamente 0,001 g de polímero por mL de agua. A este nivel preferido, la composición fluida con un líquido orgánico completamente miscible con agua debería transformarse casi inmediatamente en el implante sólido.

30 El polímero también puede ser un material de copolímero PLG de bajo estallido, biocompatible, biodegradable adaptado para uso en una formulación de liberación controlada, estando caracterizado el material copolímero de bajo estallido por un peso molecular medio de aproximadamente 10 kilodaltons a aproximadamente 50 kilodaltons y un índice de polidispersidad de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 2,0, y estando caracterizado además por haberse separado una fracción de copolímero caracterizada por un peso molecular medio de aproximadamente 4 kDa a aproximadamente 10 kDa y un índice de polidispersidad de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 2,5 (de aquí en adelante la "fracción separada de copolímero"). El material copolímero PLG de bajo estallido se prepara a partir de un material copolímero PLG de partida sin una etapa de hidrólisis de un material copolímero PLG de peso molecular más alto, disolviendo el material copolímero de partida, que no es un producto de hidrólisis de un material copolímero PLG de peso molecular más alto, en un disolvente, precipitando el material copolímero de bajo estallido con un no disolvente. Este procedimiento, aplicado a un material de partida que nunca ha sido sometido a hidrólisis, retira una cantidad de la fracción separada de copolímero efectiva para conferir las propiedades de liberación controlada deseables incluyendo un bajo estallido inicial del copolímero. Estos materiales, conocidos también como PLGHp, están descritos en la solicitud de patente de Estados Unidos también en tramitación y comúnmente asignada No. 60/901.435, presentada el 15 de febrero de 2007, titulada "LOW-BURST POLYMERS AND METHODS TO PRODUCE POLYMERS."

45 El material polimérico se puede seleccionar para controlar la velocidad de biodegradación, bioerosión, y/o bioabsorción dentro del sitio del implante. En general, la matriz del implante debería romperse a lo largo de un período de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 12 meses, preferiblemente a lo largo de un período de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 4 meses.

Peso molecular del polímero termoplástico

50 El peso molecular del polímero puede afectar a la velocidad de liberación de la risperidona desde el implante. En estas condiciones, cuando aumenta el peso molecular del polímero, disminuye la velocidad de liberación de la risperidona, metabolito, o profármaco de la misma desde el sistema. Este fenómeno se puede utilizar ventajosamente en la formulación de sistemas para la liberación controlada de risperidona. Para una liberación relativamente rápida de risperidona, se pueden elegir polímeros de bajo peso molecular para proporcionar la velocidad de liberación deseada. Para la liberación de risperidona durante un período de tiempo relativamente largo, se puede elegir un polímero de peso molecular más alto. Por consiguiente, se puede producir un sistema de administración de risperidona de liberación sostenida con un intervalo de peso molecular del polímero óptimo para la liberación de risperidona durante un período de tiempo seleccionado.

El peso molecular de un polímero se puede variar por cualquiera de una variedad de métodos. La elección del método se determina típicamente por el tipo de composición del polímero. Para un poliéster termoplástico que es biodegradable por hidrólisis, el peso molecular se puede variar por hidrólisis controlada, tal como en un autoclave de vapor. Típicamente, el grado de polimerización se puede controlar, por ejemplo, variando el número y el tipo de grupos reactivos y los tiempos de reacción.

El control del peso molecular y/o de la viscosidad inherente del polímero termoplástico es un factor implicado en la formación y propiedades del implante. En general, los polímeros termoplásticos con peso molecular más alto y viscosidad inherente más alta deberían proporcionar un implante con una velocidad de degradación más lenta y por lo tanto con una mayor duración. Los cambios y fluctuaciones del peso molecular del polímero termoplástico después de la preparación del sistema de administración deberían resultar en la formación de un implante que presente una velocidad de degradación y duración sustancialmente diferentes de la velocidad de degradación y duración deseadas o previstas.

Los polímeros termoplásticos útiles pueden tener pesos moleculares medios que varían de aproximadamente 1 kiloDalton (kDa) a aproximadamente 1000 kDa, preferiblemente de aproximadamente 2 kDa a aproximadamente 500 kDa, más preferiblemente de aproximadamente 5 kDa a aproximadamente 200 kDa, y lo más preferiblemente de aproximadamente 5 kDa a aproximadamente 100 kDa. El peso molecular se puede indicar también por la viscosidad inherente (abreviada como "InV", las unidades se dan en decilitros/gramo). Generalmente, la viscosidad inherente del polímero termoplástico es una medida de su peso molecular y del tiempo de degradación (p. ej., un polímero termoplástico con una viscosidad inherente alta tiene un peso molecular más alto y un tiempo de degradación más largo). Preferiblemente, el polímero termoplástico tiene un peso molecular, como se muestra por la viscosidad inherente, de aproximadamente 0,05 dL/g a aproximadamente 2,0 dL/g (medido en cloroformo), más preferiblemente de aproximadamente 0,10 dL/g a aproximadamente 1,5 dL/g.

Características del poliéster preferido

El polímero termoplástico biodegradable de la composición fluida reivindicada es un poliéster, que es una poli(lactida-co-glicolida).

Los grupos terminales de la poli(DL-lactida-co-glicolida) pueden ser hidroxilo, carboxilo, o éster dependiendo del método de polimerización. La policondensación de ácido láctico o glicólico proporcionará un polímero con grupos hidroxilo y carboxilo terminales. La polimerización con apertura del anillo de los monómeros cíclicos de lactida o glicolida con agua, ácido láctico, o ácido glicólico proporcionará polímeros con estos mismos grupos terminales. Sin embargo, la apertura de los anillos de los monómeros cíclicos con un alcohol monofuncional tal como metanol, etanol, o 1-dodecanol proporcionará un polímero con aproximadamente un grupo hidroxilo y aproximadamente un grupo éster terminal. La polimerización con apertura del anillo de los monómeros cíclicos con un poliol tal como glucosa, 1,6-hexanodiol, o polietilenglicol proporcionará un polímero con grupos hidroxilo terminales. Dicha polimerización de dímeros de ácidos hidroxilcarboxílicos y un poliol es una extensión de cadena del polímero. El poliol actúa como un punto de condensación central con la cadena de polímero que crece desde los grupos hidroxilo incorporados como restos éster del polímero. El poliol puede ser un diol, triol, tetraol, pentaol, o hexaol de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 carbonos de longitud. Los ejemplos incluyen sacáridos, sacáridos reducidos tales como sorbitol, dioles tales como hexano-1,6-diol, trioles tales como glicerol o ácidos grasos reducidos, y polioles similares. Generalmente, los poliésteres copolimerizados con alcoholes o polioles deberían proporcionar implantes de mayor duración.

El tipo, peso molecular, y cantidad del poliéster termoplástico biodegradable preferido presente en la composición fluida dependerá típicamente de las propiedades deseadas del implante de liberación sostenida controlado. Por ejemplo, el tipo, peso molecular, y cantidad de poliéster termoplástico biodegradable pueden influir en el período de tiempo en que la risperidona, un metabolito, o un profármaco de la misma se liberan del implante de liberación sostenida controlado. Específicamente, en una realización, la composición se puede utilizar para formular un sistema de administración de risperidona de liberación sostenida durante un mes. En general, el poliéster termoplástico biodegradable puede ser una poli(DL-lactida-co-glicolida) 50/50, 55/45, 75/25, 85/15, 90/10, o 95/5 que tiene un grupo carboxi terminal que puede estar presente en aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 70% en peso de la composición; y que puede tener un peso molecular medio de aproximadamente 10.000 Daltons a aproximadamente 45.000 Daltons, o preferiblemente de aproximadamente 15.000 Daltons a aproximadamente 40.000 Daltons.

En una realización, la composición fluida se puede formular para proporcionar un sistema de administración de risperidona de liberación sostenida de tres meses.

En una realización, la composición fluida se puede formular para proporcionar un sistema de administración de risperidona de liberación sostenida de tres meses. En dicha realización, el polímero termoplástico biodegradable puede ser un material poliéster copolímero de bajo estallido PLG no hidrolizado que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 10 kilodaltons a aproximadamente 50 kilodaltons, un índice de polidispersidad de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 2,0, y del cual se ha separado una fracción de copolímero caracterizada

por un peso molecular medio de aproximadamente 4 kDa a aproximadamente 10 kDa y un índice de polidispersidad de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 2,5.

Disolvente orgánico aprótico polar

El líquido orgánico adecuado para uso en la composición fluida es biocompatible.

- 5 El líquido orgánico biocompatible preferido es al menos ligeramente soluble en un medio acuoso o en un fluido corporal y es N-metil-2-pirrolidona. El disolvente es N-metil-2-pirrolidona debido a su capacidad de solvatación y compatibilidad.

10 La cantidad de líquido orgánico biocompatible presente en la composición fluida dependerá típicamente de las propiedades deseadas del implante de liberación controlada como se describe en detalle a continuación. Preferiblemente, la composición fluida incluye de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso o más preferiblemente de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 70% en peso de un líquido orgánico.

15 La solubilidad de los polímeros termoplásticos biodegradables en los diferentes líquidos orgánicos debería variar dependiendo de su hidrofiliidad, enlaces de hidrógeno, y peso molecular. Los polímeros de peso molecular más bajo normalmente se deberían disolver más fácilmente en los líquidos orgánicos que los polímeros de peso molecular alto. Como resultado, la concentración de un polímero termoplástico disuelto en los diferentes líquidos orgánicos debería variar dependiendo del tipo de polímero y su peso molecular. Además, los polímeros termoplásticos de peso molecular más alto tienden a dar viscosidades de solución más altas que los materiales de peso molecular bajo.

20 Cuando el líquido orgánico forma parte de la composición fluida, funciona para hacer posible la colocación fácil, no quirúrgica del sistema de administración de liberación sostenida dentro del tejido vivo. También facilita la transformación de la composición fluida en un implante formado *in situ*. Se cree que la transformación de la composición fluida es el resultado de la disipación del líquido orgánico de la composición fluida en el fluido corporal y tejido circundante y la perfusión de fluido corporal desde el tejido circundante a la composición fluida. Se cree que durante esta transformación, el polímero termoplástico y el líquido orgánico de la composición fluida se someten a reparto en regiones ricas y pobres en polímero.

25 Para la composición fluida, la concentración del polímero termoplástico en el líquido orgánico debería variar de aproximadamente 0,01 g por mL de líquido orgánico hasta una concentración saturada. Típicamente, la concentración saturada debería estar en el intervalo de aproximadamente 80 a aproximadamente 95% en peso de sólidos o aproximadamente 4 g por mL a aproximadamente 5 g por mL de líquido orgánico, asumiendo que el líquido orgánico pesa aproximadamente 1 g por mL.

30 Para el implante formado, la presencia del líquido orgánico puede servir para proporcionar las siguientes propiedades: plasticización, moldeabilidad, flexibilidad, aumento o disminución de homogeneidad, aumento o disminución de la velocidad de liberación para el agente bioactivo, filtración, promoción o retraso de la afluencia de fluido corporal dentro del implante, confort del paciente, compatibilidad de polímero termoplástico y agente bioactivo, y similares. Generalmente la concentración de líquido orgánico en el implante formado puede variar de aproximadamente 0,001% en peso hasta tanto como aproximadamente 30% en peso. Generalmente, la concentración debería ser menos que una cantidad que pudiera causar la inversión del implante formado en una composición fluida. También, el líquido orgánico puede ser elegido preferiblemente de modo que presente menos que la capacidad sustancial para disolver el polímero termoplástico.

40 Líquidos orgánicos de alta solubilidad en agua

Un líquido orgánico de moderado a altamente soluble en agua se puede utilizar en general en la composición fluida, especialmente cuando la flexibilidad no debería ser un problema después de la formación del implante. El uso de líquido orgánico altamente soluble en agua debería proporcionar un implante que tiene las características físicas de un implante preparado a través de inserción directa de la composición fluida.

45 El uso de un líquido orgánico de moderado a altamente soluble en agua en composición fluida debería facilitar la combinación y mezcla íntima de los otros componentes en la misma. Debería proporcionar homogeneidad del sólido o gel y flexibilidad de un implante formado *ex vivo* de manera que un implante pueda ser insertado fácilmente en incisiones apropiadas o intercambio de colocaciones en el tejido.

Un líquido orgánico altamente soluble en agua es la N-metil-2-pirrolidona (NMP).

50 El líquido orgánico para inclusión en la composición debería ser biocompatible. Biocompatible significa que cuando el líquido orgánico se dispersa o se difunde desde la composición, no produce ninguna irritación ni necrosis sustancial en el tejido que rodea el sitio del implante.

Líquido orgánico para la composición fluida preferida

El disolvente orgánico aprótico polar es N-metil-2-pirrolidona.

La solubilidad de los poliésteres termoplásticos biodegradables en los diferentes líquidos polares apróticos variará dependiendo de su cristalinidad, su hidrofiliidad, enlaces de hidrógeno, y peso molecular. Por lo tanto, no todos los poliésteres termoplásticos biodegradables serán solubles en la misma medida en el mismo líquido orgánico aprótico polar, pero cada polímero o copolímero termoplástico biodegradable debería ser soluble en su disolvente aprótico polar apropiado. Los polímeros de peso molecular más bajo, normalmente se deberían disolver más fácilmente en los líquidos que los polímeros de peso molecular alto. Como resultado, la concentración de un polímero disuelto en los diferentes líquidos debería variar dependiendo del tipo de polímero y de su peso molecular. A la inversa, los polímeros de peso molecular más alto normalmente deberían tender a coagularse o solidificarse más rápidamente que los polímeros de peso molecular muy bajo. Además los polímeros de peso molecular más alto deberían tender a dar viscosidades de solución más altas que los materiales de peso molecular bajo.

Por ejemplo, el ácido poliláctico de bajo peso molecular formado por la condensación de ácido láctico se debería disolver en N-metil-2-pirrolidona (NMP) para dar aproximadamente una solución al 73% en peso que todavía fluye fácilmente a través de la aguja de una jeringa de calibre 23, mientras que una poli(DL-lactida) (DL-PLA) de peso molecular más alto formada por la polimerización adicional de DL-lactida produce la misma viscosidad de solución cuando se disuelve en N-metil-2-pirrolidona a aproximadamente 50% en peso. La solución de polímero de peso molecular más alto se coagula inmediatamente cuando se pone en agua. La solución de polímero de peso molecular bajo, aunque más concentrada, tiende a coagularse muy lentamente cuando se pone en agua.

Se ha encontrado también que las soluciones que contienen concentraciones muy altas de polímeros de alto peso molecular a veces se coagulan o se solidifican más lentamente que las soluciones más diluidas. Se cree que la concentración alta de polímero impide la difusión de disolvente desde dentro de la matriz de polímero y en consecuencia evita la permeación de agua a la matriz donde puede precipitar las cadenas de polímero. Por lo tanto, hay una concentración óptima a la cual el disolvente se puede difundir fuera de la solución de polímero y el agua penetra dentro para coagular el polímero.

La concentración del líquido orgánico aprótico polar para la composición fluida preferida que incorpora un poliéster termoplástico dependerá típicamente de las propiedades deseadas del implante de liberación controlada. Por ejemplo, la cantidad de disolvente aprótico polar biocompatible puede influir en el período de tiempo en que la risperidona, un metabolito, o un profármaco de la misma se libera desde el implante de liberación controlada.

Específicamente, en una realización, la composición fluida se puede utilizar para formular un sistema de administración de risperidona de un mes. El disolvente aprótico polar biocompatible es N-metil-2-pirrolidona y puede estar presente preferiblemente de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 70% en peso de la composición.

Alternativamente, en otra realización, la composición se puede utilizar para formular un sistema de administración de risperidona de tres meses. En dicha realización, el disolvente aprótico polar biocompatible es N-metil-2-pirrolidona y puede estar presente preferiblemente de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 70% en peso de la composición.

Risperidona

La risperidona (conocida también como 4-[2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-1-piperidil]etil]-3-metil-2,6-diazabicyclo[4.4.0]deca-1,3-dien-5-ona y comercializada con el nombre registrado RISPERSDAL®) es un agente psicotrópico que pertenece a la clase química de derivados de benisoxazol. La risperidona se puede administrar en su forma básica no neutralizada, o como una sal de un ácido orgánico o inorgánico. Los ejemplos incluyen las sales de risperidona en donde el gegenión (contra-ión) es acetato, propionato, tartrato, malonato, cloruro, sulfato, bromuro, y otros gegeniones de ácido orgánico e inorgánico farmacéuticamente aceptable.

La risperidona puede ser liofilizada antes de su uso. Típicamente, la risperidona se puede disolver en una solución acuosa, esterilizar por filtración, y liofilizar en una jeringa. En un procedimiento separado, la solución de polímero termoplástico/líquido orgánico se puede llenar en una segunda jeringa. Las dos jeringas se pueden acoplar juntas y los contenidos se pueden mover adelante y atrás entre las dos jeringas hasta que el polímero termoplástico, el líquido orgánico, y la risperidona se mezclan efectivamente entre sí, formando una composición fluida. La composición fluida se puede extraer en una jeringa. Se pueden desconectar las dos jeringas y se puede unir una aguja a la jeringa que contiene la composición fluida. La composición fluida se puede inyectar a través de la aguja en el cuerpo. La composición fluida se puede formular y administrar a un paciente como se describe, p. ej., en las patentes de Estados Unidos números 5.324.519, 4.938.763, 5.702.716, 5.744.153, y 5.990.194; o como se describe en la presente memoria. Una vez administrado, el líquido orgánico se disipa, el polímero restante se gelifica o se solidifica, y se forma una estructura de matriz. El líquido orgánico se debe disipar y el polímero se debe solidificar o gelificar para atrapar o recubrir a la risperidona, un metabolito, o un profármaco de la misma dentro de la matriz.

La liberación de risperidona desde el implante debe seguir las mismas reglas generales de liberación de un fármaco desde un dispositivo monomérico monolítico. La liberación de risperidona se puede ver afectada por el tamaño y la forma del implante, la carga de risperidona, metabolito, o profármaco de la misma dentro del implante, los factores de permeabilidad que implican la risperidona y el polímero particular, y la degradación del polímero. Dependiendo de

la cantidad de risperidona seleccionada para administración, los parámetros anteriores pueden ser ajustados por un experto en la técnica de administración de fármacos para dar la velocidad y duración de liberación deseadas.

La cantidad de risperidona incorporada en el sistema de administración de liberación sostenida depende del perfil de liberación deseado, de la concentración de risperidona utilizada para un efecto biológico, y del período de tiempo durante el cual tiene que ser liberada la risperidona para tratamiento. No hay ningún límite superior de la cantidad de risperidona, metabolito, o profármaco de la misma incorporada al sistema de administración de liberación sostenida a excepción de obtener una viscosidad de solución o dispersión aceptable para inyección a través de una aguja de jeringa. El límite inferior de risperidona incorporada al sistema de administración de liberación sostenida depende de la actividad de la risperidona, metabolito, o profármaco de la misma y del período de tiempo necesario para el tratamiento. Específicamente, en una realización, el sistema de administración de liberación sostenida se puede formular para proporcionar una liberación de risperidona de un mes. En dicha realización, la risperidona puede estar presente preferiblemente de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 30% en peso de la composición. Alternativamente, en otra realización, el sistema de administración de liberación sostenida se puede formular para proporcionar una administración de risperidona de tres meses. En dicha realización, la risperidona puede estar presente preferiblemente de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 30% en peso de la composición. El implante gel o sólido formado a partir de la composición fluida debería liberar la risperidona contenida dentro de su matriz a una velocidad controlada hasta que el implante sea efectivamente descargado de risperidona.

La risperidona es ampliamente metabolizada en el hígado. La principal ruta metabólica es a través de la hidroxilación de risperidona a 9-hidroxisperidona por la enzima, CYP 2D6. Una ruta metabólica menor es a través de la N-desalquilación. El principal metabolito, 9-hidroxisperidona, tiene una actividad farmacológica similar a la risperidona. En consecuencia, el efecto clínico del fármaco (p. ej., el resto activo) resulta de las concentraciones combinadas de risperidona más 9-hidroxisperidona.

El implante

Cuando se forma el implante, el implante tiene el estado físico de un sólido o un gel. Las realizaciones sólidas pueden ser rígidas de modo que no pueden ser flexionadas ni dobladas al apretarlas entre los dedos o pueden ser flexibles o se pueden doblar de modo que puedan ser comprimidas o flexionadas fuera de su forma original al apretarlas entre los dedos (esto es, con una cantidad de fuerza baja). Las realizaciones en gel pueden ser de consistencia gelatinosa y deben fluir bajo presión. El polímero termoplástico funciona como una matriz en estas realizaciones para proporcionar integridad al cuerpo individual sólido o gel y para hacer posible la liberación controlada del agente bioactivo después de la implantación.

La matriz de polímero termoplástico es preferiblemente una matriz sólida y especial y preferiblemente es microporosa. En una realización de la matriz sólida microporosa, hay un núcleo rodeado por una piel. El núcleo contiene preferiblemente poros con diámetros de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 micras. La piel contiene preferiblemente poros con diámetros más pequeños que los poros del núcleo. En adición, los poros de la piel son preferiblemente de un tamaño tal que la piel es funcionalmente no porosa en comparación con el núcleo.

Puesto que todos los componentes del implante son biodegradables o pueden ser arrastrados del sitio del implante por el fluido corporal y eliminados del cuerpo, el implante eventualmente desaparece. Típicamente los componentes del implante completan su biodegradación o desaparición una vez que la risperidona, el metabolito, o el profármaco de la misma han sido típicamente completamente liberados. La estructura del polímero termoplástico, su peso molecular, la densidad y porosidad del implante, y la localización del implante en el cuerpo afectan todos a las velocidades de biodegradación y desaparición.

El implante se forma típicamente subcutáneamente en un paciente. Se puede moldear en el sitio después de la inyección para proporcionar confort al paciente. El volumen del implante puede estar típicamente entre aproximadamente 0,25 mL y aproximadamente 3 mL de tamaño.

Uso terapéutico

Sorprendentemente, se ha descubierto que el sistema de administración de liberación sostenida es más efectivo en la administración de risperidona que el producto RISPERDAL® CONSTA®. Específicamente, como se muestra en los ejemplos que siguen, los niveles sanguíneos de risperidona obtenidos con el sistema de administración de liberación sostenida son de aproximadamente 0 nanogramos por mililitro (ng/mL) a aproximadamente 500 ng/mL.

En general, cualquier enfermedad que pueda ser mejorada, tratada, curada, o evitada por la administración de risperidona, un metabolito, o un profármaco de la misma o un análogo de risperidona se puede tratar por administración de la composición fluida. Estas enfermedades se refieren a problemas mentales. Los siguientes estados patológicos específicos son ejemplos de dichas enfermedades. Todas ellas pueden ser tratadas por la administración efectiva, apropiada de una composición fluida formulada para liberar una cantidad eficaz de risperidona, de un metabolito, o de un profármaco de la misma. Estos estados patológicos incluyen: esquizofrenia,

trastorno bipolar, depresión psicótica, trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de Tourette, trastornos del espectro autista, y similares.

Posología

5 La cantidad de composición fluida administrada dependerá típicamente de las propiedades deseadas del implante de liberación controlada. Por ejemplo, la cantidad de composición fluida puede influir en el período de tiempo durante el cual se libera la risperidona desde el implante de liberación controlada. Específicamente, en una realización, la composición se puede utilizar para formular un sistema de liberación de risperidona de un mes. En dicha realización, se pueden administrar de aproximadamente 0,20 mL a aproximadamente 2,0 mL de la composición fluida. Alternativamente, en otra realización, la composición se puede utilizar para formular un sistema de liberación de risperidona, de un metabolito, o de un profármaco de la misma de tres meses. En dicha realización, se pueden administrar de aproximadamente 0,75 mL a aproximadamente 1,0 mL de la composición fluida.

15 La cantidad de risperidona dentro de la composición fluida y el implante resultante dependerán de la enfermedad a tratar, de la duración deseada, y del perfil de biodisponibilidad del implante. Generalmente, la cantidad efectiva dependerá de la discreción y conocimientos del médico que atiende al paciente. Las recomendaciones para administración incluyen, por ejemplo, intervalos de dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 16 miligramos (mg) de risperidona, de un metabolito, o de un profármaco de la misma al día, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 miligramos (mg) de risperidona al día, aplicada para la esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión psicótica, trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de Tourette, y trastornos del espectro autista. La composición fluida típica efectiva para dicha liberación sostenida durante un período de 1 mes deberá contener de aproximadamente 3 a aproximadamente 300 mg de risperidona, metabolito, o profármaco de la misma por ml de volumen total de composición fluida. El volumen de inyección debe variar de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,0 mL por implante. La composición fluida típica efectiva para dicha liberación sostenida durante un período de 3 meses deberá contener de aproximadamente 9 a aproximadamente 900 mg de risperidona, metabolito, o profármaco de la misma por ml de volumen total de composición fluida. El volumen de inyección debe variar de 0,75 a aproximadamente 1,0 mL por implante. La formulación del polímero deberá ser el principal factor para obtener la liberación sostenida más larga, como se ha expuesto antes.

La invención será ilustrada ahora con los siguientes ejemplos.

Los siguientes ejemplos emplean la formulación ATRIGEL® de poli(lactida-co-glicolida) y N-metil-2-pirrolidona en combinación con risperidona, como la composición fluida.

30 Ejemplos

En los siguientes ejemplos, ATRIGEL®/risperidona se refiere a formulaciones de ATRIGEL®/risperidona; ATRIGEL® es una marca registrada de QLT-USA, Fort Collins, CO. La forma particular del producto ATRIGEL® utilizada en estos ejemplos se proporciona con los ejemplos. A menos que se indique otra cosa, el producto ATRIGEL® es el polímero termoplástico poli(lactida-co-glicolida) (PLG), el polímero termoplástico poli(lactida-co-glicolida prolongado con 1,6-hexano-diol) (PLGH), o PLGHp en el disolvente orgánico N-metil-2-pirrolidona. RISPERDAL® y RISPERDAL® CONSTA® son marcas registradas de Janssen, L.P., Titusville, New Jersey.

40 El sistema de administración de fármacos ATRIGEL® es un sistema de administración polimérico biodegradable que se puede inyectar como un líquido. Después de la inyección de la formulación, el polímero se solidifica encapsulando el fármaco. Cuando empieza el proceso de biodegradación, el fármaco se libera lentamente. La velocidad de liberación de fármacos desde este tipo de sistema de administración se puede controlar por el tipo y el peso molecular del polímero y la carga de fármaco del producto formado. Por lo tanto, el sistema se puede adaptar para satisfacer las necesidades del paciente.

45 El sistema de administración ATRIGEL® se utiliza normalmente en los productos aprobados por la Food and Drug Administration ELIGARD™ (formulaciones de acetato de leuprolida subcutáneas depot para uno, tres, y cuatro meses) y ATRIDOX® (doxiciclina hclato aplicada a la bolsa periodontal). Los estudios clínicos y la experiencia post-marketing con estos productos demuestran que el propio sistema de administración ATRIGEL® es bien tolerado y proporciona una liberación sostenida, consistente, del fármaco incorporado durante el período de administración designado.

50 En adición como se demuestra por los resultados clínicos que se indican a continuación, las composiciones fluidas no tienen ninguna fase de latencia, y tienen niveles plasmáticos terapéuticos continuos. Las composiciones fluidas de 1 y 3 meses proporcionan una tecnología alternativa de administración de fármacos que resuelve estos así como otros inconvenientes de los productos RISPERDAL® y RISPERDAL® CONSTA® comercializados actualmente.

55 Las ventajas de la estrategia que utiliza la composición fluida para resolver estos problemas incluyen: a) una respuesta terapéutica rápida sin ningún lapso de tiempo; b) una inyección subcutánea que es agradable al paciente; c) menos dolor; d) ningún daño muscular ni cicatrización; e) agujas de pequeño calibre; f) menor volumen; g) facilidad de administración; h) preparación rápida y fácil; i) ninguna obstrucción de la aguja; y j) desmontable hasta las ocho semanas, a diferencia de las preparaciones que utilizan microesferas.

Como resultado, las composiciones fluidas proporcionan propiedades farmacocinéticas superiores y biodisponibilidad más alta con respecto a otros sistemas de administración conocidos que proporcionan risperidona. Estas características representan mejoras sea cual sea la aplicación particular, es decir, cualquier enfermedad sensible a la risperidona.

5 A menos que se indique otra cosa, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como el peso molecular, condiciones de reacción, y así sucesivamente, utilizados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones se deben entender como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente." Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos indicados en la siguiente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se intenta obtener. Por lo menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico deberá ser considerado al menos teniendo en cuenta el número de dígitos significativos registrados y aplicando las técnicas ordinarias de redondeo.

15 A pesar de que los intervalos y parámetros numéricos que indican el alcance general de la invención son aproximaciones, los valores numéricos indicados en los ejemplos específicos se registran tan precisamente como es posible. Cualquier valor numérico, sin embargo, contiene inherentemente ciertos errores que resultan necesariamente de la desviación estándar encontrada en sus respectivas medidas de ensayo.

Fuentes de materiales

Abreviatura	Nombre químico y proveedor
ACN	Acetonitrilo Sigma-Aldrich, St. Louis, MO.
PLG 50/50 (InV 0,10 dL/g)	Birmingham Polymer, Inc. Birmingham, AL. Lot #5 05-01-1A
PLGH 50/50 (InV 0,36 dL/g)	Alkermes, Inc. Cambridge, MA. Lot # 1010-492
PLGH 50/50 (InV 0,18 dL/g)	Boehringer Ingelheim Ridgefield, CT. Lot # 1005072
PLG 75/25 (InV 0,19 dL/g)	Birmingham Polymer, Inc. Birmingham, AL. Lot # D99082
PLG 50/50 (InV 0,33 dL/g)	Boehringer Ingelheim Ridgefield, CT. Lot # 1004925
PLG 50/50 (InV 0,24 dL/g)	Birmingham Polymer, Inc. Birmingham, AL. Lot # 112-99-1
PLG 50/50 (InV 0,19 dL/g)	Boehringer Ingelheim Ridgefield, CT. Lot # 1004925
PLGH 50/50 (InV 0,49 dL/g)	Boehringer Ingelheim Ridgefield, CT. Lo t# 290541

ES 2 562 878 T3

Abreviatura	Nombre químico y proveedor
PLGH 65/35 (InV 0,20 dL/g)	Alkertnes, Inc. Cambridge, MA. Lot # 1291-536
PLGH 65/35 (MW 37 kDa)	QLT USA Inc. Fort Collins, CO. Lot # ALN 1654-34
PLGH 75/25 (InV 0,15 dL/g)	Alkermes, Inc. Cambridge, MA. Lot # 1151-514
PLGH 75/25 (InV 0,24 dL/g)	Alkermes, Inc. Cambridge, MA. Lot # 00-141-150
PLGH 75/25 (InV 0,26 dL/g)	Birmingham Polymer, Inc. Birmingham, AL. Lot # D99140
PLGH 80/20 (MW 42 kDa)	QLT USA Inc. Fort Collins, CO. Lot # 2012-61
PLGH 85/15 (InV 0,27 dL/g)	Advanced Polymer Technology Lot # A140-13
PLG 50/50/PEG 5000 (InV 0,79 dL/g)	Birmingham Polymer, Inc. Birmingham, AL. Lot # D99011
PLG 70/30/PEG5000 (InV 0,79 dL/g)	Birmingham Polymer, Inc. Birmingham, AL. Lot # D97132
PEG8000-PLG (InV 0,29 dL/g)	QLT USA Inc. Fort Collins, CO. Lot # ALN 1654-76
Ácido 3-hidroxi-2-naftoico	Acros Organics Geel, Belgium Lot#03311
Ácido cítrico anhidro	Fisher Scientific Chicago, IL Lot # 006630
Colesterol	Sigma-Aldrich, St. Louis, MO. Lot # 02653
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético Sigma-Aldrich, St. Louis, MO.

Abreviatura	Nombre químico y proveedor
EL	Lactato de etilo Sigma-Aldrich, St. Louis, MO.
Ácido acético glacial	Fisher Scientific Chicago, IL Lot # 002418
Ácido clorhídrico	JT Baker Chicago, IL Lot # V28511
Manitol	Roquette Lestrem, France RDC # 709609
NMP	N-Metil-2-pirrolidona International Specialty Products Wayne, NJ.
Ácido pamoico	Sigma-Aldrich, St. Louis, MO. Lot # 03287
PEI	Polietilenimina Sigma-Aldrich, St. Louis, MO.
Ácido tartárico anhidro	Spectrum Lot # PL0341
Risperidona	Medichem Lot # A010580
RISPERDAL [®] CONSTA [®]	Janssen, L.P., Titusville, NJ. Lot # 5NA467
RISPERDAL [®] comprimidos	Janssen, L.P. Titusville, NJ.

Lista de abreviaturas y definición de términos

Abreviatura	Definición
50/50 65/35 75/25 85/15 95/5	Relación en peso de lactida a glicolida en el polímero
ATRIGEL [®]	Nombre general dado a una solución preparada disolviendo polímeros de poli(lactida-co-glicolida) en un disolvente biocompatible (normalmente NMP)
AUC	Área bajo el perfil de concentración plasmática-tiempo

ES 2 562 878 T3

Abreviatura	Definición
AUC ₀₋₂₄	Área bajo el perfil de concentración plasmática-tiempo del tiempo 0 a 24 horas post-dosis
AUC _{0-inf}	Área bajo el perfil de concentración plasmática-tiempo del tiempo 0 a infinito
cP	centiPoise
C _{max}	Concentración plasmática máxima
CV(%)	Coefficiente de variación, expresado como porcentaje
FDA	Food and Drug Administration
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
i.m.	Intramuscular
i.v.	Intravenoso
InV	Viscosidad inherente (dL/g)
Ke	Constante de velocidad aparente en fase terminal
kDa	Kilodalton
KGy	kiloGray
Max	Máximo
Mg	Miligramo
Min	Mínimo
Min	Minuto
mL	Mililitro
MW	Peso molecular
PBS	Solución salina tamponada con fosfato
PD	Farmacodinámica
PEG	Polietilenglicol
PLA	Polilactida
PLG	Poli(lactida-co-glicolida) con grupo final metilo
PLC	Poli(lactida-co-caprolactona)
PLGH	Poli(DL-lactida-co-glicolida) con un grupo final de ácido carboxílico
PLGHp	Poli(DL-lactida-co-glicolida) con un grupo libre de ácido carboxílico en al menos un extremo de cada cadena de polímero) que ha sido purificada por un método de precipitación de disolvente/ no disolvente.
PK	Farmacocinética
PPM	Partes por millón
RSP	Risperidona
RT	Temperatura ambiente
s.c.	Subcutánea
SD	Desviación estándar
SE	Error estándar
TA	Artículo de ensayo

Abreviatura	Definición
T _m	Tiempo hasta el nivel máximo de concentración plasmática

Procedimientos de ensayo

Procedimiento de preparación del artículo de ensayo utilizando PLGH

Preparación de soluciones de polímero

- 5 Se prepararon soluciones stock de polímero pesando una cantidad conocida de cada polímero sólido en viales de centelleo individuales de 20 mL. Se añadió una cantidad conocida de N-metil-2-pirrolidona a cada polímero y se colocaron los viales en un molino con recipiente horizontal. Se hicieron girar los viales durante la noche para producir una solución de polímero visualmente límpida lo que indica la disolución del polímero. La esterilización de la solución del polímero se realizó por irradiación gamma.

Preparación de las jeringas con el artículo de ensayo

- 10 Las jeringas "B" (jeringas macho) contenían risperidona en polvo y se prepararon pesando el fármaco en polvo en jeringas macho de 1,25 mL de Becton Dickinson (BD). Las jeringas "A" (jeringas hembra) se prepararon pesando las soluciones stock de polímero ATRIGEL® en jeringas hembra de 1,0 mL.

Preparación de los artículos de ensayo (formulación reconstituida) para inyección

- 15 Inmediatamente antes de la inyección, se acoplaron las jeringas "A" y "B" y se mezclaron reciclando los contenidos de una jeringa a la otra durante 90 ciclos. La formulación mezclada se transfirió finalmente a la jeringa macho de administración para inyección. Algunas de las formulaciones se mezclaron haciéndolas rodar. La risperidona y el ATRIGEL® seleccionado se pesaron en un vial de centelleo, y se puso el vial en un mezclador de rodillo horizontal para hacerlo rodar toda la noche antes de la inyección.

Procedimiento de extracción SPE de plasma para análisis de risperidona activa en plasma

- 20 Este procedimiento fue adoptado de Price, M., Hoffman, D., Therapeutic Drug Monitoring, 19, 333-337 (1997). Se prepararon columnas de extracción en fase sólida Bond Elute Certify LRC lavando con 6 mL de metanol y se acondicionaron con 3 mL de tampón de fosfato de sodio 0,1 M (pH 6). Se cargó aproximadamente 1 mL de plasma sobre las columnas húmedas y se dejó filtrar sin vacío. Se lavaron las columnas con 3 mL de ácido acético 1 M con vacío y se secaron durante 5 minutos a vacío. Se lavaron las columnas con 6 mL de metanol a bajo vacío y se secaron durante aproximadamente 2 minutos a vacío total.

- 30 Se eluyeron las muestras a tubos de ensayo con aproximadamente 2 mL de hidróxido de amonio al 3% en acetato de etilo utilizando filtración por gravedad. Se preparó el reactivo reciente cada día y se sonicó antes de su uso. Se evaporaron los eluatos a sequedad a 42 °C bajo corriente de gas nitrógeno. Se disolvió el residuo en 150 mL de acetato de amonio/acetoneitrilo 65/35, pH 5,4 por agitación en vórtice y agitando en el agitador rotatorio a aproximadamente 250 rpm a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Se colocó una alícuota de la solución en un vial de cromatografía de líquidos de alta resolución para análisis por cromatografía de líquidos de alta resolución. Se analizó la muestra por el método de cromatografía de líquidos de alta resolución para risperidona descrito a continuación.

- 35 Método de cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa para la cuantificación de risperidona y 9-hidroxirisperidona

- 40 La cromatografía de líquidos de alta resolución tenía las siguientes condiciones: fase móvil: acetoneitrilo:acetato de amonio 35:65, pH 5,4; caudal: 1,5 ml/min; temperatura del automuestreador: temperatura ambiente; temperatura de la columna: temperatura ambiente; detección: 275 nm (UV); tiempo total de registro: 8 min; volumen de inyección: 20 mL; columna: Phenomenex Luna C18 250 x 4,6 mm, 5 µm; conservación de la columna: acetoneitrilo/agua 70/30; tiempo de retención aproximado de la risperidona: 3 minutos; y tiempo de retención aproximado de la 9-hidroxirisperidona: 2,4 minutos.

- 45 Para aproximadamente 2 litros de fase móvil acetoneitrilo:acetato de amonio 35:65, pH 5,4, añadir aproximadamente 2,5 g de acetato de amonio a 1300 mL de H₂O, añadir 700 mL de acetoneitrilo, mezclar para disolver los sólidos, ajustar el pH a 5,4 ± 0,1 añadiendo ácido acético glacial, monitorizar el pH con un electrodo calibrado, y desgasificar la solución mediante sonicación durante aproximadamente 5 minutos.

La preparación de la solución estándar es como sigue: la solución stock estándar se preparó disolviendo aproximadamente 10 mg de risperidona en 10 mL de acetoneitrilo/H₂O 1:1. Se diluyó una serie de estándares que varían de 10 ppm a 800 ppm con acetoneitrilo/H₂O 1:1 a partir de la solución stock estándar.

Procedimiento de extracción del implante para estudio de recuperación del implante

Los implantes y el tejido recuperados se pusieron en un congelador a -86 °C durante al menos 1 hora. Las muestras congeladas se liofilizaron durante al menos 4 horas. Las muestras secas se trocearon con tijeras, que se limpiaron después de cada muestra para minimizar la contaminación cruzada. Se trocearon las muestras hasta polvo. Se añadieron a cada muestra aproximadamente 5 mL de disolvente de extracción, dimetilsulfóxido/metanol 70:30 con polietilenimina al 1%. Se mezclaron las muestras durante la noche a aproximadamente 200 rpm a 37 °C en el agitador orbital. Se sonicaron las muestras durante 10 minutos. Se cargaron 1,5 mL del extracto en una jeringa luer lock de 3 mL y se filtraron a través de un filtro de 0,2 µm de tamaño de poro a un tubo de ensayo limpio. Se puso 1 mL del filtrado en un tubo de ensayo limpio y se añadieron 4 mL de acetonitrilo/H₂O 50:50. Se agitó el tubo de ensayo en vórtice durante 30 segundos. Se cargaron aproximadamente 2 mL de la solución en una jeringa luer lock de 3 mL y se filtraron a un vial de cromatografía de líquidos de alta resolución. Se analizó la solución por el método de cromatografía de líquidos de alta resolución para risperidona.

Ejemplo 1

Estudios cinéticos y farmacocinéticos de liberación de risperidona en ratas

Procedimientos experimentales

15 Todos los estudios preclínicos en ratas se llevaron a cabo en ratas Sprague-Dawley. Cinco ratas por artículo de ensayo por punto de tiempo fueron inyectadas intramuscular o subcutáneamente con anestesia total en la región torácica dorsal (DT) con aproximadamente 100 mg del artículo de ensayo, descrito antes.

20 Durante el estudio, se observaron los animales en cuanto a toxicidad manifiesta y se observó y se registró cualquier anomalía existente en el sitio de ensayo incluyendo eritema, sangrado, hinchazón, secreción, señal de dolor y extrusión del artículo de ensayo en el sitio de inyección. En adición, se registraron los pesos de la inyección a la administración y se tomaron y registraron los pesos corporales a la administración y a la terminación.

25 A puntos de tiempo seleccionados, se anestesiaron cinco ratas por artículo de ensayo y se sangraron (aproximadamente 5 mL) mediante punción cardíaca. Se recogió la sangre en tubos con ácido etilendiaminotetraacético y potasio etiquetados. Se centrifugó la sangre durante 10 min a 3000 rpm. La fracción plasmática se transfirió a tubos de cultivo de plástico de 5 mL etiquetados y se conservó a -86 °C. Se extrajo el plasma siguiendo el procedimiento de extracción SPE de plasma para análisis de risperidona activa en plasma, descrito antes.

Se analizaron las concentraciones de risperidona activa utilizando el método de cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa para la cuantificación de risperidona y 9-hidroxirisperidona, descrito antes.

30 Se calculó la concentración de risperidona activa en plasma basada en ambas, risperidona y 9-hidroxirisperidona. Puesto que la 9-hidroxirisperidona, el producto de biotransformación de la risperidona en el hígado, tiene la misma actividad e intensidad farmacológica que la risperidona original, es típico combinar estos dos compuestos de risperidona cuando se hace seguimiento de la terapia antiesquizofrénica de administración de risperidona.

35 Después de la recogida de sangre, los animales se sacrificaron con dióxido de carbono y se recuperaron los implantes. Se congelaron los implantes a -86 °C y se liofilizaron al menos 4 horas. Los implantes secos se extrajeron siguiendo el procedimiento de extracción del implante (véase el procedimiento de extracción del implante para estudio de recuperación del implante, descrito antes), y se analizó el contenido de risperidona utilizando el método de cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa para la cuantificación de risperidona y 9-hidroxirisperidona, descrito antes.

40 Resultados y discusión para los estudios de estallido de 24 horas

La liberación o estallido inicial de risperidona en 24 horas, a partir del sistema de administración ATRIGEL® fue de interés para el programa de desarrollo. Se realizaron ocho estudios de liberación *in vivo* de 24 horas en ratas para asegurar el control del estallido desde el sistema y para identificar las formulaciones que posiblemente podrían dar como resultado la liberación sostenida de risperidona durante 28 días.

45 El primer estudio de liberación *in vivo* de 24 horas (Ejemplo 1.1) se llevó a cabo utilizando risperidona base libre y se diseñó para investigar el papel de la concentración de polímero, de la viscosidad inherente del polímero y de la relación de lactida a glicolida dentro del polímero. Se encontró que la liberación inicial era dependiente de la concentración del polímero (a más alta concentración más bajo el estallido de risperidona), de la viscosidad inherente del polímero (a más alta viscosidad inherente más bajo el estallido), y de la relación de lactida a glicolida (a más alta relación de lactida más bajo el estallido). Las diferencias entre el grupo final ácido y el grupo final metilo fueron menores y dentro de la desviación estándar. Este estudio dio como resultado la identificación del vehículo ATRIGEL® que contiene aproximadamente PLGH 50/50 (InV 0,36) al 40% en N-metil-2-pirrolidona como posible candidato para posterior evaluación. Véase la Tabla 1.

Tabla 1

Liberación de risperidona en 24 horas desde implantes de ATRIGEL®				
Formulación	Risperidona inyectada, en peso (mg)	Risperidona en peso, que queda en el implante (mg)	% en peso de Risperidona liberada	% medio en peso liberado
Grupo I- Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,18) al 50% y NMP al 50%				
Ejemplo	12,88	10,76	16,41	
Referencia	12,39	11,20	9,64	
	11,85	10,06	15,14	14,69 ± 2,98
	13,01	11,06	14,97	
	11,50	9,51	17,29	
Grupo II- Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,18) al 45% y NMP al 55%				
Ejemplo	12,32	10,90	11,56	
Referencia	12,64	5,77	54,35	
	12,23	10,48	14,30	36,01 ± 21,97
	11,90	4,97	58,24	
	12,14	7,09	41,58	
Grupo III- Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 40% y NMP al 60%				
Ejemplo	10,97	9,21	16,04	
Referencia	11,20	10,50	6,33	
	12,55	11,84	5,66	6,55 ± 5,71
	11,87	11,76	0,91	
	11,77	11,32	3,81	
Grupo IV- Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	11,01	9,82	10,79	
Referencia	11,89	10,50	11,73	
	11,72	10,78	8,05	8,21 ± 3,79
	12,25	12,01	2,02	
	10,95	10,02	8,48	
Grupo V- Risperidona al 10% en PLGH 65/35 (InV 0,20) al 50% y NMP al 50%				
Ejemplo	12,26	7,72	37,02	
Referencia	11,69	8,34	28,61	
	12,28	5,99	51,18	31,13 ± 13,47
	12,15	9,55	21,42	
	11,62	9,60	17,42	
Grupo VI- Risperidona al 10% en PLGH 75/25 (InV 0,24) al 50% y NMP al 50%				
	12,50	10,43	16,59	
	11,37	9,94	12,52	
	11,39	10,16	10,77	11,62 ± 3,16
	11,53	10,56	8,36	
	11,72	10,57	9,85	

Liberación de risperidona en 24 horas desde implantes de ATRIGEL®				
Formulación	Risperidona inyectada, en peso (mg)	Risperidona en peso, que queda en el implante (mg)	% en peso de Risperidona liberada	% medio en peso liberado
Grupo VII- Risperidona al 10% en PLG 50/50 (InV 0,18) al 40% y NMP al 60%				
Ejemplo	12,41	4,83	60,80	
Referencia	11,58	4,94	57,33	
	12,10	5,91	51,15	53,62 ± 5,19
	12,01	6,15	48,77	
	12,37	6,18	50,03	
Grupo VIII- Risperidona al 10% en PLG 50/50 (InV 0,35) al 40% y NMP al 60%				
Ejemplo	11,25	10,23	9,08	
Referencia	11,41	11,00	3,59	
	11,96	11,44	4,34	5,02 ± 3,05
	11,26	11,13	1,18	
	11,23	10,46	6,89	
Grupo IX- Risperidona al 10% en PLG 75/25 (InV 0,26) al 40% y NMP al 60%				
	11,50	9,97	13,26	
	11,46	9,75	14,88	
	11,24	10,08	10,24	11,17 ± 3,50
	11,40	10,06	11,72	
	12,45	11,74	5,72	

Los tres siguientes estudios *in vivo* (Ejemplos de referencia 1.2, 1.3, y 1.4) se diseñaron para evaluar las sales de risperidona en el sistema de administración ATRIGEL®. Al formar sales de risperidona con contraiones aniónicos se alteraron las propiedades físicoquímicas de la risperidona, tales como la estabilidad y la solubilidad en N-metil-2-pirrolidona y en agua. En última instancia ayudando a la risperidona a ser más compatible con el sistema de administración ATRIGEL® así como reduciendo el estallido.

5

La Tabla 2 muestra las sales de risperidona que se investigaron.

Tabla 2

Abreviatura de la sal de risperidona	Anión	Relación
RSPCI	Ácido clorhídrico	1:1
RSPCA	Ácido cítrico	1:1
RSP Acetato	Ácido acético	1:1
RSP Tartrato	Ácido tartárico	1:1
RSP Pamoato	Ácido pamoico	1:1
RSP Naftoato	Ácido naftoico	1:1
RSP DOS	Diocilsulfosuccinato	1:1

Se investigaron estas sales utilizando los mismos o similares vehículos ATRIGEL® identificados en el Ejemplo 1.1 (aproximadamente PLGH 50/50 (InV 0,36) al 40% en N-metil-2-pirrolidona). La liberación de 24 horas de estas sales varió de 17 a 78% de la risperidona total en la formulación ATRIGEL® (Véase las tablas 3-5). La sal pamoato y citrato demostró ser la más prometedora de todas las sales investigadas, sin embargo ninguna de las sales de risperidona cumplieron el requisito de aproximadamente un 10% de estallido.

10

Tabla 3

Liberación de risperidona en 24 horas desde implantes de ATRIGEL [®] , Ejemplos de referencia				
Formulación	Sal de RSP inyectada, en peso (mg)	RSP en peso, que queda en el implante (mg)	% en peso de RSP liberada	% medio en peso liberado
Grupo I-RSPCI al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 40% y NMP al 60%				
Ejemplo	9,58	3,98	58,45	
Referencia	9,13	2,93	67,87	
	11,19	3,74	66,62	67,91 ± 6,23
	11,73	2,93	75,02	
	11,72	3,33	71,59	
Grupo II- RSPCI al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	8,32	1,46	82,45	
Referencia	11,17	3,16	71,76	
	10,43	2,30	77,91	78,46 ± 4,11
	11,35	2,17	80,88	
	10,64	2,21	79,28	
Grupo III- RSPCI al 10% en PLGH 75/25 (InV 0,15) al 50% y NMP al 50%				
Ejemplo	13,51	4,69	65,33	
Referencia	11,01	3,06	72,17	
	11,03	3,08	72,05	69,38 ± 3,24
	12,15	2,54	70,90	
	12,46	4,18	66,47	
Grupo IV- RSPCI al 10% en PLGH 75/25 (InV 0,24) al 40% y NMP al 60%				
Ejemplo	12,30	2,71	78,00	
Referencia	9,71	1,97	79,69	
	11,12	2,43	78,15	74,98 ± 5,08
	10,87	3,43	68,41	
	10,95	3,22	70,64	
Grupo V- RSPCI al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,47) al 34% y NMP al 66%				
Ejemplo	6,29	0,89	85,90	
Referencia	8,86	0,97	89,07	
	10,41	1,45	86,07	85,88 ± 2,11
	10,90	1,83	83,24	
	11,46	1,71	85,12	
Grupo VI- RSPCA al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	9,46	6,00	36,61	
Referencia	9,76	4,99	48,87	
	11,19	8,65	22,65	30,03 ± 12,51
	11,77	9,03	23,27	
	11,45	9,30	18,75	

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 24 horas desde implantes de ATRIGEL [®] , Ejemplos de referencia				
Formulación	Sal de RSP inyectada, en peso (mg)	RSP en peso, que queda en el implante (mg)	% en peso de RSP liberada	% medio en peso liberado
Grupo VII- RSPCI al 20% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	9,08	1,25	86,20	
Referencia	10,08	1,80	82,13	
	11,78	0,91	92,32	87,72 ± 4,23
	14,55	1,99	86,35	
	12,22	1,03	91,58	
Grupo VIII- RSPCI al 20% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 30% y NMP al 70%				
Ejemplo	10,27	1,10	89,26	
Referencia	12,33	1,01	91,80	
	9,43	0,37	86,08	93,49 ± 3,01
	10,07	0,62	93,80	
	8,94	0,31	96,49	

Tabla 4

Liberación de risperidona en 24 horas desde implantes de ATRIGEL [®] , Ejemplos de referencia				
Formulación	Sal de risperidona inyectada, en peso (mg)	Risperidona en peso, que queda en el implante (mg)	% en peso de Risperidona liberada	% medio en peso liberado
Grupo I- RSP Acetato al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	8,81	5,14	41,73	
Referencia	12,16	6,88	43,44	
	8,73	4,21	51,78	40,69 ± 7,88
	11,79	7,68	34,92	
	12,34	8,45	31,57	
Grupo II- RSP Tartrato al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	10,38	3,74	63,96	
Referencia	7,97	3,41	57,17	
	8,96	3,65	59,28	59,87 ± 2,57
	9,12	3,61	60,37	
	9,90	4,06	58,56	
Grupo III- RSPCA al 10% encapsulado en manitol (moldeado y molido) en PLGH 50/50(viscosidad inherente0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	10,29	5,39	47,57	
Referencia	8,19	3,50	57,29	
	10,20	5,55	45,57	47,63 ± 6,97
	9,79	6,07	38,02	
	10,19	5,12	49,71	

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 24 horas desde implantes de ATRIGEL [®] , Ejemplos de referencia				
Formulación	Sal de risperidona inyectada, en peso (mg)	Risperidona en peso, que queda en el implante (mg)	% en peso de Risperidona liberada	% medio en peso liberado
Grupo IV- RSPCA al 10% encapsulado en manitol (lío filizado) en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	8,01	4,29	46,41	
Referencia	9,53	4,27	55,18	
	10,95	5,58	49,06	47,85 ± 4,54
	12,27	6,82	44,46	
	11,56	6,46	44,16	
Grupo V- RSPCA al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,18) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	12,11	2,18	81,97	
Referencia	10,78	2,59	75,95	
	9,27	4,22	54,45	72,66 ± 15,52
	9,36	0,79	91,56	
	11,38	4,63	59,36	
Grupo VI- RSPCA al 10% en PLGH 65/35 (InV 0,19) al 34% y NMP al 66%				
Ejemplo	10,71	3,23	69,81	
Referencia	10,31	2,79	72,91	
	12,13	1,71	85,89	77,99 ± 6,65
	10,92	2,32	78,72	
	10,53	1,83	82,60	
Grupo VII- RSPCA al 10% en PLGH 75/25 (InV 0,24) al 34% y NMP al 66%				
Ejemplo	12,43	3,36	72,97	
Referencia	8,96	2,56	71,41	
	12,31	2,40	80,53	72,86 ± 4,57
	11,23	3,27	70,86	
	11,23	3,53	68,53	
Grupo VIII- RSPCA al 10% en PLGH 85/15 (InV 0,25) al 34% y NMP al 66%				
Ejemplo	10,83	3,30	69,49	
Referencia	11,32	3,90	65,56	
	10,35	3,46	66,56	72,44 ± 11,10
	11,10	0,88	92,11	
	10,87	3,42	68,50	

Tabla 5:

Liberación de risperidona en 24 horas desde implantes de ATRIGEL [®] , Ejemplos de referencia				
Formulación	Sal de risperidona inyectada, en peso (mg)	Risperidona en peso, que queda en el implante (mg)	% en peso de Risperidona liberada	% medio en peso liberado
Grupo I- RSP al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	10,68	8,89	16,79	
Referencia	11,77	9,95	15,48	
	10,65	8,19	23,10	20,27 ± 4,01
	10,84	8,15	24,80	
	10,43	8,22	21,18	
Grupo II- RSP DOS al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	10,39	8,60	17,19	
Referencia	9,33	6,61	29,19	
	13,92	9,16	34,19	29,81 ± 7,39
	10,23	6,78	33,72	
	8,12	5,30	34,76	
Grupo III- RSP Naftoato al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	8,31	5,10	38,67	
Referencia	9,29	5,82	37,29	
	11,95	6,36	46,79	40,42 ± 4,21
	10,89	6,88	36,83	
	10,53	6,05	42,54	
Grupo IV- RSP Pamoato al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	10,64	8,94	16,02	
Referencia	11,05	8,28	25,04	
	8,07	6,32	21,72	17,17 ± 8,54
	12,17	11,80	3,05	
	11,16	8,92	20,01	
Grupo V- RSPCA/Colesterol (1:1) al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	8,87	3,38	61,87	
Referencia	10,12	3,86	61,88	
	8,93	3,54	60,39	61,28 ± 0,70
	6,94	2,67	61,57	
	8,24	3,24	60,69	

Liberación de risperidona en 24 horas desde implantes de ATRIGEL [®] , Ejemplos de referencia				
Formulación	Sal de risperidona inyectada, en peso (mg)	Risperidona en peso, que queda en el implante (mg)	% en peso de Risperidona liberada	% medio en peso liberado
Grupo VI- RSPCA al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 31,5% + PLGH 50/50 (InV 0,57) al 5,5% y NMP al 63%				
Ejemplo	8,66	6,76	21,99	
Referencia	11,08	8,26	25,41	
	10,95	7,63	30,28	28,61 ± 5,04
	13,29	9,27	30,27	
	12,09	7,85	35,10	
Grupo VII- RSPCA al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 31,5% + PLGH 50/50 (InV 0,49) al 5,5% y NMP al 63%				
Ejemplo	1,04	8,53	29,19	
Referencia	11,96	8,78	26,58	
	11,38	7,62	33,00	33,70 ± 9,86
	14,16	10,07	28,87	
	10,79	5,30	50,85	
Grupo VIII- RSPCA al 10% en PEG al 2%+ PLGH 50/50 (InV 0,36) al 36% y NMP al 63%				
Ejemplo	10,03	5,59	44,24	
Referencia	11,02	7,20	34,66	
	9,03	5,82	35,55	36,04 ± 8,42
	9,81	5,62	42,74	
	13,14	10,12	23,02	

El Ejemplo de referencia 1.5 investigó la adición de excipientes a la formulación de ATRIGEL[®]. Se añadieron excipientes tales como citrato de trietilo, heptanoato de etilo, y polivinilpirrolidona al sistema de administración ATRIGEL[®] para ayudar al control del estallido de risperidona desde el sistema ATRIGEL[®]. Los resultados de este estudio indican que la adición de estos excipientes no ayudó a controlar el estallido de risperidona hasta menos del 10% (Véase la Tabla 6).

5

Tabla 6

Liberación de risperidona en 24 horas desde implantes de ATRIGEL [®]				
Formulación	Sal de risperidona inyectada, en peso (mg)	Risperidona en peso, que queda en el implante (mg)	% en peso de Risperidona liberada	% medio en peso liberado
Grupo I: Risperidona al 20% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	24,37	20,07	17,64	
Referencia	26,09	23,10	11,46	
	19,79	17,46	11,78	13,89 ± 3,79
	19,59	17,58	10,25	
	22,15	18,09	18,33	

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 24 horas desde implantes de ATRIGEL®				
Formulación	Sal de risperidona inyectada, en peso (mg)	Risperidona en peso, que queda en el implante (mg)	% en peso de Risperidona liberada	% medio en peso liberado
Grupo II: Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 44% y NMP al 56%				
Ejemplo	15,94	7,41	53,48	
Referencia	7,87	4,51	42,71	
	11,00	7,57	31,15	37,00 ± 22,52
	9,96	4,31	56,73	
	9,64	9,55	0,94	
Grupo III: Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	15,26	12,01	21,30	
Referencia	10,07	7,79	22,65	
	10,18	6,55	35,64	18,65 ± 12,57
	11,20	9,93	11,33	
	11,76	11,49	2,31	
Grupo IV: Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63% [Preparada 1 h antes de la administración]				
Ejemplo	11,26	9,76	13,30	
Referencia	10,60	9,19	13,34	
	10,11	8,64	14,51	18,05 ± 7,43
	9,37	7,66	18,26	
	11,65	8,06	30,84	
Grupo V: Risperidona al 10% y citrato de trietilo al 5% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	10,57	6,39	39,57	
Referencia	9,79	4,01	59,07	
	9,93	7,12	28,27	33,30 ± 17,20
	10,33	7,60	26,47	
	10,28	8,93	13,11	
Grupo VI: Risperidona al 10% y heptanoato de etilo al 5% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	9,13	6,73	26,25	
Referencia	8,28	5,80	29,95	
	10,08	7,62	24,37	28,24 ± 8,70
	9,72	5,64	41,98	
	10,62	8,64	18,66	

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 24 horas desde implantes de ATRIGEL®				
Formulación	Sal de risperidona inyectada, en peso (mg)	Risperidona en peso, que queda en el implante (mg)	% en peso de Risperidona liberada	% medio en peso liberado
Grupo VII: Risperidona al 10% y polivinilpirrolidona (PVP) C15 al 5% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	9,95	6,96	30,06	
Referencia	8,46	5,32	37,06	
	11,49	8,11	29,47	27,99 ± 6,55
	9,92	7,65	22,91	
	9,76	7,77	20,44	
Grupo VIII: Risperidona al 10% y PVP C30 al 3% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	9,66	7,81	19,23	
Referencia	11,73	9,09	22,53	
	10,96	8,32	24,04	26,78 ± 15,09
	9,76	8,30	15,05	
	10,91	5,12	53,06	
Grupo IX: RSPCA al 10% y citrato de trietilo al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	9,45	3,98	57,90	
Referencia	9,75	4,79	50,82	
	13,70	4,62	66,30	54,88 ± 7,71
	10,24	4,76	53,47	
	11,27	6,09	45,94	
Grupo X: Risperidona al 10% y heptanoato de etilo al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	8,83	5,83	33,94	
Referencia	10,14	5,55	45,23	
	11,68	7,59	35,06	38,18 ± 4,56
	10,46	6,62	36,69	
	11,11	6,67	40,00	
Grupo XI: RSP pamoato (1:1) al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	9,28	4,85	47,80	
Referencia	9,72	5,49	43,51	
	10,08	5,85	42,02	39,64 ± 12,96
	11,43	5,95	47,93	
	10,63	8,83	16,93	

Liberación de risperidona en 24 horas desde implantes de ATRIGEL®				
Formulación	Sal de risperidona inyectada, en peso (mg)	Risperidona en peso, que queda en el implante (mg)	% en peso de Risperidona liberada	% medio en peso liberado
Grupo XII: RSP pamoato (2:1) al 10% y heptanoato de etilo al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 37% y NMP al 63%				
Ejemplo	9,68	4,92	49,20	
Referencia	10,06	4,40	56,31	
	11,50	5,55	51,73	54,51 ± 10,78
	11,75	3,30	71,90	
	10,46	5,92	43,41	

Los ejemplos 1.6 y 1.7 investigaron la risperidona base libre sin la formación de sales ni la adición de excipientes administrada subcutáneamente. Se seleccionaron los artículos de ensayo para evaluar de nuevo el efecto de la concentración del polímero, de la viscosidad inherente, y de la relación lactida a glicolida. Los resultados de este estudio fueron bien concordantes con los resultados del estudio del Ejemplo 1.1. Se encontró que las formulaciones de ATRIGEL® que consisten en (1) PLGH 50/50 (InV 0,36) al 40% y N-metil-2-pirrolidona al 60%, (2) poli(lactida-co-glicolida) 50/50 (InV 0,19) al 40% y N-metil-2-pirrolidona al 60%, (3) poli(lactida-co-glicolida) 50/50 (InV 0,33) al 40% y N-metil-2-pirrolidona al 60%, o (4) PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40% y N-metil-2-pirrolidona al 60% controlan el estallido de risperidona a aproximadamente 10%. La liberación de risperidona de las formulaciones de ATRIGEL® de los ejemplos 1.6 y 1.7 se ilustra en las figuras 1 y 2. Los datos de liberación de risperidona detallados y las concentraciones plasmáticas activas se listan en las Tablas 7-8 para el Ejemplo 1.6, y en las Tablas 9-10 para el Ejemplo 1.7.

Tabla 7

Liberación de risperidona en 24 horas desde implantes de ATRIGEL®				
Formulación	Sal de risperidona inyectada, en peso (mg)	Risperidona en peso, que queda en el implante (mg)	% en peso de Risperidona liberada	% medio en peso liberado
Grupo I: Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 40% y NMP al 60% (mezcla A/B)				
Ejemplo	13,72	13,89	-1,26	
Referencia	10,08	9,71	3,72	
	9,23	8,62	6,62	4,89 ± 4,69
	11,18	9,89	11,56	
	14,11	13,58	3,80	
Grupo II: Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 40% y NMP al 60% (mezcla por balanceo)				
Ejemplo	18,30	17,05	6,80	
Referencia	15,34	14,20	7,47	
	12,79	11,90	7,01	7,13 ± 0,38
	12,45	11,61	6,79	
	14,39	13,30	7,59	
Grupo III: Risperidona al 10% en PLG 50/50 (InV 0,19) al 40% y NMP al 60% (mezcla A/B)				
Ejemplo	10,26	9,65	5,98	
Referencia	9,60	8,84	7,96	
	11,36	5,10	55,08	9,05 ± 2,91
	10,42	9,44	9,39	

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 24 horas desde implantes de ATRIGEL®				
Formulación	Sal de risperidona inyectada, en peso (mg)	Risperidona en peso, que queda en el implante (mg)	% en peso de Risperidona liberada	% medio en peso liberado
	10,72	9,34	12,88	
Grupo IV: Risperidona al 10% en PLG 50/50 (InV 0,19) al 40% y NMP al 60% (mezcla por balanceo)				
Ejemplo	12,97	11,71	9,70	
Referencia	15,84	14,74	6,94	
	12,58	11,08	11,93	9,79 ± 1,94
	15,50	13,76	11,20	
	13,07	11,87	9,19	
Grupo V: Risperidona al 10% en PLG 50/50 (InV 0,33) al 40% y NMP al 60% (mezcla A/B)				
Ejemplo	12,20	11,30	7,38	
Referencia	6,49	5,79	10,79	
	8,55	7,31	14,49	9,11 ± 3,53
	11,20	10,41	7,07	
	11,09	10,44	5,82	
Grupo VI: Risperidona al 10% en PLG 75/25 (InV 0,19) al 40% y NMP al 60% (mezcla A/B)				
	10,06	8,31	17,42	
	9,90	8,85	10,59	
	11,09	9,85	11,18	13,33 ± 2,92
	13,01	11,02	15,28	
	11,42	10,03	12,16	
Grupo VII: Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,18) al 50% y NMP al 50% (mezcla A/B)				
Ejemplo	15,93	14,04	11,84	
Referencia	10,97	9,88	9,92	
	9,44	7,76	17,76	12,45 ± 3,20
	12,52	10,92	12,74	
	12,56	11,30	9,99	
Grupo VIII: Risperidona al 10% en PLGH 65/35 (InV 0,20) al 50% y NMP al 50% (mezcla A/B)				
Ejemplo	16,99	11,11	34,60	
Referencia	8,60	6,09	29,15	
	10,35	7,19	30,48	30,28 ± 2,65
	11,75	8,52	27,51	
	12,00	8,44	29,67	
Grupo IX: Risperidona al 10% en PLGH 75/25 (InV 0,15) al 50% y NMP al 50% (mezcla A/B)				
	14,18	9,43	33,51	
	12,62	8,77	30,52	
	11,79	8,51	27,86	30,13 ± 2,72
	9,10	6,21	31,80	
	11,42	8,34	26,97	

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 24 horas desde implantes de ATRIGEL®				
Formulación	Sal de risperidona inyectada, en peso (mg)	Risperidona en peso, que queda en el implante (mg)	% en peso de Risperidona liberada	% medio en peso liberado
Grupo X: Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,30) al 30%, PLGH (InV 0,27) 85/15 al 15% y NMP al 50% (mezcla A/B)				
Ejemplo	13,37	12,03	10,06	
Referencia	11,08	10,19	8,05	
	9,80	8,74	10,74	11,19 ± 2,49
	9,74	8,32	14,64	
	10,47	9,17	12,45	

Tabla 8

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa en 24 horas			
Formulación	Concentración plasmática total (ng/ml)	Concentración plasmática media (ng/ml)	Desviación estándar
Grupo I: Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 40% y NMP al 60% (mezcla A/B)			
Ejemplo	65,1		
Referencia	48,4		
	48,5	59,0	12,6
	55,2		
	77,9		
Grupo II: Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 40% y NMP al 60% (mezcla por balanceo)			
Ejemplo	39,0		
Referencia	63,2		
	43,2	48,8	9,2
	49,2		
	49,4		
Grupo III: Risperidona al 10% en PLG 50/50 (InV 0,19) al 40% y NMP al 60% (mezcla A/B)			
Ejemplo	83,6		
Referencia	70,1		
	97,5	82,4	13,3
	93,0		
	68,0		
Grupo IV: Risperidona al 10% en PLG 50/50 (InV 0,19) al 40% y NMP al 60% (mezcla por balanceo)			
Ejemplo	70,7		
Referencia	74,6		
	64,5	68,0	5,1
	68,2		
	61,7		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa en 24 horas			
Formulación	Concentración plasmática total (ng/ml)	Concentración plasmática media (ng/ml)	Desviación estándar
Grupo V: Risperidona al 10% en PLG 50/50 (InV 0,33) al 40% y NMP al 60% (mezcla A/B)			
Ejemplo	64,2		
Referencia	49,1		
	42,8	55,9	12,0
	72,1		
	51,4		
Grupo VI: Risperidona al 10% en PLG 75/25 (InV 0,19) al 40% y NMP al 60% (mezcla A/B)			
	102,0		
	68,3		
	119,3	89,7	20,6
	79,0		
	79,7		
Grupo VII: Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,18) al 50% y NMP al 50% (mezcla A/B)			
Ejemplo	126,7		
Referencia	91,3		
	157,5	122,2	29,9
	143,4		
	92,3		
Grupo VIII: Risperidona al 10% en PLGH 65/35 (InV 0,20) al 50% y NMP al 50% (mezcla A/B)			
Ejemplo	521,3		
Referencia	139,3		
	163,3	246,3	173,0
	309,2		
	98,6		
Grupo IX: Risperidona al 10% en PLGH 75/25 (InV 0,15) al 50% y NMP al 50% (mezcla A/B)			
	161,4		
	117,7		
	162,6	148,6	25,9
	176,9		
	124,6		
Grupo X: Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,30) al 30%, PLGH 85/15 (InV 0,27) al 15% y NMP al 50% (mezcla A/B)			
Ejemplo	69,9		
Referencia	41,6		
	40,7	58,7	20,1
	53,7		
	87,7		

ES 2 562 878 T3

Tabla 9

Liberación de risperidona en 24 horas desde implantes de ATRIGEL®				
Formulación	Sal de risperidona inyectada, en peso (mg)	Risperidona en peso, que queda en el implante (mg)	% en peso de Risperidona liberada	% medio en peso liberado
Grupo I: Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 40% y NMP al 60%				
Ejemplo	7,51	6,20	17,44	
Referencia	10,19	9,26	9,15	
	11,80	11,22	4,90	8,96 ± 5,03
	10,70	10,10	5,64	
	13,74	12,69	7,69	
Grupo II: Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,45) al 40% y NMP al 56%				
Ejemplo	15,60	8,59	44,97	
Referencia	9,27	4,90	47,15	
	10,13	6,39	36,92	28,64 ± 20,30
	13,30	11,76	11,62	
	11,17	10,88	2,53	
Grupo III: Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,45) al 35% y NMP al 65%				
Ejemplo	10,92	9,60	12,09	
Referencia	13,26	12,41	6,38	
	10,40	8,16	21,49	12,93 ± 4,87
	13,02	10,85	16,68	
	17,47	14,57	16,58	
Grupo IV: Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 45% y NMP al 55%				
Ejemplo	8,10	7,25	10,43	
Referencia	13,40	12,30	8,20	
	11,11	9,16	17,58	12,79 ± 4,56
	11,74	9,64	17,83	
	11,95	10,77	9,92	
Grupo V: Risperidona al 10% en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40% y NMP al 60%				
Ejemplo	10,06	9,35	7,10	
Referencia	12,53	11,70	6,60	
	11,59	10,81	6,72	8,48 ± 2,47
	13,17	11,55	12,28	
	16,71	15,09	9,71	
Grupo VI: Risperidona al 10% en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 45% y NMP al 55%				
Ejemplo	13,07	10,27	21,42	
Referencia	12,47	7,66	38,59	
	12,62	7,60	39,74	15,25 ± 25,93
	15,14	16,19	-6,88	
	13,14	15,33	-16,63	

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 24 horas desde implantes de ATRIGEL®				
Formulación	Sal de risperidona inyectada, en peso (mg)	Risperidona en peso, que queda en el implante (mg)	% en peso de Risperidona liberada	% medio en peso liberado
Grupo VII: Risperidona al 10% en PLGH 75/25 (InV 0,45) al 40% y NMP al 60%				
	8,71	6,16	29,31	
	13,01	9,18	29,41	
	9,02	6,75	25,20	21,95 ± 9,25
	10,47	8,55	18,32	
	10,81	10,00	7,50	
Grupo VIII: Risperidona al 10% en PLGH 75/25 (InV 0,45) al 45% y NMP al 55%				
	9,10	5,76	36,66	
	11,49	9,93	13,57	
	11,56	8,91	22,96	15,60 ± 14,75
	12,69	11,99	5,52	
	13,48	13,58	-0,74	

Tabla 10

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa en 24 horas			
Formulación	Concentración plasmática total (ng/ml)	Concentración plasmática media (ng/ml)	Desviación estándar
Grupo I: Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 40% y NMP al 60%			
Ejemplo	90,9		
Referencia	66,3		
	65,7	78,9	12,2
	82,9		
	88,9		
Grupo II: Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,45) al 40% y NMP al 56%			
Ejemplo	89,3		
Referencia	74,8		
	82,1	85,1	7,7
	84,2		
	95,2		
Grupo III: Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,45) al 35% y NMP al 65%			
Ejemplo	82,3		
Referencia	80,6		
	106,3	82,7	14,0
	70,3		
	74,2		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa en 24 horas			
Formulación	Concentración plasmática total (ng/ml)	Concentración plasmática media (ng/ml)	Desviación estándar
Grupo IV: Risperidona al 10% en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 45% y NMP al 55%			
Ejemplo	69,1		
Referencia	55,9		
	52,5	57,3	6,8
	52,5		
	56,2		
Grupo V: Risperidona al 10% en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40% y NMP al 60%			
Ejemplo	110,4		
Referencia	113,8		
	59,8	91,9	23,3
	99,7		
	75,8		
Grupo VI: Risperidona al 10% en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 45% y NMP al 55%			
Ejemplo	62,5		
Referencia	79,8		
	70,4	71,6	7,5
	66,9		
	78,7		
Grupo VII: Risperidona al 10% en PLGH 75/25 (InV 0,45) al 40% y NMP al 60%			
	85,2		
	95,1		
	74,2	88,0	10,6
	No disponible		
	97,3		
Grupo VIII: Risperidona al 10% en PLGH 75/25 (InV 0,45) al 45% y NMP al 55%			
	95,6		
	80,6		
	113,9	96,2	15,1
	108,7		
	82,2		

El estudio final *in vivo* de 24 horas (ejemplos 1.8) investigó el efecto de la carga de risperidona sobre la liberación de risperidona. Se evaluó la risperidona a aproximadamente 15% y aproximadamente 20% de porcentaje en peso. Se encontró que el % en peso de risperidona en la formulación tenía un efecto significativo sobre la liberación de 24 horas (Véase la Tabla 11). A partir de los ocho estudios *in vivo* de 24 horas realizados, se identificaron varias formulaciones de risperidona/ATRIGEL® para posterior evaluación durante un período de 28 días en la rata.

Tabla 11

Liberación de risperidona en 24 horas desde implantes de ATRIGEL®				
Formulación	Sal de risperidona inyectada, en peso (mg)	Risperidona en peso, que queda en el implante (mg)	% en peso de Risperidona liberada	% medio en peso liberado
Grupo I: Risperidona al 15% en PLGH 65/35 0,37 al 38%, PLG 70/30/PEG5000 0,79 al 2% y NMP al 60%				
Ejemplo	15,24	13,64	10,45	
Referencia	14,22	13,74	3,40	
	16,91	15,02	11,21	6,37 ± 4,86
	17,86	16,59	7,14	
	17,91	17,97	-0,32	
Grupo II: Risperidona al 20% en PLGH 65/35 0,37 al 38%, PLG 70/30/PEG5000 0,79 al 2% y NMP al 60%				
Ejemplo	13,96	12,31	11,80	
Referencia	32,75	28,86	11,87	
	20,83	19,47	6,54	7,33 ± 6,03
	22,19	22,40	-0,91	
	27,64	28,86	-4,42	

Resultados y discusión de los estudios de 28 días en ratas

Se llevaron a cabo seis estudios de 28 días y uno de 14 días en ratas para evaluar la liberación de risperidona desde los sistemas de administración ATRIGEL®. Todas las formulaciones se inyectaron en las ratas subcutáneamente. La composición de cada artículo de ensayo se resume en la Tabla 12. La revisión de estos estudios indica un número de hallazgos: La risperidona fue estable en los implantes de ATRIGEL® durante 28 días. Los niveles plasmáticos de risperidona fueron detectables hasta 28 días en la rata. Se identificaron dos ejemplos de formulaciones que consisten en risperidona al 15% (p/p) suspendida en dos composiciones de ATRIGEL®. Las dos composiciones de ATRIGEL® son: (1) PLGH 65/35 (InV = 0,37 dL/g) al 45% y N-metil-2-pirrolidona al 55%; (2) PLGH 85/15 (InV 0,27 dL/g) al 25%, PLGH 50/50 (InV 0,36 dL/g) al 20% y N-metil-2-pirrolidona al 55%. Estas dos formulaciones proporcionaron un estallido inicial de aproximadamente 10% y una liberación de risperidona de orden casi cero durante 28 días basada en los datos de recuperación del implante. Los perfiles farmacocinéticos de todos los artículos de ensayo mostraron niveles plasmáticos máximos de risperidona activa a las 24 horas post administración, y disminuyeron lentamente hasta el día 28. Los niveles de risperidona activa en plasma de los dos ejemplos de formulaciones permanecieron por encima de 15 ng/ml el día 28. El área bajo la curva del Día 0 al Día 28 (AUC_{día 0-28}) fue proporcional a la dosis de risperidona.

Tabla 12

Resumen de los estudios de risperidona de 28 días en ratas		
Estudio nº	Duración del estudio	Artículo de ensayo
Ejemplo 1.9	28 días	<ol style="list-style-type: none"> Risperidona al 10% suspendida en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 40% y NMP al 60% (Ej. Ref.) Risperidona al 10% suspendida en PLGH 50/50 (InV 0,45) al 35% y NMP al 65% (Ej. Ref.) Risperidona al 10% suspendida en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40% y NMP al 60% (Ej. Ref.) Risperidona al 10% suspendida en PLGH 50/50 (InV 0,36) al 38%, PLG 70/30/PEG5000 (InV 0,79) al 2% y NMP al 60% (Ej. Ref.) Risperidona al 10% suspendida en PLGH 50/50 (InV 0,45) al 33%, PLG 70/30/PEG5000 (InV 0,79) al 2% y NMP al 65% (Ej. Ref.) Risperidona al 10% suspendida en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 38%, PLG 70/30/PEG5000 (InV 0,79) al 2% y NMP al 60% (Ej. Ref.)

Resumen de los estudios de risperidona de 28 días en ratas		
Estudio nº	Duración del estudio	Artículo de ensayo
Ejemplo 1.10	28 días	<ol style="list-style-type: none"> 1. Risperidona al 10% suspendida en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 38%, PEG300 al 2% y NMP al 60% (Ej. Ref.) 2. Risperidona al 10% suspendida en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 35%, PEG300 al 5% y NMP al 60% (Ej. Ref.) 3. Risperidona al 10% suspendida en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 35%, PLG 70/30/PEG5000 (InV 0,79) al 5% y NMP al 60% (Ej. Ref.) 4. Risperidona al 10% suspendida en PLGH 75/25 (InV 0,45) al 40% y NMP al 60% 5. Risperidona al 10% suspendida en PLGH 75/25 (InV 0,45) al 38%, PLG 70/30/PEG5000 (InV 0,79) al 2% y NMP al 60% (Ej. Ref.) 6. Risperidona al 10% suspendida en PLGH 85/15 (InV 0,27) al 40% y NMP al 60%
Ejemplo 1.11	28 días	<ol style="list-style-type: none"> 1. Risperidona al 10% suspendida en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40% y NMP al 60% (Ej. Ref.) 2. Risperidona al 20% suspendida en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40% y NMP al 60% (Ej. Ref.) 3. Risperidona al 25% suspendida en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40% y NMP al 60% (Ej. Ref.) 4. Risperidona al 20% suspendida en PLG 50/50 (InV 0,33) al 40% y NMP al 60% (Ej. Ref.) 5. Risperidona al 25% suspendida en PLG 50/50 (InV 0,33) al 40% y NMP al 60% (Ej. Ref.)
Ejemplo 1.12	14 días	<ol style="list-style-type: none"> 1. Risperidona al 15% suspendida en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 38% y NMP al 62% (Ej. Ref.) 2. Risperidona al 15% suspendida en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40% y NMP al 60% (Ej. Ref.) 3. Risperidona al 15% suspendida en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 42,5% y NMP al 57,5% (Ej. Ref.) 4. Risperidona al 15% suspendida en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 45% y NMP al 55% (Ej. Ref.) 5. Risperidona al 15% suspendida en PLGH 75/25 (InV 0,24) al 45% y NMP al 55% 6. Risperidona al 15% suspendida en PLGH 85/15 (InV 0,29) al 20%, PLGH 50/50 (InV 0,36) al 20% y NMP al 60% (Ej. Ref.) 7. Risperidona al 15% suspendida en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40%, PEG8000-PLG al 5% y NMP al 55% (Ej. Ref.) 8. Risperidona al 15% suspendida en PLGH 85/15 (InV 0,27) al 22,2%, PLGH 65/35 (InV 0,37) al 17,8% y NMP al 60% (Ej. Ref.)
Ejemplo 1.13	28 días	<ol style="list-style-type: none"> 1. Risperidona al 15% suspendida en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40% y NMP al 60% (Ej. Ref.) 2. Risperidona al 20% suspendida en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40% y NMP al 60% (Ej. Ref.) 3. Risperidona al 15% suspendida en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 45% y NMP al 55% (Ej. Ref.) 4. Risperidona al 20% suspendida en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 45% y NMP al 55% (Ej. Ref.) 5. Risperidona al 20% suspendida en PLGH 85/15 (InV 0,27) al 20%, PLGH 50/50 (InV 0,36) al 20% y NMP al 60% (Ej. Ref.)

Ejemplo 1.9

5 Se determinaron en este estudio las características cinéticas y farmacocinéticas de liberación en 28 días de seis formulaciones de ATRIGEL®/risperidona que contenían risperidona al 10%. Se compararon seis vehículos de administración ATRIGEL® preparados con diferentes polímeros. Los resultados de recuperación del implante se resumen en la Tabla 13 y los perfiles de liberación se representan en la FIG. 3. Las medias de las concentraciones plasmáticas de risperidona activa se proporcionan en la Tabla 14 y se ilustran en la FIG. 4.

Tabla 13

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
Grupo I: Risperidona al 10% en	Día 1	19,0	12,1	4,0
PLGH 50/50 (InV 0,36) al 40%/		10,7		
NMP al 60%		9,4		
Ejemplo		12,0		
Referencia		9,5		
	Día 7	56,1	59,1	7,6
		61,8		
		62,6		
		47,6		
		67,3		
	Día 14	89,1	90,0	3,2
		91,4		
		91,4		
		93,2		
		84,8		
	Día 21	98,8	99,4	0,6
		100,1		
		99,0		
		99,1		
		100,1		
	Día 28	100,0	100,0	0,0
		100,0		
		100,0		
		100,0		
		100,0		
Grupo II: Risperidona al 10% en	Día 1	18,4	12,3	3,6
PLGH 50/50 (InV 0,45) al 35% /		11,4		
NMP al 65%		8,9		
Ejemplo		11,7		
Referencia		10,9		
	Día 7	45,0	47,7	4,1
		52,4		

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% liberado medio	Desviación estándar
		49,0		
		50,1		
		42,1		
	Día 14	85,1	86,8	1,1
		86,2		
		87,5		
		87,8		
		87,3		
	Día 21	97,3	95,2	2,5
		96,5		
		97,1		
		91,5		
		93,8		
	Día 28	100,0	100,0	0,0
		100,0		
		100,0		
		100,0		
		100,0		
Grupo III: Risperidona al 10% en	Día 1	22,3	11,8	7,1
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40% /		12,3		
NMP al 60%		8,1		
Ejemplo		13,2		
Referencia		3,0		
	Día 7	57,1	42,2	8,6
		41,4		
		35,8		
		38,1		
		38,7		
	Día 14	69,1	73,0	3,2
		76,5		
		72,0		
		76,0		
		71,7		
	Día 21	89,0	88,1	3,6
		86,5		
		87,3		
		93,7		
		84,1		

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
	Día 28	93,6	96,0	3,6
		100,0		
		91,1		
		97,3		
		98,0		
Grupo IV: Risperidona al 10% en	Día 1	16,4	8,3	4,9
PLGH 50/50 (InV 0,36) al 38% +		6,1		
PLG 70/30/PEG5000 (InV 0,79)		7,3		
al 20%/ NMP al 60%		8,3		
Ejemplo		3,3		
Referencia	Día 7	58,0	57,8	3,9
		64,1		
		54,2		
		57,7		
		54,8		
	Día 14	93,2	89,0	2,6
		89,0		
		87,5		
		86,2		
		89,1		
	Día 21	98,5	97,2	1,9
		93,9		
		98,2		
		97,2		
		98,3		
	Día 28	100,0	100,0	0,0
		100,0		
		100,0		
		100,0		
		100,0		
Grupo V: Risperidona al 10% en	Día 1	10,7	5,2	4,2
PLGH 50/50 (InV 0,45) al 33%+		7,3		
PLG 70/30/PEG5000 (InV 0,79)		4,4		
al 2%/		4,4		
NMP al 65%		4,4		
Ejemplo		-0,8		
Referencia	Día 7	48,8	49,7	4,5
		43,9		

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% liberado medio	Desviación estándar
		54,4		
		47,3		
		54,2		
	Día 14	85,0	85,2	3,3
		89,5		
		84,9		
		86,0		
		80,4		
	Día 21	92,9	96,5	2,2
		96,0		
		98,1		
		96,9		
		98,6		
	Día 28	100,0	100,0	0,0
		100,0		
		100,0		
		100,0		
		100,0		
Grupo VI: Risperidona al 10% en	Día 1	-26,8	7,7	18,0
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 38%+		-29,0		
PLG 70/30/PEG5000 (InV 0,79) al 2%/ NMP al 60%		6,9		
Ejemplo		8,4		
Referencia		-4,5		
	Día 7	43,8	37,5	12,5
		56,1		
		32,4		
		24,6		
		30,7		
	Día 14	63,5	70,7	8,8
		84,9		
		64,8		
		66,7		
		73,8		
	Día 21	87,8	84,8	2,6
		84,1		
		83,3		
		81,6		

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% liberado medio	Desviación estándar
		87,1		
	Día 28	95,1	96,0	2,7
		92,7		
		100,0		
		95,2		
		96,9		

Tabla 14

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
Grupo I: Risperidona al 10% en	Día 1	40,0	35,5	4,7
PLGH 50/50 (InV 0,36) al 40% /NMP		41,2		
Ejemplo		31,7		
Referencia		33,0		
		31,7		
	Día 7	75,0	73,9	6,6
		81,2		
		71,4		
		78,2		
		64,0		
	Día 14	15,1	12,7	4,6
		9,6		
		19,2		
		7,4		
		12,3		
	Día 21	3,5	4,4	2,3
		N/A		
		6,3		
		6,2		
		1,5		
	Día 28	3,9	4,0	2,1
		2,0		
		6,2		
		NDL*		
		NDL*		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
Grupo II: Risperidona al 10% en	Día 1	56,9	46,1	11,0
PLGH 50/50 (InV 0,45) al 35% /NMP		54,3		
Ejemplo		30,6		
Referencia		39,1		
		49,6		
	Día 7	47,0	49,8	15,0
		67,3		
		28,7		
		60,7		
		45,4		
	Día 14	22,2	22,2	5,5
		27,8		
		22,4		
		25,5		
		13,3		
	Día 21	12,3	8,4	3,2
		7,2		
		4,7		
		6,8		
		11,0		
	Día 28	5,7	6,2	3,5
		10,0		
		3,0		
		NDL*		
		NDL*		
Grupo III: 10%	Día 1	46,0	49,3	13,1
PLGH 65/35 al 40%		60,8		
Ejemplo		33,8		
Referencia		64,7		
		41,4		
	Día 7	31,7	43,1	14,9
		36,5		
		32,3		
		47,7		
		67,2		
	Día 14	30,5	30,1	12,6

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		18,9		
		25,7		
		23,9		
		51,4		
	Día 21	7,4	9,9	3,1
		14,5		
		7,3		
		8,7		
		11,5		
	Día 28	17,2	10,4	5,2
		3,6		
		12,9		
		10,7		
		7,6		
Grupo IV: 10%	Día 1	29,9	34,5	5,5
PLGH 50/50 (InV		33,2		
PLG/PEG5000 (InV		44,0		
Ejemplo		31,7		
Referencia		34,0		
	Día 7	64,6	92,7	43,4
		41,8		
		155,6		
		94,9		
		106,4		
	Día 14	12,2	17,7	5,3
		18,9		
		12,7		
		24,8		
		19,9		
	Día 21	1,5	5,6	4,7
		5,2		
		13,3		
		6,1		
		2,2		
	Día 28	3,7	3,7	0
		NDL*		
		NDL*		
		NDL*		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		NDL*		
Grupo V: 10%	Día 1	35,0	40,2	16,8
PLGH 50/50 (InV		69,2		
PLG/PEG5000 (InV		38,8		
Ejemplo		29,1		
Referencia		28,7		
	Día 7	55,7	67,7	16,4
		47,5		
		86,3		
		68,2		
		80,9		
	Día 14	21,8	24,4	6,5
		22,9		
		26,4		
		16,8		
		34,3		
	Día 21	8,0	7,4	4,2
		6,1		
		8,7		
		12,7		
		1,3		
	Día 28	3,2	3,4	1,5
		NDL*		
		NDL*		
		2,0		
		5,0		
Grupo VI: 10%	Día 1	49,7	36,0	5,6
PLGH 65/35 (InV		40,1		
PLG 70/30 /PEG5000 (InV		35,8		
NMP		36,2		
Ejemplo		39,3		
Referencia	Día 7	28,9	35,9	12,1
		32,3		
		34,9		
		26,7		
		56,9		
	Día 14	25,0	25,8	7,7

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		16,1		
		20,8		
		33,0		
		34,0		
	Día 21	9,9	16,1	5,4
		22,0		
		16,5		
		11,2		
		20,6		
	Día 28	6,4	10,2	4,8
		8,3		
		8,4		
		18,6		
		9,1		
*NDL: Niveles no detectables de risperidona o 9-hidroxirisperidona,				

Las evaluaciones macroscópicas del tejido mostraron una irritación mínima de la piel en todos los grupos durante 28 días. Se encontró que los implantes eran firmes y no se fragmentaban cuando se recuperaron de las ratas en los puntos de tiempo de 1, 4, 7, 14, 21, y 28 días post administración.

5 Este estudio de recuperación del implante demostró que todas las formulaciones liberaban risperidona de 5,2% a 12,3% 24 horas post inyección, y liberaban risperidona hasta el día 14 (70-90%). Los resultados de risperidona en plasma de los días 21 y 28 fueron significativamente menores. Los niveles plasmáticos de risperidona activa disminuyeron hasta menos de 10 ng/mL el día 28 lo que puede ser inaceptable.

10 En conclusión, las formulaciones de risperidona/ATRIGEL® preparadas con polímeros PLGH 50/50 (InV 0,36) liberaron risperidona más rápidamente que las de PLGH 65/35 (InV 0,37). Las formulaciones preparadas con PLGH 65/35 (InV 0,37)/ N-metil-2-pirrolidona mostraron la liberación de risperidona más prometedora durante 28 días. La adición de PLG 70/30/PEG5000 (InV 0,79) al 2% en ATRIGEL® redujo el estallido inicial.

Ejemplo 1.10

15 Este estudio de la cinética y farmacocinética de liberación de 28 días se diseñó para investigar además el papel de los polímeros en el control de la liberación de risperidona. Se examinaron en este estudio seis formulaciones de ATRIGEL®/Risperidona que contenían risperidona al 10%. Las tres primeras formulaciones se centraron sobre PLGH 65/35 (InV 0,37) basado en los resultados del Ejemplo 1.9. Los resultados de recuperación del implante se resumen en la Tabla 15 y los perfiles de liberación se representan en la FIG. 5. Las concentraciones plasmáticas medias de risperidona activa se proporcionan en la Tabla 16 y se ilustran en la FIG. 6.

Tabla 15

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
Grupo I: Risperidona al 10% en	Día 1	36,0	23,1	10,7
PLGH 65/35		17,6		
(InV 0,37) al 38%+ PEG300 al 2% /NMP		19,1		
Ejemplo		32,3		

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
Referencia		10,3		
	Día 7	40,2	40,4	5,1
		41,2		
		46,1		
		32,3		
		42,1		
	Día 14	68,4	73,9	5,0
		76,4		
		68,5		
		77,0		
		78,9		
	Día 21	89,7	90,1	3,5
		92,0		
		95,0		
		87,1		
		86,6		
	Día 28	97,8	95,8	4,1
		88,9		
		95,8		
		96,9		
		99,3		
Grupo II: risperidona al 10% en	Día 1	21,5	18,8	9,9
PLGH 65/35		35,1		
(InV 0,37) al 35% + PEG300 al 5%/NMP		13,5		
Ejemplo		10,8		
Referencia		13,4		
	Día 7	45,4	42,4	11,5
		54,4		
		38,1		
		49,2		
		24,7		
	Día 14	68,7	77,7	5,2
		79,6		
		80,7		
		81,2		
		78,4		

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
	Día 21	81,9	91,8	6,4
		96,6		
		98,4		
		91,4		
		90,6		
	Día 28	99,0	97,3	2,2
		97,8		
		94,1		
		96,0		
		99,5		
Grupo III: Risperidona al 10% en	Día 1	25,8	22,6	6,5
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 35%+		30,3		
PLG 70/30/PEG5000 (InV 0,79) al 5% /NMP		24,1		
Ejemplo		19,6		
Referencia		13,2		
	Día 7	58,2	42,4	9,0
		41,4		
		35,8		
		38,1		
		38,7		
	Día 14	71,8	70,3	4,0
		68,5		
		76,1		
		65,4		
		69,6		
	Día 21	90,3	91,4	2,1
		93,1		
		89,7		
		89,8		
		94,2		
	Día 28	92,8	93,6	2,5
		91,1		
		91,6		
		96,5		
		96,1		
Grupo IV: Risperidona al 10% en	Día 1	38,1	19,7	11,8

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
PLGH 75/25 (InV 0,45) al 40%/NMP		22,7		
		18,1		
		12,2		
		7,4		
	Día 7	62,7	46,0	9,9
		46,8		
		41,2		
		42,4		
		37,2		
	Día 14	67,3	57,7	10,4
		65,3		
		62,8		
		47,7		
		45,2		
Día 21		71,0	69,8	3,3
		71,9		
		72,1		
		64,0		
		69,7		
		64,0		
Día 28		80,1	71,4	5,3
		71,9		
		65,9		
		69,6		
		69,6		
Grupo V: risperidona al 10% en	Día 1	35,7	25,3	10,8
PLGH 75/25 (InV 0,45) al 38%+		21,0		
PLG 70/30/PEG5000 al 2%/NMP		32,1		
Ejemplo		29,0		
Referencia		8,5		
Día 7		51,4	42,8	13,9
		44,7		
		59,3		
		34,2		
		24,2		
Día 14		66,0	52,4	8,4
		47,6		
		54,7		

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
		48,9		
		44,9		
	Día 21	75,4	71,0	3,1
		72,4		
		70,9		
		67,4		
		69,0		
	Día 28	74,7	74,1	6,3
		84,6		
		71,4		
		70,9		
		68,8		
Grupo VI: Risperidona al 10% en	Día 1	36,1	16,2	9,8
PLGH 85/15 (InV 0,27) al 40%		28,0		
/NMP		15,8		
		16,6		
		35,4		
	Día 7	35,6	37,1	9,6
		41,9		
		35,2		
		49,4		
		23,4		
	Día 14	NA	57,6	6,9
		54,1		
		50,2		
		66,0		
		60,1		
	Día 21	86,3	75,7	6,8
		73,3		
		77,1		
		67,6		
		74,2		
	Día 28	78,4	84,2	9,5
		92,5		
		94,9		
		83,2		
		72,1		

Tabla 16

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
Grupo I: Risperidona al 10% en	Día 1	56,9	82,8	37,4
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 38%		53,2		
+ PEG 300 al 2%/NMP		142,9		
Ejemplo		95,3		
Referencia		66,0		
	Día 7	29,2	48,2	19,4
		41,5		
		80,7		
		47,5		
		41,9		
	Día 14	21,1	21,9	3,7
		15,9		
		24,8		
		24,0		
		24,0		
	Día 21	14,8	21,9	5,9
		18,0		
		21,1		
		27,4		
		28,4		
	Día 28	3,9	3,0	2,1
		-		
		4,2		
		4,1		
		-0,1		
Grupo II: Risperidona al 10% en	Día 1	75,4	79,4	17,4
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 35%		106,3		
+ PEG 300 al 5% /NMP		81,3		
Ejemplo		58,2		
Referencia		75,6		
	Día 7	64,9	92,2	25,0
		78,4		
		93,1		
		131,7		
		92,7		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
	Día 14	-	25,5	8,0
		25,8		
		26,4		
		15,1		
		34,6		
	Día 21	21,1	22,3	4,4
		16,9		
		24,2		
		27,2		
		-		
	Día 28	4,2	1,4	1,8
		-0,4		
		0,9		
		2,0		
		0,5		
Grupo III: Risperidona al 10% en	Día 1	37,7	50,8	9,9
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 35%		56,1		
+ PLG 70/30/PEG5000		52,2		
(InV 0,79) al 5%/NMP		63,3		
Ejemplo	Día 7	31,1	79,1	38,4
Referencia		53,3		
		101,8		
		128,2		
		81,0		
	Día 14	22,4	30,1	8,5
		26,9		
		23,3		
		36,9		
		41,3		
	Día 21	19,2	14,8	3,4
		11,0		
		14,6		
		12,2		
		16,9		
	Día 28	-0,1	2,5	3,5
		3,4		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		-1,5		
		7,4		
		3,0		
Grupo IV: Risperidona al 10% en	Día 1	96,4	96,4	7,7
PLGH 75/25 (InV		103,9		
0,45) al 40%/NMP		91,8		
		103,8		
		86,3		
	Día 7	36,6	45,8	9,6
		37,4		
		58,5		
		43,5		
		52,8		
	Día 14	12,1	17,8	6,1
		20,3		
		13,0		
		16,3		
		27,1		
	Día 21	207,0	91,0	67,9
		83,1		
		36,9		
		80,3		
		47,5		
	Día 28	2,3	6,5	4,1
		10,1		
		11,4		
		5,0		
		3,5		
Grupo V: Risperidona al 10% en	Día 1	74,4	81,8	7,0
PLGH 75/25 (InV 0,45) al 38% +		82,9		
PLG 70/30/PEG5000 (InV		86,1		
0,79) al 2%/NMP		75,0		
Ejemplo		90,5		
Referencia	Día 7	9,7	27,6	18,4
		11,4		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		44,4		
		23,3		
		49,4		
	Día 14	12,8	35,0	20,9
		19,5		
		61,1		
		52,2		
		29,2		
	Día 21	44,8	24,4	12,9
		12,3		
		29,1		
		18,2		
		17,7		
	Día 28	-1,7	3,3	4,2
		3,1		
		0,8		
		5,0		
		9,2		
Grupo VI: Risperidona al 10% en	Día 1	62,4	68,8	9,9
PLGH 85/15 (InV 0,27) al 40%		87,8		
/NMP		71,4		
		66,2		
		77,1		
	Día 7	41,4	41,0	15,6
		64,8		
		29,0		
		25,1		
		44,5		
	Día 14	-	35,1	3,3
		36,0		
		30,9		
		34,7		
		38,7		
	Día 21	34,2	38,5	9,4
		36,8		
		26,2		

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		45,1		
		50,2		
	Día 28	0,7	7,2	4,5
		5,0		
		12,7		
		8,3		
		9,2		

Las evaluaciones macroscópicas del tejido mostraron una irritación mínima de la piel en todos los grupos durante 28 días. Se encontró que los implantes eran firmes y no se fragmentaban cuando se recuperaron de las ratas en los días 1, 4, 7, 14, 21, y 28 post administración.

5 El estudio de recuperación del implante demostró que la liberación inicial de risperidona de todas las formulaciones variaba de 18-26% y el 50-75% de la dosis de risperidona se liberaba el día 14. La liberación de risperidona el día 28 varió de 71-98% de la dosis total. La concentración de risperidona activa en plasma el día 1 varió de 50-96 ng/ml y fue inferior a 10 ng/mL el día 28 para todos los grupos.

10 La adición de PEG 300 o PLG 70/30/PEG5000 (InV 0,79) al 5% al PLGH 65/35 (InV 0,37) basada en el sistema de administración ATRIGEL® aumentó el estallido de risperidona a las 24 horas comparado con el Ejemplo 1.9, pero no tuvo ningún efecto sobre la velocidad de liberación después del estallido inicial (Grupo I, II, y III). Los polímeros PLGH 75/25 (InV 0,45) y PLGH 85/15 (InV 0,27) no demostraron un estallido inicial del 10%, pero proporcionaron una liberación lineal y lenta de risperidona.

Ejemplo 1.11

15 Se investigaron los efectos de la carga de risperidona en este estudio de la cinética y farmacocinética de liberación de 28 días utilizando polímeros PLGH 65/35 (InV 0,37) y poli(lactida-co-glicolida) 50/50 (InV 0,33). Los resultados de recuperación del implante se resumen en la Tabla 17 y los perfiles de liberación se muestran en la FIG. 7. Las concentraciones plasmáticas medias de risperidona activa se presentan en la Tabla 18 y se ilustran en la FIG. 8.

Tabla 17

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
Grupo I: Risperidona al 10% en	Día 1	26,4	15,0	10,9
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40%/ NMP al 60%		22,1		
Ejemplo		16,5		
Referencia		11,9		
		-1,8		
	Día 7	50,2	39,6	6,3
		35,3		
		34,4		
		37,9		
		40,2		
	Día 14	62,9	64,0	5,7
		62,8		

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
		55,7		
		69,8		
		69,0		
	Día 21	78,9	84,3	3,2
		85,5		
		83,8		
		87,1		
		86,1		
	Día 28	94,5	93,0	1,3
		91,2		
		93,2		
		94,0		
		92,2		
Grupo II: Risperidona al 20% en	Día 1	9,8	9,5	3,0
PLGH 65/35 (lnV 0,37) al 40%/NMP al 60%		14,3		
Ejemplo		9,3		
Referencia		7,4		
		6,7		
	Día 7	52,9	39,8	9,6
		42,9		
		28,6		
		42,1		
		32,4		
	Día 14	62,8	66,7	3,3
		70,8		
		66,9		
		68,9		
		64,2		
	Día 21	80,8	74,9	8,0
		82,7		
		67,4		
		65,2		
		78,5		
	Día 28	96,6	89,8	5,0
		91,3		

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
		90,3		
		88,2		
		82,8		
Grupo III: Risperidona al 25% en	Día 1	10,3	13,4	3,7
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40%/NMP al 60%		15,9		
Ejemplo		9,6		
Referencia		18,2		
		13,1		
	Día 7	49,5	40,1	10,3
		47,1		
		40,1		
		40,7		
		23,2		
	Día 14	60,8	60,4	7,7
		47,3		
		63,6		
		67,6		
		62,8		
	Día 21	98,5	80,3	16,4
		97,7		
		69,4		
		70,8		
		65,1		
	Día 28	78,7	80,1	11,6
		93,1		
		87,8		
		62,6		
		78,3		
Grupo IV: Risperidona al 20% en	Día 1	17,2	14,0	10,9
PLG 50/50 (InV 0,33) al 40%/ NMP al 60%		1,8		
Ejemplo		30,8		
Referencia		12,2		
		8,2		
	Día 7	37,1	43,2	9,0
		40,5		

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
		59,1		
		39,6		
		39,9		
	Día 14	72,6	76,9	8,5
		73,5		
		68,8		
		90,5		
		79,3		
	Día 21	91,4	95,1	3,2
		95,8		
		97,6		
		98,6		
		92,3		
	Día 28	99,4	99,7	0,3
		99,9		
		99,4		
		99,9		
		99,7		
Grupo V: Risperidona al 25% en	Día 1	13,4	11,7	4,1
PLG 50/50 (InV 0,33) al 40%/ NMP al 60%		9,6		
Ejemplo		18,1		
Referencia		8,1		
		9,2		
	Día 7	41,8	46,7	6,9
		46,0		
		38,5		
		54,2		
		53,1		
	Día 14	79,6	78,1	10,6
		89,6		
		64,9		
		69,8		
		86,4		
	Día 21	88,4	86,1	4,7
		85,8		

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
		91,4		
		78,7		
		86,2		
	Día 28	98,5	98,9	1,1
		98,3		
		100,0		
		100,0		
		97,6		

Tabla 18

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
Grupo I: Risperidona al 10% en	Día 1	59,1	39,2	13,0
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40%		22,8		
/ NMP al 60%		40,3		
Ejemplo		35,9		
Referencia		38,0		
	Día 7	30,5	37,8	16,8
		67,3		
		27,5		
		28,5		
		35,0		
	Día 14	13,0	20,7	8,1
		17,4		
		34,0		
		17,0		
		22,0		
	Día 21	18,6	15,3	2,6
		16,0		
		15,8		
		14,5		
		11,4		
	Día 28	12,4	13,8	3,8
		13,3		
		18,5		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		8,5		
		16,3		
Grupo II: Risperidona al 20% en	Día 1	97,1	65,7	27,4
PLGH 65/35 (InV 0,37)		37,3		
al 40%/NMP/ NMP al 60%		48,1		
Ejemplo		53,1		
Referencia		92,9		
	Día 7	61,0	56,9	15,8
		36,3		
		45,1		
		67,1		
		74,8		
	Día 14	64,7	43,3	14,5
		24,5		
		38,5		
		44,6		
		44,1		
	Día 21	16,6	35,3	27,0
		24,7		
		82,5		
		20,8		
		31,9		
	Día 28	16,2	32,3	20,0
		16,6		
		24,3		
		63,2		
		41,0		
Grupo III: Risperidona al 25% en	Día 1	98,6	110,5	43,5
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40% /		125,8		
NMP		47,9		
Ejemplo		112,3		
Referencia		167,8		
	Día 7	104,0	92,1	40,5
		49,9		
		63,5		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		89,2		
		153,8		
	Día 14	26,1	46,5	29,5
		34,1		
		98,4		
		33,4		
		40,3		
	Día 21	9,9	28,2	15,6
		17,1		
		26,3		
		46,9		
		40,7		
	Día 28	72,6	54,0	21,7
		27,5		
		34,5		
		61,8		
		73,7		
Grupo IV: Risperidona al 20% en	Día 1	115,2	90,6	24,4
PLG 50/50 (InV 0,33) al 40% /NMP		115,2		
Ejemplo		86,2		
Referencia		59,7		
		76,5		
	Día 7	89,2	81,5	15,8
		69,3		
		105,8		
		70,8		
		72,5		
	Día 14	25,2	30,8	9,8
		18,6		
		39,2		
		28,7		
		42,1		
	Día 21	45,5	27,5	14,5
		32,2		
		26,4		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		5,3		
		28,3		
	Día 28	17,5	13,8	6,8
		13,8		
		5,8		
		9,1		
		23,0		
Grupo V: Risperidona al 25% en	Día 1	246,5	227,5	27,3
PLG 50/50 (InV 0,33) al		215,6		
40%/NMP				
/ NMP al 60%		197,0		
Ejemplo		213,8		
Referencia		264,5		
	Día 7	102,4	124,4	30,3
		84,2		
		144,2		
		134,0		
		157,4		
	Día 14	48,6	55,2	12,1
		58,5		
		70,4		
		38,5		
		60,2		
	Día 21	71,2	36,1	19,9
		21,7		
		29,6		
		29,6		
		28,3		
	Día 28	19,1	25,2	19,1
		25,2		
		16,5		
		7,8		
		57,5		

Las evaluaciones macroscópicas del tejido mostraron una irritación mínima de la piel en todos los grupos. Se encontró que los implantes eran firmes y no se fragmentaban cuando se recuperaron de las ratas en los puntos de tiempo de 1, 4, 7, 14, 21, y 28 días post administración.

Los artículos de ensayo en este estudio mostraron una liberación de risperidona de $9,5 \pm 3,0\%$ (Grupo II) a $15,0 \pm 10,9\%$ (Grupo I) 24 horas post inyección y la liberación de risperidona varió de $80,1 \pm 11,6\%$ a $99,7 \pm 0,3\%$ el día 28 como se indica por el estudio de recuperación del implante. El Grupo II, risperidona al 20% suspendida en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40%/N-metil-2-pirrolidona al 60%, demostró la mejor liberación de risperidona durante 28 días. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de risperidona activa se alcanzaron 24 horas post inyección para todos grupos. Las concentraciones plasmáticas de risperidona activa disminuyeron y permanecieron por encima de 13,8 ng/ml durante 28 días.

En conclusión, las formulaciones que contienen risperidona de 10% a 25% en un sistema de administración preparado con PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40% y N-metil-2-pirrolidona al 60% dieron un estallido inicial bajo a las 24 horas y una liberación sostenida de risperidona durante 28 días. La formulación con carga del 20% pareció que mostraba la mejor liberación controlada de risperidona durante 28 días. El sistema de administración ATRIGEL® basado en PLGH 65/35 (InV 0,37) demostró mejor control sobre la liberación de risperidona en comparación con la poli(lactida-co-glicolida) 50/50 (InV 0,33) durante 28 días. Hubo una correlación entre las concentraciones de risperidona activa en plasma de rata y los datos de liberación de risperidona del implante. Cuanto más lentamente se reduce la velocidad de liberación, más alta es la concentración plasmática de risperidona activa del día 14 al 28. El AUC_{Día 0-28} fue proporcional a la dosis de risperidona.

Ejemplo 1.14

En este estudio de la cinética y farmacocinética de liberación, se evaluaron cuatro formulaciones de ATRIGEL®/Risperidona que contenían risperidona al 20%. La mejor formulación (Grupo II) en el Ejemplo 1.11 se investigó además utilizando PLGH 65/35 (InV 0,37) purificado. Se investigó también el efecto de mezclar PLGH 50/50 (InV 0,36) al 15% en un polímero de liberación lenta PLGH 85/15 (InV 0,27) o PLGH 75/25 (InV 0,45). Los resultados de recuperación del implante se resumen en la Tabla 19 y los perfiles de liberación se representan en la FIG. 9. Las concentraciones medias de risperidona activa en plasma se proporcionan en la Tabla 20 y se ilustran en la FIG. 10.

Tabla 19

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
Grupo I: Risperidona al 20% en	Día 1	26,7	15,0	7,5
PLGH 85/15 (InV 0,27) al 25% +		17,4		
PLGH 50/50 (InV 0,36) al 15% / NMP al 60%		10,5		
Ejemplo		13,4		
Referencia		7,1		
	Día 7	42,7	37,7	4,6
		35,6		
		39,6		
		39,8		
		30,7		
	Día 14	55,1	55,8	7,0
		64,5		
		50,0		
		48,2		
		61,3		
	Día 21	81,6	83,5	9,3
		85,1		
		73,4		
		98,2		
		79,2		

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
	Día 28	85,3	76,6	13,1
		62,8		
		66,0		
		75,0		
		94,0		
Grupo II: Risperidona al 20% en	Día 1	25,4	18,4	4,8
PLGH 75/25 (lnV 0,45) al 25% +		18,8		
PLGH 50/50 (lnV 0,36) al 15% / NMP al 60%		17,3		
Ejemplo		18,8		
Referencia		11,8		
	Día 7	54,0	46,4	5,3
		45,0		
		44,6		
		39,7		
		48,6		
	Día 14	67,0	63,0	6,0
		60,7		
		66,9		
		66,9		
		53,3		
	Día 21	66,6	71,2	4,6
		72,3		
		78,0		
		67,2		
		71,8		
	Día 28	84,0	80,3	8,7
		76,4		
		75,1		
		72,3		
		93,8		
Grupo III: Risperidona al 20% en	Día 1	30,2	24,3	8,1
PLG 50/50 (lnV 0,24) al 40% / NMP al 60%		15,2		
Ejemplo		27,3		
Referencia		16,0		
		32,7		
	Día 7	34,4	29,8	4,3
		26,1		
		24,6		

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
		30,4		
		33,4		
	Día 14	70,3	68,3	6,1
		60,5		
		74,3		
		73,2		
		63,4		
	Día 21	87,7	80,0	9,8
		66,3		
		88,1		
		73,1		
		84,9		
	Día 28	100,1	86,6	9,9
		73,3		
		90,6		
		82,6		
		86,6		
Grupo IV: Risperidona al 20% en	Día 1	32,3	19,2	7,9
PLGH 65/35 (InV 0,37) purificado al 40% /		15,0		
NMP al 60%		20,9		
Ejemplo		14,2		
Referencia		13,7		
	Día 7	44,7	43,9	0,6
		43,7		
		43,7		
		43,2		
		44,3		
	Día 14	80,4	68,7	11,1
		78,2		
		62,7		
		68,7		
		53,5		
	Día 21	78,4	75,1	5,7
		81,1		
		71,9		
		77,5		
		66,8		
	Día 28	98,8	93,6	8,9

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
		99,8		
		79,5		
		100,0		
		90,0		

Tabla 20

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
Grupo I: Risperidona al 20% en	Día 1	117,9	119,1	66,6
PLGH 85/15 (InV 0,27) al 25%+		95,1		
PLGH 50/50 (InV 0,36) al 15%/NMP		58,7		
Ejemplo		232,2		
Referencia		91,7		
	Día 7	59,4	44,2	15,3
		60,7		
		28,6		
		41,6		
		30,5		
	Día 14	98,9	75,0	24,1
		85,7		
		81,9		
		73,3		
		35,2		
	Día 21	58,5	29,3	20,0
		41,0		
		20,6		
		14,8		
		11,4		
	Día 28	44,1	26,4	11,1
		18,1		
		17,6		
		30,0		
		22,3		
Grupo II: Risperidona al 20% en	Día 1	105,1	79,1	33,8
PLGH 75/25 (InV 0,45) al 25% +		51,5		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
PLGH 50/50 (InV 0,36) al 15% / NMP		116,1		
Ejemplo		37,5		
Referencia		85,4		
	Día 7	22,1	38,3	20,8
		28,6		
		74,4		
		36,8		
		29,8		
	Día 14	58,2	40,6	12,7
		49,9		
		29,2		
		31,2		
		34,5		
	Día 21	52,8	29,8	17,0
		39,6		
		15,7		
		29,4		
		11,6		
	Día 28	24,8	28,0	13,9
		Muestra perdida		
		15,2		
		47,7		
		24,3		
Grupo III: Risperidona al 20% en	Día 1	75,2	71,2	16,5
PLG 50/50 (InV 0,24) al 40%/NMP		52,6		
Ejemplo		94,5		
Referencia		75,5		
		58,1		
	Día 7	34,0	51,0	25,0
		29,0		
		70,2		
		85,0		
		36,9		
	Día 14	35,7	55,8	28,6
		68,8		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
		18,1		
		66,5		
		89,9		
	Día 21	33,3	28,2	11,0
		34,6		
		38,9		
		22,4		
		11,9		
	Día 28	22,8	16,5	7,8
		19,3		
		18,8		
		18,6		
		2,9		
Grupo IV: Risperidona al 20% en	Día 1	76,6	67,6	11,1
PLGH 65/35 (InV 0,37) purificado al 40%		55,5		
/NMP		67,7		
Ejemplo		57,5		
Referencia		80,5		
	Día 7	104,8	55,1	39,0
		19,7		
		89,4		
		31,5		
		30,3		
	Día 14	133,6	72,1	46,2
		109,2		
		33,1		
		36,6		
		47,8		
	Día 21	20,8	31,8	18,9
		13,6		
		50,8		
		53,6		
		20,1		
	Día 28	20,4	27,0	4,5
		30,3		

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
		Muestra perdida		
		28,2		
		29,0		

Las evaluaciones macroscópicas del tejido mostraron una irritación mínima de la piel en todos los grupos. Se encontró que los implantes eran firmes y no se fragmentaban cuando se recuperaron de las ratas a los 1, 4, 7, 14, 21, y 28 días post administración.

5 Los artículos de ensayo de este estudio presentaron una liberación de risperidona de $15,0 \pm 7,5\%$ (Grupo I) a $24,3 \pm 8,1\%$ (Grupo III) a las 24 horas post inyección y una liberación de $76,6 \pm 13,1\%$ a $93,6 \pm 8,9\%$ el día 28 como se indica por el estudio de recuperación del implante. Las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) de risperidona activa se alcanzaron 24 horas post inyección para todos los grupos y variaron de 67-119 ng/ml. Las concentraciones plasmáticas de risperidona activa disminuyeron y permanecieron por encima de 16,5 ng/ml durante 28 días.

10 En conclusión, todos los artículos de ensayo proporcionaron liberación sostenida de risperidona durante 28 días, y presentaron concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 16,5 ng/ml o más altas a lo largo de este estudio. La purificación de PLGH 65/35 (InV 0,37) aumentó la liberación inicial de risperidona, pero no afectó a la liberación después del día 1 en comparación con el Ejemplo 1.11. La mezcla de PLGH 50/50 (InV 0,36) en PLGH 85/15 (InV 0,27) mostró una liberación prometedora de risperidona del día 1 al día 28.

Ejemplo 1.15

15 Se realizó un estudio de liberación de 28 días con enfoque sobre dos sistemas de administración ATRIGEL® seleccionados con carga de risperidona al 15% y 20%. Los dos sistemas seleccionados fueron: (1) PLGH 65/35 (InV 0,37) al 45%/ N-metil-2-pirrolidona al 55% y (2) PLGH 85/15 (InV 0,27) al 25% + PLGH 50/50 (InV 0,36) al 20%/N-metil-2-pirrolidona al 55%. Se formuló la carga de polímero aumentada para disminuir la liberación inicial de risperidona. Los resultados de recuperación del implante se resumen en la Tabla 21 y los perfiles de liberación se representan en la FIG. 11. Las concentraciones plasmáticas medias de risperidona activa se presentan en la Tabla 22 y se ilustran en la FIG. 12.

Tabla 21

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
Grupo I: Risperidona al 20% en	Día 1	41,4	22,4	13,9
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 45% /NMP		29,0		
Ejemplo		21,3		
Referencia		16,0		
		4,5		
	Día 7	42,6	43,7	4,9
		48,7		
		48,7		
		37,9		
		40,4		
	Día 14	65,4	69,1	9,2
		68,2		
		84,5		

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
		67,7		
		59,9		
	Día 21	77,7	80,2	3,1
		81,6		
		76,8		
		80,5		
		84,4		
	Día 28	90,6	91,6	2,5
		88,2		
		91,3		
		94,8		
		93,1		
Grupo II: Risperidona al 15% en	Día 1	19,2	14,6	6,2
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 45%/NMP		12,1		
Ejemplo		21,5		
Referencia		14,2		
		5,9		
	Día 7	34,5	32,8	2,6
		33,6		
		31,3		
		29,2		
		35,6		
	Día 14	69,8	61,7	6,2
		64,9		
		62,8		
		55,9		
		55,0		
	Día 21	85,1	82,8	3,5
		80,1		
		87,7		
		79,4		
		81,8		
	Día 28	93,3	93,2	2,2
		94,3		
		93,1		
		89,7		

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
		95,5		
Grupo III: Risperidona al 20% en	Día 1	12,2	18,7	5,7
PLGH 85/15 (InV 0,27) al 25%+		17,7		
PLGH 50/50 (InV 0,36) al 20%/		24,5		
NMP al 55%		24,7		
Ejemplo		14,3		
Referencia	Día 7	42,7	40,1	6,7
		49,9		
		40,0		
		32,4		
		35,7		
	Día 14	60,5	57,5	2,1
		perdida		
		56,5		
		55,8		
		57,2		
	Día 21	59,7	74,2	12,6
		77,9		
		64,1		
		91,4		
		77,8		
	Día 28	86,2	93,7	5,6
		98,7		
		89,9		
		95,0		
		98,9		
Grupo IV: Risperidona al 15% en	Día 1	11,5	12,3	4,0
PLGH 85/15 (InV 0,27) al 25% +		10,9		
PLGH 50/50 (InV 0,36) al 20%/		17,6		
NMP al 55%		14,5		
Ejemplo		7,0		
Referencia	Día 7	42,0	43,6	3,7
		43,2		
		39,9		
		43,2		
		49,7		

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
	Día 14	65,2	64,8	6,6
		63,4		
		65,5		
		55,6		
		74,0		
	Día 21	88,4	84,2	4,7
		79,0		
		79,4		
		87,9		
		86,6		
	Día 28	89,4	91,5	4,0
		98,5		
		88,7		
		90,9		
		90,2		

Tabla 22

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
Grupo I: Risperidona al 20% en	Día 1	130,0	138,1	30,4
PLGH 65/35 (InV 0,37)		95,0		
al 45%/NMP		132,3		
Ejemplo		159,3		
Referencia		173,9		
	Día 7	56,8	118,2	66,9
		*		
		208,1		
		79,8		
		128,0		
	Día 14	32,5	108,6	52,9
		172,2		
		95,1		
		100,9		
		142,2		
	Día 21	39,7	48,4	31,8
		21,8		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		*		
		*		
		83,6		
	Día 28	36,0	43,7	13,1
		32,8		
		65,8		
		39,2		
		44,7		
Grupo II: Risperidona al 15% en	Día 1	126,2	111,6	42,3
PLGH 65/35 (InV 0,37)		130,3		
al 45%/NMP		70,7		
Ejemplo		66,0		
Referencia		165,1		
	Día 7	*	71,5	26,1
		40,7		
		94,5		
		91,7		
		59,0		
	Día 14	90,6	67,8	21,9
		52,4		
		80,4		
		78,0		
		37,8		
	Día 21	30,1	28,6	10,8
		39,6		
		17,4		
		17,7		
		38,3		
	Día 28	17,4	21,0	5,9
		20,8		
		13,3		
		27,3		
		26,0		
Grupo III: Risperidona al 20% en	Día 1	113,7	160,4	31,7
PLGH 85/15 (InV 0,27) al 25%+		174,4		
PLGH 50/50 (InV 0,36) al 20%/		169,5		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
NMP al 55%		183,9		
Ejemplo		*		
Referencia	Día 7	39,7	69,1	25,8
		109,0		
		71,1		
		54,7		
		70,8		
	Día 14	122,0	92,7	22,4
		111,2		
		77,3		
		71,3		
		81,8		
	Día 21	46,6	41,0	6,7
		*		
		46,6		
		37,2		
		33,5		
	Día 28	60,8	33,1	15,9
		25,1		
		25,2		
		22,5		
		31,7		
Grupo IV: Risperidona al 15% en	Día 1	100,5	95,1	18,6
PLGH 85/15 (InV 0,27) al 25%+		104,6		
PLGH 50/50 (InV 0,36) al 20%/		*		
NMP al 55%		107,9		
Ejemplo		67,6		
Referencia	Día 7	65,7	70,9	7,7
		81,0		
		Perdida la muestra		
		64,4		
		72,7		
	Día 14	79,6	70,4	26,0
		80,4		
		24,2		
		80,3		

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		87,7		
	Día 21	23,9	45,7	21,5
		79,9		
		31,9		
		46,8		
		45,8		
	Día 28	26,0	25,1	19,9
		0,0		
		55,7		
		23,9		
		20,1		

Los artículos de ensayo en este estudio mostraron una liberación de risperidona de $12,3 \pm 4,0\%$ (Grupo IV) a $17,7 \pm 6,9\%$ (Grupo I) a las 24 horas post inyección y una liberación de $91,5 \pm 4,0\%$ a $93,7 \pm 5,6\%$ el día 28 como se indica por el estudio de recuperación del implante. Todos los artículos de ensayo mostraron una liberación lineal de risperidona durante 28 días. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de risperidona activa se alcanzaron 24 horas post inyección para todos los grupos y variaron de 95,1 a 160,4 ng/ml. Las concentraciones plasmáticas de risperidona activa disminuyeron y permanecieron por encima de 13,8 ng/ml durante 28 días.

En conclusión, las formulaciones basadas en PLGH 65/35 (InV 0,37) al 45% y N-metil-2-pirrolidona al 55%, utilizando una formulación con carga de risperidona más baja (15%) parece que presentaban mejor liberación global de fármaco que la carga de risperidona del 20%. Las formulaciones que utilizan PLGH 85/15 (InV 0,27) al 25% más PLGH 50/50 (InV 0,36) al 20% y N-metil-2-pirrolidona al 55%, con una carga de risperidona del 15% parece que controlan mejor la liberación de risperidona que la del 20%. No se obtuvieron diferencias importantes de liberación de risperidona entre estas dos formulaciones de ATRIGEL®. El área bajo la curva ($AUC_{Día\ 0-28}$) de las cuatro formulaciones era proporcional a la dosis de risperidona.

Ejemplo 1.12

Se evaluaron ocho artículos de ensayo con carga de risperidona del 15% en este estudio de la cinética y farmacocinética de liberación de 14 días. Se evaluó el efecto de la concentración de polímero de 38% a 45% (PLGH 65/35 (InV 0,37) sobre la liberación de risperidona. Los resultados de recuperación del implante se resumen en la Tabla 23 y las concentraciones plasmáticas medias de risperidona activa se proporcionan en la Tabla 24.

Tabla 23

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
Grupo I: Risperidona al 15% en	Día 1	21,9	20,7	6,9
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 38%/		14,5		
NMP al 62%		24,7		
Ejemplo		13,0		
Referencia		29,2		
	Día 14	72,8	73,1	5,9
		74,9		
		67,8		

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
		82,2		
		68,1		
Grupo II: Risperidona al 15% en	Día 1	22,3	17,4	5,0
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40% /		18,5		
NMP al 60%		21,8		
Ejemplo		12,9		
Referencia		11,5		
	Día 14	76,2	77,2	8,2
		85,0		
		80,8		
		80,2		
		63,7		
Grupo III: Risperidona al 15% en	Día 1	18,0	14,3	2,8
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 42,5%/		10,9		
NMP al 57,5%		12,1		
Ejemplo		15,4		
Referencia		15,2		
	Día 14	76,0	73,8	4,3
		76,5		
		72,0		
		77,3		
		67,1		
Grupo IV: Risperidona al 15% en	Día 1	11,3	13,3	5,3
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 45%/		20,9		
NMP al 55%				
Ejemplo		16,5		
Referencia		10,2		
		7,7		
	Día 14	62,3	66,9	3,2
		69,5		
		67,8		
		65,1		
		69,8		
Grupo V: Risperidona al 15% en	Día 1	36,1	22,0	10,7
PLGH 75/25 (InV 0,24) al 45%/		25,8		
NMP al 55%				

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
		8,5		
		14,8		
		24,9		
	Día 14	78,9	80,6	8,9
		75,4		
		87,2		
		69,7		
		91,8		
Grupo VI: Risperidona al 15% en	Día 1	18,4	14,4	9,8
PLGH 85/15 (InV 0,27) al 20%+		10,2		
PLGH 50/50 (InV 0,36) al 20% / NMP al 60%		6,3		
Ejemplo		7,4		
Referencia		29,7		
	Día 14	86,1	75,6	9,7
		59,6		
		76,3		
		78,4		
		77,7		
Grupo VII: Risperidona al 15% en	Día 1	8,2	11,4	6,6
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40%+		11,9		
PEG8000-PLG (InV 0,27) al 5% /		9,7		
NMP al 55%		22,3		
Ejemplo		5,0		
Referencia	Día 14	66,8	73,3	7,4
		76,5		
		67,6		
		84,7		
		70,7		
Grupo VIII: Risperidona al 15% en	Día 1	11,4	10,8	2,9
PLGH 85/15 (InV 0,27) al 22,2% +		9,1		
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 17,8%/		11,4		
NMP al 60%		15,0		
Ejemplo		7,2		
Referencia	Día 14	66,0	68,7	4,8

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
		63,7		
		69,0		
		68,6		
		76,4		

Tabla 24

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
Grupo I: Risperidona al 15% en	Día 1	111,4	78,7	23,4
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 38%		56,8		
/ NMP al 62%		94,5		
Ejemplo		60,9		
Referencia		69,8		
	Día 14	43,3	22,0	22,7
		2,9		
		2,9		
		49,6		
		11,6		
Grupo II : Risperidona al 15% en	Día 1	48,2	69,3	26,6
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40%		53,6		
/ NMP al 60%		64,6		
Ejemplo		64,9		
Referencia		115,0		
	Día 14	22,0	42,9	15,8
		44,9		
		66,4		
		39,5		
		41,7		
Grupo III: Risperidona al 15% en	Día 1	69,1	62,4	15,6
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 42,5%		46,6		
/ NMP al 57,5%		46,5		
Ejemplo		82,7		
Referencia		67,0		
	Día 14	13,8	51,6	29,7

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		73,6		
		36,7		
		88,5		
		45,6		
Grupo IV: Risperidona al 15% en	Día 1	48,5	53,5	3,6
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 45%		51,0		
/ NMP al 55%		55,2		
Ejemplo		57,2		
Referencia		55,6		
	Día 14	30,5	41,5	11,6
		34,6		
		48,4		
		58,5		
		35,8		
Grupo VI: Risperidona al 15% en	Día 1	69,4	81,4	22,9
PLGH 85/15 (InV 0,27) al 20% +		105,2		
PLGH 50/50 (InV 0,36) al 20%		107,2		
/ NMP al 60%		60,7		
Ejemplo		64,4		
Referencia	Día 14	32,8	35,4	9,8
		48,6		
		30,1		
		23,6		
		41,8		
Grupo VII: Risperidona al 15% en	Día 1	48,9	69,2	25,5
PLG 65/35H (InV 0,37) al 40%+		60,1		
PEG8000-PLG (InV 0,27) al 5%		106,2		
/ NMP al 55%		84,1		
Ejemplo		46,6		
Referencia	Día 14	29,8	54,8	20,4
		78,3		
		43,4		
		49,6		
		72,9		

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
Grupo VIII: Risperidona al 15% en	Día 1	45,0	56,7	21,1
PLGH 85/15 (InV 0,27) al 22,2%+		53,7		
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 17,8%		88,4		
/ NMP al 60%		63,6		
Ejemplo		32,6		
Referencia	Día 14	45,1	47,4	18,5
		76,0		
		29,1		
		33,9		
		52,9		

La evaluación macroscópica demostró que la reacción del tejido fue en su mayor parte normal a lo largo del estudio. Todos los implantes eran firmes y no se fragmentaron el día 1 y 14. Un implante del Grupo VIII, el día 14, tenía una coloración ligeramente moteada.

5 Los datos de recuperación del implante demostraron que los ocho artículos de ensayo liberaron de $10,8 \pm 2,9\%$ (Grupo VIII) a $22,0 \pm 10,7\%$ (Grupo V) de risperidona a las 24 horas post inyección y de $66,9 \pm 3,2\%$ (Grupo IV) a $80,6 \pm 8,9\%$ (Grupo V) a los 14 días post inyección. El Grupo IV presentó la mejor velocidad de liberación de risperidona en este estudio con $13,3 \pm 5,3\%$ de liberación el día 1 y $66,9 \pm 3,2\%$ de liberación el día 14. El artículo de ensayo utilizado para el Grupo IV era risperidona al 15% suspendida en un sistema de administración preparado con PLGH 65/35 (InV 0,37) al 45% y N-metil-2-pirrolidona al 55%. Se analizaron las concentraciones plasmáticas de risperidona activa de todos los grupos excepto el Grupo V. Las concentraciones plasmáticas de risperidona activa variaron de $53,5 \pm 3,6$ (Grupo IV) a $81,4 \pm 22,9$ ng/ml (Grupo V) a las 24 horas post inyección y de $22,0 \pm 22,7$ (Grupo I) a $54,8 \pm 20,4$ ng/ml (Grupo VII) a los 14 días post inyección.

15 En conclusión, la concentración del polímero en el sistema de administración ATRIGEL® parece que es un factor en el control de la liberación de risperidona. La liberación inicial de risperidona a las 24 horas disminuyó con el aumento de la concentración de polímero. Se obtuvo una correlación entre las concentraciones plasmáticas de risperidona activa en la rata y los datos de liberación del implante. A más alta liberación de 24 horas de risperidona, más alta la concentración de risperidona activa en plasma.

Ejemplo 1.13

20 La liberación final de 28 días y el estudio farmacocinético se realizó para confirmar los hallazgos de estudios previos. En adición, se evaluó la mejor combinación de carga de risperidona y polímero. No se volvió a confirmar ninguna o sólo una mínima irritación de la piel en este estudio. Todos los implantes eran firmes y no se fragmentaron desde el día 1 al día 28.

25 En términos generales, todas las formulaciones mostraron una liberación sostenida de risperidona lineal y similar durante el estudio de 28 días. El estudio de recuperación del implante mostró de $10,5\%$ (Grupos II y V) a $17,3 \pm 7,0\%$ (Grupo I) de liberación de risperidona de todos los artículos de ensayo a las 24 horas post inyección y una liberación de $86,3 \pm 4,1\%$ (Grupo V) a $98,6 \pm 1,0\%$ (Grupo IV) el día 28. Las concentraciones plasmáticas máximas de risperidona activa (Cmax) se alcanzaron 24 horas post inyección para todos los grupos y variaron de $62,1$ (Grupo III) a $168,9$ ng/ml (Grupo II). Las concentraciones plasmáticas de risperidona activa disminuyeron y permanecieron por encima de $15,8$ ng/ml (Grupo IV) durante 28 días para todos los grupos. Los Grupos II y V presentaron el mejor perfil de liberación hasta el día 21, pero presentaron muy baja liberación de risperidona entre el día 21 y el día 28. Por otro lado, las concentraciones plasmáticas de estos grupos el día 21 y el día 28 fueron superiores a 30 ng/ml, lo que era inconsecuente con los datos de liberación del implante. Los datos de este estudio comparados con los datos previos de liberación y farmacocinética en los ejemplos 1.11, 1.14, y 1.15, demostraron que la liberación de risperidona desde esta formulación todavía era notable, y que los datos farmacocinéticos eran fiables. Los resultados de recuperación del implante se resumen en la Tabla 25 y los perfiles de liberación se representan en la FIG. 13. Las concentraciones plasmáticas medias de risperidona activa se presentan en la Tabla 26 y se ilustran en la FIG. 14.

Tabla 25

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
Grupo I: Risperidona al 15% en	Día 1	28,9	17,3	7,0
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40% /		16,6		
NMP al 60%		17,3		
Ejemplo		12,3		
Referencia		11,3		
	Día 7	10,2	33,3	13,4
		40,1		
		44,2		
		36,2		
		35,7		
	Día 14	52,3	64,9	9,3
		76,2		
		69,9		
		66,7		
		59,2		
	Día 21	84,4	82,1	5,1
		79,0		
		79,7		
		77,3		
		89,9		
	Día 28	93,4	94,6	3,9
		99,7		
		97,6		
		91,2		
		91,0		
Grupo II: Risperidona al 20% en	Día 1	18,5	10,5	4,9
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40%/		7,0		
NMP al 60%		10,7		
Ejemplo		10,1		
Referencia		6,2		
	Día 7	35,5	33,8	2,1
		33,7		
		32,4		
		36,3		

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
		31,2		
	Día 14	66,9	66,5	4,0
		67,3		
		59,9		
		70,8		
		67,7		
	Día 21	74,9	87,7	9,1
		83,8		
		87,3		
		96,7		
		96,0		
	Día 28	85,3	88,9	3,9
		91,1		
		90,6		
		93,2		
		84,2		
Grupo III: Risperidona al 15% en	Día 1	26,6	16,7	13,5
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 45%/		21,2		
NMP al 60%		29,4		
Ejemplo		9,7		
Referencia		-3,2		
	Día 7	39,5	36,5	4,5
		39,5		
		40,3		
		31,6		
		31,5		
	Día 14	68,4	68,2	5,9
		70,0		
		76,2		
		66,7		
		59,8		
	Día 21	84,2	84,9	6,5
		88,7		
		88,9		
		73,9		

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
		89,0		
	Día 28	95,6	93,7	2,0
		96,0		
		92,0		
		93,0		
		91,8		
Grupo IV: Risperidona al 20% en	Día 1	32,8	13,6	16,1
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 45%/		26,1		
NMP al 60%		12,6		
Ejemplo		3,3		
Referencia		-6,7		
	Día 7	49,7	39,6	9,0
		38,0		
		47,3		
		27,6		
		35,7		
	Día 14	66,2	68,4	10,8
		78,7		
		80,3		
		56,4		
		60,2		
	Día 21	92,6	91,4	4,5
		97,3		
		93,1		
		85,6		
		88,5		
	Día 28	98,9	98,6	1,0
		98,7		
		96,8		
		99,0		
		99,5		
Grupo V: Risperidona al 20% en	Día 1	12,2	10,5	1,3
PLGH 85/15 (InV 0,27) al 20% +		9,5		
PLGH 50/50 (InV 0,36) al 20%/		9,2		
NMP al 60%		10,0		

ES 2 562 878 T3

Liberación de risperidona en 28 días desde implantes de ATRIGEL®				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
Ejemplo		11,6		
Referencia	Día 7	35,6	40,2	4,4
		36,7		
		46,1		
		43,2		
		39,5		
	Día 14	59,7	60,7	6,1
		64,4		
		52,1		
		59,0		
		68,4		
	Día 21	79,5	81,3	10,6
		74,6		
		81,9		
		98,9		
		71,6		
	Día 28	91,9	86,3	4,1
		80,5		
		85,7		
		88,0		
		85,4		

Tabla 26

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 28 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
Grupo I: Risperidona al 15% en	Día 1	66,1	83,2	26,4
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40%		67,7		
/ NMP al 60%		127,9		
Ejemplo		67,6		
Referencia		86,8		
	Día 7	43,7	83,7	30,9
		66,5		
		108,4		
		80,3		
		119,8		

ES 2 562 878 T3

	Día 14	47,2	36,5	6,7
		33,7		
		29,9		
		33,4		
		38,5		
	Día 21	20,9	32,0	7,6
		39,1		
		28,8		
		32,3		
		38,7		
	Día 28	58,1	31,2	23,4
		8,0		
		12,7		
		23,1		
		53,9		
Grupo II: Risperidona al 20% en	Día 1	271,4	168,9	75,2
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 40%		124,7		
/ NMP al 60%		152,5		
Ejemplo		80,9		
Referencia		215,0		
	Día 7	24,7	51,9	28,1
		63,6		
		18,9		
		74,0		
		78,5		
	Día 14	42,0	60,3	38,0
		37,1		
		45,9		
		127,8		
		48,9		
	Día 21	38,8	43,7	23,6
		22,2		
		39,3		
		84,0		
		34,1		
	Día 28	39,1	38,5	8,9
		29,9		
		51,2		

ES 2 562 878 T3

		30,4		
		41,8		
Grupo III: Risperidona al 15% en	Día 1	50,2	62,1	23,6
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 45%		38,9		
/ NMP al 60%		98,7		
Ejemplo		71,6		
Referencia		51,1		
	Día 7	68,7	62,4	16,7
		80,3		
		71,4		
		53,8		
		37,9		
	Día 14	39,2	43,1	8,0
		52,0		
		39,5		
		33,9		
		51,1		
	Día 21	41,9	33,3	8,7
		28,1		
		26,8		
		26,1		
		43,5		
	Día 28	19,7	22,7	14,0
		47,3		
		13,2		
		16,6		
		16,6		
Grupo IV: Risperidona al 20% en	Día 1	116,8	100,6	17,3
PLGH 65/35 (InV 0,37) al 45%		90,8		
/ NMP al 55%		112,0		
Ejemplo		108,4		
Referencia		75,2		
	Día 7	64,9	66,2	16,5
		43,3		
		73,0		
		88,4		
		61,5		
	Día 14	51,6	59,1	15,5

ES 2 562 878 T3

		50,5		
		86,5		
		56,1		
		51,0		
	Día 21	21,6	36,5	15,7
		19,5		
		42,3		
		42,9		
		56,5		
	Día 28	17,8	15,8	5,5
		12,5		
		22,3		
		18,0		
		8,3		
Grupo V: Risperidona al 20% en	Día 1	84,0	100,7	28,6
PLGH 85/15 (InV 0,27) al 20%		77,0		
+PLGH 50/50 (InV 0,36) al 20% /		139,0		
NMP al 60%		123,7		
Ejemplo		79,7		
Referencia	Día 7	72,4	62,4	22,0
		89,8		
		46,4		
		34,4		
		69,0		
	Día 14	32,6	41,2	6,5
		41,6		
		43,1		
		50,3		
		38,4		
	Día 21	69,0	43,7	22,6
		9,9		
		36,6		
		45,1		
		57,9		
	Día 28	24,1	50,2	19,8
		41,3		
		51,8		
		78,1		
		55,8		

En conclusión, las formulaciones con dosis de risperidona al 15% dieron un estallido inicial a las 24 horas más bajo. La carga de polímero de 40% o 45% parece que tiene un efecto mínimo sobre la liberación global de risperidona, pero tuvo un gran impacto sobre la posibilidad de poner en jeringas las formulaciones reconstituidas. Sin embargo, cuanto más alta es la carga de fármaco y de polímero, más difícil es la inyección. Cuanto más alta es la carga de fármaco, más pequeño es el volumen de inyección. Una carga de risperidona al 15% en la formulación total y cargas de polímero al 45% en el sistema de administración ATRIGEL® parecen ser una mejor elección de formulación. Los datos farmacocinéticos de este estudio en general concordaron con los resultados de recuperación del implante.

Ejemplo 2

Estudios farmacocinéticos en conejos

El propósito de este estudio fue determinar y comparar los perfiles farmacocinéticos de la formulación de risperidona/ATRIGEL® y las formulaciones de RISPERDAL® CONSTA®. Los estudios previos de la formulación de risperidona/ATRIGEL® evaluados en ratas dieron como resultado la selección de una risperidona suspendida al 15% en una formulación de PLGHp 65/35 (37 kDa) al 45%/N-metil-2-pirrolidona para desarrollo posterior. La formulación seleccionada se evaluó en dos estudios preclínicos en conejos realizados en conejos New Zealand White. Los dos estudios fueron los ejemplos 2.1 y 2.2. Se inyectaron subcutáneamente cinco o diez conejos por artículo de ensayo con una dosis completa del artículo de ensayo que contenía 30, 60, o 120 mg de risperidona.

A puntos de tiempo seleccionados, se sangraron cinco o diez conejos por artículo de ensayo (aproximadamente 3 mL) por la vena marginal de la oreja. Se recogió la sangre en tubos de EDTA con potasio etiquetados. Se centrifugó la sangre durante 10 min a 3000 rpm. La fracción de plasma se transfirió a tubos de cultivo de plástico de 5 mL etiquetados y se conservó a – 86 °C. Se extrajo el plasma siguiendo el procedimiento de extracción SPE del plasma para análisis de risperidona activa en plasma, descrito antes. Las concentraciones de risperidona activa se analizaron utilizando el procedimiento de extracción SPE del plasma para análisis de risperidona activa en plasma, descrito antes. La concentración de risperidona activa en plasma se calculó basada en ambas risperidona y 9-hidroxirisperidona.

El último día del estudio, se anestesiaron los conejos, se sangraron por punción cardíaca y se sacrificaron rápidamente. Los sitios de ensayo se diseccionaron inmediatamente y se evaluaron en cuanto a reacciones macroscópicas del tejido. Se separaron los implantes y se desbridaron físicamente del tejido, y se documentaron las características de precipitación. Se tomaron fotografías representativas de los sitios de ensayo.

Se evaluaron los sitios de inyección en cada punto de tiempo para cualquier anomalía incluyendo eritema, sangrado, hinchazón, secreción, señal de dolor y extrusión del artículo de ensayo. Adicionalmente, se observaron los animales post administración en cuanto a signos de toxicidad manifiesta a lo largo de la duración del estudio.

Los dos estudios indicaron que (1) todas las dosis de la formulación de risperidona/ATRIGEL® presentaron un estallido inicial de risperidona dentro de las 8 primeras horas post administración y se alcanzó la segunda concentración plasmática máxima (C_{max}) de risperidona activa del día 7 al 9 para las formulaciones de dosis 60 y 120 mg, (2) el área bajo la curva (AUC) fue proporcional a la dosis para las tres dosis, (3) la concentración de risperidona activa en plasma excedió de 25 ng/mL hasta el día 35 en las tres dosis y los niveles plasmáticos cayeron por debajo de 25 ng/mL el día 42 y estuvieron cerca de 0 el día 50, (4) a una hora post inyección, el RISPERDAL® CONSTA® de 50 mg mostró concentraciones plasmáticas superiores a 25 ng/mL, las concentraciones plasmáticas de risperidona disminuyeron a casi cero hasta el día 22 cuando la concentración plasmática de risperidona excedió de 100 ng/mL, las concentraciones plasmáticas de risperidona disminuyeron a 12 ng/mL el día 35 y disminuyeron a casi cero los días 42 a 50, (5) el AUC_{Día 0-50} de risperidona/ATRIGEL® 30 mg fue comparable a RISPERDAL® CONSTA® 50 mg, y (6) los perfiles farmacocinéticos de las tres dosis fueron repetibles.

Ejemplo 2.3

Se realizó un estudio farmacocinético en conejos para evaluar los datos previos obtenidos de los estudios de 28 días en ratas. La formulación de risperidona/ATRIGEL® elegida de los estudios en ratas fue risperidona suspendida al 15% en PLGH 65/35 (37 kDa) al 45% y N-metil-2-pirrolidona al 55%. Las dosis subcutáneas en el conejo fueron 30, 60, y 120 mg de risperidona de esta formulación. Los volúmenes de inyección en el conejo fueron 0,2, 0,4, y 0,8 mL. Se utilizó también en este estudio un control positivo de RISPERDAL® CONSTA® 50 mg (2 mL de inyección I M). La duración del estudio fue de 50 días con recogida de sangre a las 1, 2, 6, 12 horas, y 1, 3, 7, 14, 22, 28, 35, 42, y 45 días por la vena marginal de la oreja. El día 50, después de la recogida de sangre por punción cardíaca se sacrificó el animal y se separó el implante para determinación de la risperidona que permanece en el implante. Se extrajo el plasma siguiendo el procedimiento de extracción SPE del plasma para análisis de risperidona activa en plasma, descrito antes. Las concentraciones de risperidona activa se analizaron utilizando el método de cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa para la cuantificación de risperidona y 9-hidroxirisperidona, descrito antes. Las concentraciones de risperidona activa en cada punto de tiempo se listan en la Tabla 27.

Tabla 27

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 50 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
Grupo I:	Día 0,04	39,5	35,7	11,5
RISPERDAL® CONSTA® 50 mg		49,7		
Ejemplo		23,5		
Referencia		41,6		
		24,0		
	Día 0,08	22,6	24,2	7,0
		34,2		
		17,7		
		28,2		
		18,2		
	Día 0,25	9,2	9,6	2,9
		14,4		
		8,5		
		9,2		
		6,8		
	Día 0,5	0,2	3,0	2,0
		4,9		
		2,5		
		4,9		
		2,3		
	Día 1	0,2	2,7	1,5
		3,2		
		3,5		
		3,8		
		2,9		
	Día 3	14,3	8,3	3,6
		8,2		
		5,8		
		8,2		
		5,0		
	Día 7	3,5	4,3	1,6
		4,7		
		5,8		
		5,6		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 50 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		2,0		
	Día 14	0,2	5,1	3,5
		8,4		
		8,4		
		3,5		
		5,1		
	Día 22	77,3	102,5	25,7
		136,5		
		101,1		
		119,1		
		78,6		
	Día 28	27,8	58,1	25,7
		63,8		
		94,4		
		64,8		
		39,8		
	Día 35	11,9	15,8	3,8
		14,8		
		21,9		
		13,9		
		16,6		
	Día 42	32,5	108,6	52,9
		172,2		
		95,1		
		100,9		
		142,2		
	Día 45	10,3	2,1	4,6
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		0,0		
	Día 45	10,3	2,1	4,6
		0,0		
		0,0		
		0,0		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 50 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		0,0		
	Día 50	0,0	1,7	3,8
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		8,4		
Grupo II: 120 mg de risperidona	Día 0,04	98,8	103,5	23,4
(Risperidona al 15% en PLGHp 65/35 (InV 0,37) al 45% y NMP al 55%)		79,3		
		137,3		
		115,7		
		86,7		
Ejemplo	Día 0,08	134,2	166,6	35,7
Referencia		184,2		
		220,5		
		152,4		
		141,6		
	Día 0,25	134,2	107,3	18,3
		86,2		
		115,2		
		97,6		
		103,5		
	Día 0,5	112,7	95,2	10,3
		94,0		
		86,1		
		93,1		
		90,2		
	Día 1	109,6	84,1	30,7
		41,4		
		111,5		
		94,9		
		63,2		
	Día 3	92,7	55,4	24,0
		34,5		
		38,0		
		65,2		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 50 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		46,4		
	Día 7	151,0	344,0	334,8
		110,1		
		906,7		
		400,0		
		152,3		
	Día 14	184,0	142,9	49,4
		82,5		
		113,5		
		132,7		
		201,7		
	Día 22	36,1	42,8	17,8
		27,1		
		34,8		
		42,8		
		73,0		
	Día 28	36,3	48,7	8,5
		43,4		
		54,3		
		54,0		
		55,4		
	Día 35	11,9	22,8	11,6
		39,6		
		27,2		
		23,3		
		11,9		
	Día 42	0,0	1,6	3,6
		0,0		
		0,0		
		8,1		
	Día 45	0,0	0,0	0,0
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		0,0		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 50 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
	Día 50	0,0	1,6	3,5
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		7,9		
Grupo III: 60 mg de risperidona	Día 0,04	56,7	77,6	17,8
(Risperidona al 15% en PLGHp 65/35 (InV 0,37) al 45% y NMP al 55%)		85,2		
		62,9		
		82,5		
		100,6		
Ejemplo	Día 0,08	108,6	88,5	18,0
Referencia		102,7		
		63,5		
		80,8		
		87,0		
	Día 0,25	98,8	86,1	25,5
		119,2		
		57,5		
		63,7		
		91,2		
	Día 0,5	85,5	82,5	21,7
		112,7		
		51,7		
		79,7		
		82,9		
	Día 1	64,6	61,0	22,7
		77,0		
		36,4		
		87,8		
		39,4		
	Día 3	36,7	30,9	8,6
		37,3		
		19,6		
		37,1		
		23,7		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 50 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
	Día 7	97,9	106,3	42,4
		152,3		
		105,0		
		41,5		
		134,5		
	Día 14	57,4	79,3	44,6
		157,8		
		67,9		
		47,4		
		66,1		
	Día 22	37,5	30,3	8,5
		32,2		
		19,7		
		38,9		
		23,2		
	Día 28	37,5	46,3	17,9
		34,8		
		37,0		
		44,6		
		77,7		
	Día 35	29,4	28,7	7,1
		36,5		
		17,9		
		32,9		
		26,5		
	Día 42	20,2	5,6	8,8
		0,0		
		0,0		
		7,7		
		0,0		
	Día 45	0,0	0,0	0,0
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		0,0		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 50 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
	Día 50	0,0	3,1	4,2
		7,9		
		0,0		
		0,0		
		7,6		
Grupo IV: 30 mg de risperidona	Día 0,04	81,4	60,0	17,9
(Risperidona al 15% en PLGHp 65/35 (InV 0,37) al 45% y NMP al 55%)		73,6		
		52,1		
		56,9		
		36,3		
Ejemplo	Día 0,08	88,1	72,4	19,5
Referencia		96,5		
		57,7		
		68,7		
		50,8		
	Día 0,25	73,1	60,8	16,1
		79,1		
		56,5		
		57,7		
		37,8		
	Día 0,5	86,5	58,2	20,7
		71,6		
		45,1		
		52,8		
		35,0		
	Día 1	96,5	55,0	32,5
		83,4		
		32,1		
		37,6		
		25,4		
	Día 3	42,8	28,4	13,9
		43,0		
		21,0		
		23,2		
		11,9		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 50 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
	Día 7	24,2	34,0	21,1
		23,3		
		15,6		
		68,9		
		37,9		
	Día 14	27,7	61,2	47,9
		141,2		
		28,3		
		70,2		
		38,7		
	Día 22	26,2	23,1	6,8
		18,7		
		13,3		
		28,6		
		28,7		
	Día 28	32,5	27,1	5,5
		24,7		
		24,4		
		33,3		
		20,8		
	Día 35	20,2	21,5	2,4
		23,6		
		18,8		
		24,4		
		20,5		
	Día 42	17,5	5,1	7,8
		8,2		
		0,0		
		0,0		
		0,0		
	Día 45	17,6	3,5	7,9
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		0,0		

Concentraciones plasmáticas de risperidona activa de 50 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
	Día 50	16,0	4,8	7,1
		7,8		
		0,0		
		0,0		
		0,0		

Todos los implantes eran pequeños o no se encontraron el día 50. Se analizó la risperidona que quedaba en los implantes utilizando el método de extracción del implante y cromatografía de líquidos de alta resolución, cuyos resultados se resumen en la Tabla 28.

Tabla 28

Liberación de risperidona el Día 50 después de una única inyección s.c. en conejos				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% de risperidona liberada	% medio de risperidona liberada	Desviación estándar
Grupo I: RISPERDAL®	Día 50	100	100	0
CONSTA® 50 mg		100		
Ejemplo		100		
Referencia		100		
		100		
Grupo II: 120 mg de risperidona	Día 50	100	100	0
(Risperidona al 15% en		100		
PLGHp 65/35 (InV 0,37) al 45%/NMP)		100		
Ejemplo		100		
Referencia		100		
Grupo III: 60 mg de risperidona	Día 50	100	100	0
(Risperidona al 15% en		100		
PLGHp 65/35 (InV 0,37) al 45%/NMP)		100		
Ejemplo		100		
Referencia		100		
Grupo IV: 30 mg de risperidona	Día 50	100	100	0
(Risperidona al 15% en		100		
PLGHp 65/35 (InV 0,37) al 45%/NMP)		100		
Ejemplo		100		
Referencia		100		

No se confirmó de nuevo en este estudio ninguna o sólo una mínima irritación de la piel. Todos los implantes eran pequeños o no se encontraron el día 50. Todas las dosis de las formulaciones de risperidona/ATRIGEL® mostraron una concentración inicial de risperidona activa en plasma dentro de las primeras 4 horas del estudio de 50 días. La segunda C_{max} se alcanzó el día 7 para la formulación de 60 y 120 mg. Las concentraciones plasmáticas de risperidona eran proporcionales a la dosis. La concentración de risperidona excedió de 25 ng/mL hasta el día 35 de este estudio en conejos. Las concentraciones plasmáticas de risperidona cayeron por debajo de 25 ng/mL el día 42 y fueron casi cero el día 50 para las 3 dosis.

En una hora, la inyección de RISPERDAL® CONSTA® 50 mg mostró concentraciones plasmáticas superiores a 25 ng/mL. Las concentraciones plasmáticas para este producto en 14 días disminuyeron a casi cero hasta el día 22 cuando la concentración plasmática de risperidona excedió de 100 ng/mL. Las concentraciones plasmáticas de risperidona disminuyeron a 12 ng/mL el día 35 y disminuyeron a casi cero desde el día 42 hasta el día 50.

El área bajo la curva de concentración plasmática (AUC_{Día 0-50}) para cada formulación, la concentración plasmática más alta de risperidona (C_{max}), y el tiempo (T_m) para este estudio en conejos se presentan en la Tabla 29. Los perfiles farmacocinéticos para todas las formulaciones inyectadas en este estudio en conejos se muestran en la FIG. 15.

Tabla 29

Parámetros farmacocinéticos para el Ejemplo 2.3, Ejemplos de referencia			
FORMULACIÓN	C _{MAX} NG/ML	T _M	AUC _{días 0-50} NG-DÍA/ML
RISPERDAL® CONSTA® 50 MG	102,5	DÍA 22	1334,7
RISPERIDONA/ATRIGEL® 120 MG	344,0	DÍA 7	4102,7
RISPERIDONA/ATRIGEL® 60 MG	106,3	DÍA 7	2159,5
RISPERIDONA/ATRIGEL® 30 MG	72,4	2 HORAS	1384,4

Ejemplo 2.4

Se realizó un segundo estudio farmacocinético en conejos para confirmar los datos del estudio previo de 50 días en conejos (Ejemplo 2.3). Las dosis subcutáneas en el conejo fueron 30, 60, y 120 mg de risperidona en la formulación seleccionada. Los volúmenes de inyección en el conejo fueron 0,2, 0,4, y 0,8 mL. La duración del estudio fue de 35 días con recogida de sangre a las 1, 2, 4, 6, 8, y 12 horas y los días 1, 4, 9, 16, 22, y 30 por la vena marginal de la oreja. El día 35, después de la recogida de sangre por punción cardíaca se sacrificó el animal y se separó el implante para determinación de la risperidona que quedaba en el implante.

Se analizó el plasma siguiendo el procedimiento de extracción SPE del plasma para análisis de risperidona activa en plasma, descrito antes. Las concentraciones de risperidona activa se analizaron utilizando el método de cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa para la cuantificación de risperidona y 9-hidroxirisperidona, descrito antes. Las concentraciones de risperidona activa en cada punto de tiempo se listan en la Tabla 30.

Tabla 30

Concentraciones de risperidona activa de 35 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
Grupo I: 120 mg de risperidona	Día 0,02	123,1	100,7	23,3
(Risperidona al 15% en		120,1		
PLGHp 65/35 (InV 0,37) al 45% y		91,0		
NMP al 55%)		103,3		
Ejemplo		66,1		
Referencia	Día 0,04	84,8	137,8	44,2
		197,3		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 35 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		165,5		
		128,6		
		113,0		
	Día 0,08	179,9	203,2	42,8
		249,3		
		250,0		
		163,4		
		173,5		
	Día 0,16	217,8	257,7	39,5
		317,2		
		262,2		
		265,7		
		225,5		
	Día 0,25	301,4	277,0	33,9
		292,8		
		309,2		
		234,3		
		247,1		
	Día 0,33	162,7	236,3	79,2
		234,6		
		345,6		
		278,9		
		159,6		
	Día 0,5	219,2	206,9	21,5
		237,1		
		203,3		
		188,1		
		186,6		
	Día 1	129,3	149,3	58,0
		111,4		
		247,7		
		153,1		
		105,2		
	Día 4	111,3	98,3	34,4
		157,1		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 35 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		67,3		
		97,4		
		135,8		
		61,5		
		73,0		
		131,0		
		59,9		
		88,3		
	Día 9	209,5	280,7	181,5
		231,4		
		222,0		
		225,3		
		277,5		
		154,7		
		210,3		
		787,7		
		274,9		
		213,6		
	Día 16	120,2	149,2	54,8
		120,2		
		283,4		
		132,6		
		160,0		
		119,3		
		157,3		
		187,4		
		108,9		
		103,1		
	Día 23	86,7	78,9	22,4
		110,4		
		88,2		
		40,5		
		79,7		
		48,8		
		91,5		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 35 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		103,5		
		75,2		
		64,2		
	Día 30	28,3	30,2	14,1
		21,7		
		41,8		
		0,0		
		31,5		
		30,7		
		38,5		
		48,5		
		41,9		
		19,4		
	Día 35	0,0	4,9	9,1
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		18,9		
		0,0		
		5,5		
		24,6		
		0,0		
Grupo II: 60 mg de risperidona	Día 0,02	95,5	89,5	9,2
(Risperidona al 15% en		98,6		
PLGHp 65/35 (InV 0,37)		79,2		
al 45% y				
NMP al 55%)		94,5		
Ejemplo		79,9		
Referencia	Día 0,04	158,2	94,6	39,4
		56,5		
		76,0		
		78,0		
		104,1		
	Día 0,08	105,5	168,9	45,5

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 35 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		169,9		
		147,6		
		198,5		
		222,9		
	Día 0,16	231,4	141,9	54,5
		96,2		
		107,0		
		153,5		
		121,4		
	Día 0,25	148,1	164,7	21,1
		141,7		
		190,4		
		161,1		
		182,0		
	Día 0,33	169,1	152,2	43,7
		100,4		
		213,2		
		121,7		
		156,9		
	Día 0,5	97,0	159,6	58,2
		128,7		
		171,3		
		149,6		
		251,4		
	Día 1	90,7	95,4	33,6
		55,3		
		139,1		
		73,9		
		117,8		
	Día 4	55,9	60,5	11,0
		69,8		
		51,5		
		60,3		
		55,1		
		58,2		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 35 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		66,3		
		49,1		
		53,1		
		85,8		
	Día 9	166,5	188,8	110,9
		215,0		
		142,4		
		119,2		
		110,2		
		140,1		
		285,6		
		463,9		
		125,0		
		119,9		
	Día 16	105,2	96,1	36,7
		101,2		
		131,6		
		94,5		
		168,7		
		68,1		
		69,6		
		98,0		
		33,0		
		91,6		
	Día 23	74,8	48,6	36,5
		27,3		
		66,5		
		35,7		
		133,3		
		42,1		
		34,4		
		48,0		
		0,0		
		23,9		
	Día 30	26,1	20,0	15,6

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 35 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		0,0		
		40,3		
		23,7		
		18,5		
		21,6		
		0,0		
		41,7		
		0,0		
		27,6		
	Día 35	0,0	4,4	6,1
		10,9		
		0,0		
		13,8		
		0,0		
		13,8		
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		5,5		
Grupo III: 30 mg de risperidona	Día 0,02	51,6	70,2	14,7
(Risperidona al 15% en		70,5		
PLGHp 65/35 (InV 0,37) al 45% y		91,4		
NMP al 55%)		63,1		
Ejemplo		74,4		
Referencia	Día 0,04	83,8	67,1	26,3
		53,5		
		34,1		
		101,7		
		62,1		
	Día 0,08	62,4	94,5	26,2
		132,1		
		79,8		
		93,8		
		104,4		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 35 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
	Día 0,16	141,9	113,5	39,9
		94,3		
		51,8		
		143,3		
		136,3		
	Día 0,25	72,5	82,9	16,7
		97,8		
		94,3		
		91,2		
		58,8		
	Día 0,33	145,5	106,5	30,7
		103,9		
		59,7		
		110,5		
		112,8		
	Día 0,5	84,0	85,4	14,6
		101,7		
		73,5		
		98,8		
		69,1		
	Día 1	88,3	76,1	21,8
		60,9		
		47,8		
		81,0		
		102,3		
	Día 4	43,0	53,3	27,8
		38,3		
		42,8		
		47,0		
		72,7		
		45,5		
		37,8		
		126,1		
		48,2		
		31,5		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 35 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
	Día 9	136,0	88,1	38,3
		56,6		
		162,0		
		58,6		
		96,1		
		104,1		
		92,5		
		51,6		
		45,7		
		78,3		
	Día 16	28,0	51,8	16,5
		53,3		
		55,9		
		64,5		
		35,6		
		86,3		
		42,9		
		42,9		
		47,3		
		60,9		
	Día 23	0,0	24,7	15,5
		31,1		
		17,4		
		29,7		
		22,0		
		44,9		
		23,8		
		0,0		
		39,3		
		38,8		
	Día 30	0,0	19,0	8,7
		23,2		
		9,0		
		21,9		
		19,7		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 35 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		24,8		
		25,2		
		17,2		
		19,2		
		29,8		
	Día 35	0,0	2,9	6,1
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		13,2		
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		15,5		

Todos los implantes eran pequeños el día 35. Los datos de recuperación del implante se listan en la Tabla 31.

Tabla 31

Concentraciones de risperidona activa				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
Grupo I: 120 mg de risperidona	Día 35	100,0	99,8	0,3
Risperidona al 15% en		100,0		
PLGHp 65/35 (InV 0,37) al 45%/NMP)		100,0		
Ejemplo		100,0		
Referencia		100,0		
		99,2		
		100,0		
		100,0		
		99,4		
		100,0		
Grupo II: 60 mg de risperidona	Día 35	99,7	99,8	0,3
(Risperidona al 15% en		100,0		
PLGHp 65/35 (InV 0,37) al 45%/NMP)		100,0		

Concentraciones de risperidona activa				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	% liberado	% medio liberado	Desviación estándar
Ejemplo		98,9		
Referencia		99,9		
		99,8		
		100,0		
		100,0		
		100,0		
		100,0		
Grupo III: 30 mg de risperidona	Día 35	100,0	99,5	0,8
(Risperidona al 15% en		99,9		
PLGHp 65/35 (InV 0,37) al 45%/NMP)		99,9		
Ejemplo		99,9		
Referencia		100,0		
		99,1		
		99,9		
		99,0		
		99,8		
		97,4		

No se confirmó de nuevo en este estudio ninguna o sólo una mínima irritación de la piel. Todos los implantes eran pequeños el día 35. Todas las dosis de las formulaciones de risperidona/ATRIGEL® mostraron un estallido inicial de risperidona activa en plasma dentro de las primeras 8 horas del estudio de 35 días. Las concentraciones de risperidona para cada dosis eran dependientes de la dosis y el perfil de risperidona en plasma presentó un segundo estallido de risperidona el día 9 en este estudio para la dosis de 60 y 120 mg de risperidona. La concentración de risperidona excedió de 25 ng/mL hasta el día 30 de este estudio en conejos. Las concentraciones plasmáticas de risperidona cayeron por debajo de 25 ng/mL el día 35 para las 3 dosis de risperidona/ATRIGEL®.

El área bajo la curva ($AUC_{Día\ 0-35}$) para cada formulación, la concentración plasmática más alta de risperidona (C_{max}) y el tiempo (T_M) para este estudio en conejos se muestran en la Tabla 32. Los perfiles farmacocinéticos para todas las formulaciones inyectadas en este estudio de conejos se muestran en la FIG. 16.

Tabla 32

Parámetros farmacocinéticos para el Ejemplo 2.4, Ejemplos de referencia			
FORMULA	C_{MAX} NG/ML	T_M	$AUC_{Día\ 0-35}$ NG-DÍA/ML
RISPERIDONA/ATRIGEL® 120 MG	280,7	DÍA 9	4298,9
RISPERIDONA/ATRIGEL® 60 MG	188,8	DÍA 9	2860,2
RISPERIDONA/ATRIGEL® 30 MG	113,5	4 HORAS	1654,4

Ejemplo 3

Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos en perros

El propósito de este estudio fue determinar los perfiles farmacocinéticos de formulaciones de risperidona/ATRIGEL® y evaluar el efecto anti-emético en perros. En el Ejemplo 3 se evaluó la formulación de risperidona/ATRIGEL® seleccionada para farmacocinética y farmacodinámica en el perro. Se realizó este estudio preclínico en perros, utilizando perros machos Beagle. Se inyectaron subcutáneamente seis perros por artículo de ensayo con una dosis

5 completa del artículo de ensayo a 30 o 60 mg de risperidona. Se inyectó un grupo con el sistema de administración ATRIGEL® y se inyectó intramuscularmente un grupo, con anestesia, con 2 mL de la formulación de RISPERDAL® CONSTA® de 50 mg como control negativo y positivo respectivamente. La duración del estudio fue de 45 días con recogida de sangre a las 1, 2, 6, y 8 horas, y los días 1, 3, 7, 10, 14, 21, 28, 35, 42, y 45. El estudio farmacodinámico se realizó también los días 1, 3, 7, 10, 14, 21, 28, 35, 42, y 45.

10 En puntos de tiempo específicos, se recogieron aproximadamente 2-3 mL de sangre de cada perro en tubos con K₃EDTA. Se transfirió la fracción de plasma a tubos de cultivo de plástico de 5 mL etiquetados y se conservó a -86 °C. Se extrajo el plasma siguiendo el procedimiento de extracción SPE del plasma para análisis de risperidona activa en plasma, descrito antes. Las concentraciones de risperidona activa se analizaron utilizando el método de cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa para la cuantificación de risperidona y 9-hidroxirisperidona, descrito antes.

15 La concentración plasmática de risperidona activa se calculó basada en ambas, risperidona y 9-hidroxirisperidona. La concentración plasmática de risperidona activa se calculó basada en ambas, risperidona y 9-hidroxirisperidona y se presenta en la Tabla 33.

Tabla 33

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
Grupo I: RISPERDAL® CONSTA®,	Día 0,04	5,1	7,7	2,7
50 mg, IM		11,8		
Ejemplo		7,8		
Referencia		4,4		
		8,6		
		8,3		
	Día 0,08	5,7	7,5	3,5
		8,3		
		11,7		
		2,3		
		10,8		
		6,4		
	Día 0,25	2,9	3,3	1,9
		4,8		
		3,9		
		2,7		
		5,5		
		0,0		
	Día 0,33	2,5	2,8	1,6
		4,0		
		3,6		
		1,9		
		4,5		
		0,0		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
	Día 1	0,5	0,9	0,7
		1,3		
		0,6		
		0,9		
		2,1		
		0,0		
	Día 3	0,5	2,7	3,8
		10,0		
		3,8		
		0,5		
		1,1		
		0,0		
	Día 7	2,9	2,7	2,8
		6,8		
		0,0		
		5,1		
		1,2		
		0,0		
	Día 10	0,8	8,4	16,6
		6,0		
		0,0		
		42,0		
		1,4		
		0,0		
	Día 14	2,0	11,4	21,6
		9,2		
		0,4		
		54,9		
		1,7		
		0,5		
	Día 21	33,7	43,6	24,9
		65,6		
		71,3		
		49,2		
		39,1		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		2,3		
	Día 28	98,5	103,6	57,6
		112,8		
		92,3		
		56,8		
		210,4		
		51,0		
	Día 35	35,0	50,9	70,0
		43,7		
		0,0		
		12,8		
		190,3		
		23,7		
	Día 42	0,0	11,6	25,7
		5,7		
		0,0		
		0,0		
		63,9		
		0,0		
	Día 45	0,0	4,8	11,8
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		28,8		
		0,0		
Grupo II: PLGH 65/35	Día 0,04	0,0	0,9	1,2
(InV 0,37) al 45% y		0,0		
NMP al 55%		2,6		
Ejemplo		0,0		
Referencia		2,3		
		0,4		
	Día 0,08	0,0	0,0	0,0
		0,0		
		0,0		
		0,0		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		0,0		
		0,0		
	Día 0,25	0,0	0,0	0,0
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		0,0		
	Día 0,33	0,0	0,0	0,0
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		0,0		
	Día 1	0,0	0,0	0,0
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		0,0		
Grupo III: 60 mg de risperidona	Día 0,04	4,9	33,3	31,6
(RSP al 15% en		2,2		
PLGHp 65/35 (InV 0,37) al 45%/NMP)		28,4		
Ejemplo		54,5		
Referencia		85,0		
		24,7		
	Día 0,08	81,2	114,1	50,9
		75,7		
		110,5		
		157,7		
		192,9		
		66,4		
	Día 0,25	84,4	106,4	65,4
		62,4		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		85,5		
		139,6		
		222,6		
		44,0		
	Día 0,33	84,8	95,2	56,4
		63,2		
		122,7		
		74,9		
		193,4		
		32,0		
	Día 1	49,7	65,9	41,1
		41,5		
		64,6		
		77,1		
		140,3		
		22,1		
	Día 3	36,0	54,7	33,2
		52,6		
		44,1		
		79,5		
		105,0		
		11,0		
	Día 7	56,5	72,4	52,2
		70,2		
		62,9		
		58,9		
		171,2		
		14,5		
	Día 10	60,9	104,4	110,8
		134,3		
		25,8		
		55,1		
		316,6		
		33,7		
	Día 14	86,0	56,1	41,7

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		83,7		
		11,5		
		38,0		
		107,4		
		10,5		
	Día 21	14,8	7,9	6,3
		15,2		
		2,7		
		6,0		
		8,7		
		0,0		
	Día 28	5,1	3,5	2,9
		7,4		
		2,1		
		1,1		
		5,4		
		0,0		
	Día 35	13,3	8,3	6,5
		11,3		
		11,4		
		0,0		
		13,8		
	Día 42	0,0	0,0	0,0
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		0,0		
	Día 45	0,0	0,0	0,0
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		0,0		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
Grupo IV: 30 mg de risperidona (RSP al 15% en PLGHp 65/35 (InV 0,37) al 45%/NMP) Ejemplo Referencia	Día 0,04	19,1	45,0	20,5
		35,3		
		32,7		
		50,7		
		77,4		
		55,0		
	Día 0,08	20,7	54,0	37,6
		22,4		
		37,3		
		78,2		
	117,7			
	47,8			
Día 0,25	16,0	45,5	32,6	
	18,3			
	48,3			
	41,3			
	106,2			
	42,7			
Día 0,33	13,3	38,9	33,8	
	9,7			
	41,9			
	28,8			
	102,8			
	36,5			
Día 1	10,9	30,6	28,6	
	13,2			
	34,6			
	16,0			
	86,4			
	22,3			
Día 3	16,3	36,1	25,2	
	6,2			
	44,9			
	26,0			

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		76,2		
		46,9		
	Día 7	9,2	29,3	31,9
		6,1		
		14,3		
		24,3		
		91,9		
		30,3		
	Día 10	20,1	51,5	54,4
		4,9		
		32,1		
		77,7		
		150,5		
		23,8		
	Día 14	3,8	27,1	31,9
		5,1		
		38,0		
		9,4		
		86,9		
		19,5		
	Día 21	1,1	2,0	2,9
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		3,9		
		7,1		
	Día 28	0,0	0,6	1,1
		0,0		
		2,8		
		0,8		
		0,0		
		0,0		
	Día 35	0,0	0,0	0,0
		0,0		
		0,0		

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		0,0		
		0,0		
		0,0		
	Día 42	0,0	0,0	0,0
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		0,0		
	Día 45	0,0	0,0	0,0
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		0,0		

Por la tarde, en los puntos de tiempo especificados, se inyectó cada perro con apomorfina y se monitorizó para determinar el efecto emético del fármaco. Una característica de la risperidona en plasma es la prevención de la emesis.

5 Se evaluaron los sitios de inyección en cada punto de tiempo para cualquier anomalía incluyendo eritema, sangrado, hinchazón, secreción, señal de dolor y extrusión del artículo de ensayo. Adicionalmente, se observaron los animales post administración en cuanto a signos de toxicidad manifiesta a lo largo de la duración del estudio.

10 Se analizó el plasma siguiendo el procedimiento de extracción SPE del plasma para análisis de risperidona activa en plasma, descrito antes. Las concentraciones de risperidona activa se analizaron utilizando el método de cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa para la cuantificación de risperidona y 9-hidroxisperidona, descrito antes. No se confirmó ninguna irritación o sólo una mínima irritación de la piel y fue concordante con los estudios previos en conejos.

15 Las dos dosis de las formulaciones de risperidona/ATRIGEL® mostraron una concentración plasmática de risperidona inicial máxima antes de las 2 primeras horas del estudio de 45 días. Las concentraciones de risperidona para cada dosis fueron dosis-dependientes y el perfil de risperidona en plasma presentó un segundo estallido de risperidona el día 10 (51,0 ng/mL y 104,4 ng/mL) para las dosis de 30 y 60 mg de risperidona. La concentración de risperidona excedió de 5 ng/mL hasta el día 21 en este estudio en perros para la dosis de 60 mg. Los niveles plasmáticos de risperidona fueron inferiores a 10 ng/mL desde el día 21 hasta el día 35. No hubo concentraciones de risperidona detectables los días 42 y 45 para la formulación de 60 mg de risperidona. La risperidona en plasma del grupo de 30 mg de Risperidona/ATRIGEL® demostró ser inferior a 5 ng/mL el día 21 y las concentraciones de risperidona fueron casi cero en los días 28 a 45.

25 El grupo de RISPERDAL® CONSTA® 50 mg (Grupo I) presentó una concentración plasmática inicial de risperidona de 7,7 ng/mL. Las concentraciones plasmáticas de risperidona continuaron estando en esta concentración o por debajo de ella hasta el día 14 cuando la concentración de risperidona en plasma aumentó hasta un valor medio de 11,4 ng/mL. Las concentraciones plasmáticas más altas (C_{max}) de risperidona para este producto se encontraron el día 28, 104,4 ng/mL. Las concentraciones plasmáticas de risperidona el día 42 se redujeron a 11,4 ng/mL y el día 45 la risperidona en plasma fue de 4,8 ng/mL.

El área bajo la curva ($AUC_{Día 0-45}$) para cada formulación, la concentración plasmática más alta de risperidona (C_{max}) y el tiempo (T_m) para este estudio en perros se muestran en la Tabla 34, Los perfiles farmacocinéticos para todas las formulaciones inyectadas en este estudio en perros se muestran en la FIG. 17.

Tabla 34

Parámetros farmacocinéticos para el Ejemplo 3,1			
FÓRMULA	C _{MAX} NG/ML	T _M	AUC _{DÍA 0-45} NG-DÍA/ML
RISPERDAL® CONSTA® 120 MG	103,6	DÍA 28	1561,1
RISPERIDONA/ATRIGEL® 60 MG	114,1	2 HORAS	1379,6
RISPERIDONA/ATRIGEL® 30 MG	54,0	2 HORAS	626,9

5 Se midieron las características farmacodinámicas de la risperidona en plasma por los efectos antiemesis de la risperidona en plasma. En todos los puntos de tiempo previamente descritos, se inyectaron los perros con una administración intravenosa de apomorfina. Después de la administración de apomorfina, se observó el perro durante 15 minutos en cuanto a emesis y los perros que presentaban emesis se registraron como positivos. Los resultados de este ensayo se registraron en la Tabla 35.

10 Todos los perros en el grupo de ATRIGEL® tenían emesis en todos los puntos de tiempo. Los perros en el grupo de dosis de 30 mg de risperidona/ATRIGEL® no presentaron emesis hasta el día 21 del estudio. El día 28, el 33% de los perros presentaron un efecto antiemético. Los perros de este grupo presentaron los días 35 hasta 45 un efecto antiemético de 0-17%. La dosis de 60 mg de risperidona/ATRIGEL® no presentó emesis hasta el día 21 y el efecto antiemético se demostró en el 83% de los perros el día 28. Se observó el efecto antiemético en 50-67% de los perros de este grupo desde los días 35 hasta 45. La dosis de 50 mg de RISPERDAL® CONSTA® presentó un efecto antiemético variable desde el día 1 hasta el día 21. El efecto antiemético fue del 100% para estos perros los días 28 y 35. Disminuyó los días 42 y 45.

15 El perfil farmacocinético para los perros fue concordante con el efecto antiemético observado. Las concentraciones plasmáticas más altas de risperidona protegieron a los perros de la emesis. La formulación de 30 mg de risperidona/ATRIGEL® presentó el 100% de actividad farmacodinámica hasta el día 21 y disminuyó al 33% el día 28. En los puntos de tiempo después del día 28, el efecto antiemético fue cero y las concentraciones plasmáticas de risperidona no fueron detectables. La formulación de 60 mg de risperidona/ATRIGEL® fue casi el 100% de eficaz contra la emesis hasta el día 28 y presentó alguna actividad hasta el final del estudio (día 45). El producto RISPERDAL® CONSTA® tuvo su actividad anti-emética más alta desde el día 14 hasta el 35 en este estudio. Los días 42 y 45 la actividad farmacodinámica había disminuido.

Tabla 35

Farmacodinámica de Risperidona/ATRIGEL® en perros. % de perros que presentan un efecto antiemético utilizando apomorfina				
TIEMPO DÍA	RISPERDAL® CONSTA® 50 MG	RISPERIDONA/ ATRIGEL® 30 MG	RISPERIDONA/ ATRIGEL® 60 MG	ATRIGEL® CONTROL
1	50% (3/6)	100% (6/6)	100% (6/6)	0% (0/6)
3	83% (5/6)	100% (6/6)	100% (6/6)	0% (0/6)
7	67% (4/6)	100% (6/6)	100% (6/6)	0% (0/6)
10	50% (3/6)	100% (6/6)	100% (6/6)	0% (0/6)
14	83% (5/6)	100% (6/6)	100% (6/6)	0% (0/6)
21	83% (5/6)	100% (6/6)	100% (6/6)	0% (0/6)
28	100% (6/6)	33% (2/6)	83% (5/6)	0% (0/6)
35	100% (6/6)	17% (1/6)	67% (4/6)	0% (0/6)
42	67% (4/6)	17% (1/6)	50% (3/6)	0% (0/6)
45	33% (2/6)	0% (0/6)	50% (3/6)	0% (0/6)

Ejemplo 4

25 Segundos estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos en perros

Teniendo en cuenta las bajas concentraciones plasmáticas de risperidona y el efecto antiemético inferior al 100% del día 28 revelados en el estudio en perros del Ejemplo 3, se realizó un segundo estudio farmacocinético y

farmacodinámico en perros (Ejemplo 4) para determinar si ligeras modificaciones a la risperidona en sistema de administración ATRIGEL® podrían reducir la liberación inicial y aumentar la duración de la liberación del fármaco. Por ejemplo, se evaluaron tres formulaciones de risperidona/ATRIGEL® que utilizan otros polímeros distintos a los identificados como PLGHp 65/35 (37K). Las formulaciones incluyen: (1) 60 mg de risperidona, (risperidona al 15% en PLGHp 75/25 (37K) al 45%/N-metil-2-pirrolidona), (2) 60 mg de risperidona, (risperidona al 15% en PLGHp 80/20 (42K) al 45%/N-metil-2-pirrolidona), y (3) 60 mg de risperidona, (risperidona al 15% en poli(lactida-co-glicolida) 65/35 (Dod) (19K) al 50%/N-metil-2-pirrolidona).

Se inyectaron subcutáneamente seis perros machos Beagle por artículo de ensayo con una dosis completa del artículo de ensayo a 60 mg de risperidona. La duración del estudio fue de 45 días con recogida de sangre a las 1, 2, 6, y 8 horas, y los días 1, 3, 7, 10, 14, 21, 29, 35, 42, y 45. El estudio farmacodinámico se realizó también los días 1, 3, 7, 10, 14, 21, 29, 35, 42, y 45. La recogida y análisis de sangre y los estudios farmacodinámicos se realizaron siguiendo los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 3.

Se evaluaron los sitios de inyección en cada punto de tiempo para cualquier anomalía incluyendo eritema, sangrado, hinchazón, secreción, señal de dolor y extrusión del artículo de ensayo. Adicionalmente, se observaron los animales post administración en cuanto a signos de toxicidad manifiesta a lo largo de la duración del estudio. No se confirmó ninguna irritación o sólo una mínima irritación de la piel y fue concordante con los estudios previos.

Todas las formulaciones mostraron una concentración plasmática inicial máxima de risperidona dentro de las 6 primeras horas del estudio de 45 días. El perfil plasmático de risperidona mostró un segundo estallido de risperidona el día 10 (70,0 ng/mL y 88,4 ng/mL) para los Grupos I y III respectivamente. Ningún segundo estallido para el Grupo II. Las concentraciones plasmáticas de risperidona activa excedieron de 12 ng/ml hasta el día 29 y mantuvieron niveles detectables de risperidona el día 42 y 45 para todas las formulaciones.

Los perfiles farmacocinéticos para todas las formulaciones inyectadas en este estudio en perros se muestran en la FIG. 18, los datos detallados se presentan en la Tabla 36.

Tabla 36

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
Grupo I: 60 mg de risperidona (Risperidona al 15% en PLGHp 75/25 (37K) al 45%/NMP) 0,4 ml, inyección s.c.	Día 0,04	74,9	69,3	30,3
		91,9		
		62,3		
	Día 0,08	110,8	129,8	58,0
		49,9		
		25,8		
		116,9		
		203,6		
		140,9		
	Día 0,25	119,6	109,2	58,4
		166,1		
		31,4		
48,4				
165,3				
165,3				
	109,4			
	136,9			
	29,9			

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
	Día 0,33	115,6	93,4	51,2
		49,2		
		164,4		
		125,4		
		78,8		
		27,1		
	Día 1	47,3	62,4	19,5
		86,5		
		74,7		
		77,4		
		50,0		
		38,7		
	Día 3	17,2	53,5	36,4
		41,6		
		95,1		
		103,3		
		34,4		
		29,2		
	Día 7	18,6	45,3	24,7
		37,9		
		76,0		
		46,0		
		72,7		
		20,9		
	Día 10	27,2	70,0	55,1
		47,0		
		89,3		
		52,5		
		173,1		
		30,8		
	Día 14	25,6	41,3	19,8
		75,8		
		53,0		
		25,2		
		37,6		
		30,3		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
	Día 21	10,9	19,0	9,3
		34,0		
		26,0		
		13,8		
		11,2		
		18,2		
	Día 29	8,0	13,4	8,9
		25,5		
		23,8		
		9,9		
		6,6		
		6,4		
	Día 35	5,5	7,2	4,2
		15,2		
		6,2		
		8,1		
		5,1		
		3,2		
	Día 42	8,1	7,5	5,1
		14,6		
		6,2		
		4,6		
		11,4		
		0,0		
	Día 45	4,5	4,7	4,1
		10,2		
		5,8		
		7,6		
		0,0		
		0,0		
Grupo II: 60 mg de risperidona	Día 0,04	181,3	65,3	62,1
(Risperidona al 15% en		90,5		
PLGHp 80/20 (42K) al 45%/NMP)		37,5		
0,4 ml, inyección s.c.		27,8		
Ejemplo		35,4		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
Referencia		19,2		
	Día 0,08	168,5	75,1	49,4
		91,9		
		39,4		
		56,2		
		43,0		
		51,5		
	Día 0,25	120,4	85,4	26,1
		85,3		
		53,2		
		72,4		
		112,2		
		69,0		
	Día 0,33	78,6	75,2	29,3
		45,9		
		107,5		
		52,3		
		112,8		
		54,3		
	Día 1	106,0	83,0	45,2
		71,5		
		19,8		
		129,8		
		126,4		
		44,4		
	Día 3	76,1	35,3	20,8
		29,6		
		15,8		
		30,8		
		28,8		
		30,9		
	Día 7	39,6	26,1	11,6
		26,9		
		7,1		
		36,5		
		24,3		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		22,3		
	Día 10	29,4	22,1	11,8
		21,9		
		6,1		
		40,1		
		20,4		
		14,6		
	Día 14	20,3	22,6	13,9
		11,0		
		14,3		
		41,0		
		38,7		
		10,1		
	Día 21	20,3	15,6	10,5
		8,1		
		7,6		
		34,8		
		12,9		
		10,1		
	Día 29	17,0	21,7	11,1
		14,1		
		19,2		
		39,5		
		30,5		
		10,1		
	Día 35	17,2	16,8	8,4
		11,1		
		6,7		
		30,0		
		22,6		
		13,2		
	Día 42	10,0	6,2	5,2
		7,1		
		1,2		
		13,7		
		0,0		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		5,5		
	Día 45	7,0	3,4	3,2
		3,4		
		0,0		
		7,1		
		0,0		
		3,1		
Grupo III: 60 mg de risperidona	Día 0,04	35,5	32,7	13,3
(Risperidona al 15% en		56,1		
PLGHp 65/35 (D)		19,1		
(29K) al 50%/NMP)		25,4		
0,4 ml, inyección s.c.		24,1		
Ejemplo		35,9		
Referencia	Día 0,08	54,3	42,3	17,8
		66,2		
		20,7		
		40,5		
		23,2		
		48,8		
	Día 0,25	43,0	46,5	17,5
		54,8		
		77,1		
		33,3		
		28,6		
		41,9		
	Día 0,33	55,0	41,8	10,0
		41,0		
		43,4		
		50,3		
		30,8		
		30,5		
	Día 1	61,3	33,5	15,6
		24,8		
		22,9		
		26,7		
		22,4		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		42,8		
	Día 3	42,6	29,5	15,9
		29,0		
		18,8		
		17,8		
		14,7		
		54,3		
	Día 7	25,1	36,7	33,3
		25,8		
		23,2		
		37,5		
		7,0		
		101,8		
	Día 10	72,4	88,4	109,3
		50,5		
		43,2		
		40,3		
		15,7		
		308,5		
	Día 14	82,2	68,6	73,2
		30,8		
		66,1		
		14,4		
		11,8		
		206,4		
	Día 21	32,9	26,5	15,1
		9,5		
		43,6		
		20,2		
		11,0		
		41,9		
	Día 28	12,1	12,3	4,6
		6,7		
		15,9		
		8,2		
		12,0		

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		18,9		
	Día 35	6,9	8,0	4,7
		4,8		
		14,6		
		9,8		
		1,3		
		10,6		
	Día 42	3,2	4,8	3,4
		8,8		
		6,7		
		7,5		
		0,0		
		2,9		
	Día 45	0,0	1,3	2,6
		6,5		
		0,0		
		0,0		
		0,0		
		1,5		

El área bajo la curva ($AUC_{Día\ 0-45}$) para cada formulación, la concentración plasmática más alta (C_{max}) de risperidona y el tiempo (T_m) para este estudio en perros se muestran en la Tabla 37.

Tabla 37

Parámetros farmacocinéticos para el Ejemplo 4			
ARTÍCULO DE ENSAYO	$C_{MAX}(NG/ML)$	T_M	$AUC_{DÍA\ 0-45}(NG-ML)$
GRUPO I: 60 MG DE RISPERIDONA. RSP AL 15% EN PLGHP 75/25 (37K) AL 45%/NMP	129,8	2 HORAS	1270,7
GRUPO II: 60 MG DE RISPERIDONA. RSP AL 15% EN PLGHP 80/20 (42K) AL 45%/NMP (EJ. REFERENCIA)	85,4	6 HORAS	973,3
GRUPO IV: 60 MG DE RISPERIDONA. RSP AL 15% EN PLGP(D) 65/35 (27K) AL 45%/NMP (EJ. REFERENCIA)	46,5	6 HORAS	1339,1

5 La Tabla 38 muestra los resultados farmacodinámicos del estudio. El mismo perro del Grupo I vomitó el día 3 y el día 10 en 14-16 minutos después de la administración de apomorfina, otro perro en este grupo presentó emesis los días 42 y 45, todos los demás perros permanecieron sanos a lo largo del estudio. Todos los perros presentaron anti-emesis hasta el día 45 en el Grupo II excepto un perro que vomitó los dos días 42 y 45. Estos resultados indican que las formulaciones de los grupos I y II liberaron risperidona lentamente con el tiempo y permanecieron a niveles eficaces de risperidona en los perros durante 35 días. A partir del día 42, la concentración de risperidona activa en algunos animales (aproximadamente 16,6%) empezó a caer y no pudo retener el efecto antiemético. Todos los 10 perros del Grupo III estuvieron sanos hasta el día 29, 3 perros no presentaron anti-emesis los días 35 y 42, y 4 perros no presentaron anti-emesis el día 45. Estos resultados indican que la formulación del Grupo III era una

formulación de un mes con risperidona de liberación sostenida a un nivel eficaz durante 29 días. Sin embargo, el Grupo II presentó el mejor efecto antiemético a lo largo del estudio. Globalmente, las tres formulaciones liberaron cantidades eficaces sostenidas de risperidona a lo largo del tiempo y presentaron una eficacia mínima de 29 días.

Tabla 38

Farmacodinámica de Risperidona/ATRIGEL® en perros. % de perros que presentan un efecto antiemético utilizando apomorfina			
TIEMPO DÍA	60 MG DE RISPERIDONA (RISPERIDONA AL 15% EN PLGHP 75/25 (37K) AL 45% /NMP)	60 MG DE RISPERIDONA (RISPERIDONA AL 15% EN PLGHP 80/20 (42K AL 45%)/NMP EJ. REFERENCIA,	60 MG DE RISPERIDONA (RISPERIDONA AL 15% EN PLG 65/35 (DOD) (27K) AL 50% /NMP EJ. REFERENCIA,
1	100% (6/6)	100% (6/6)	100% (6/6)
3	83% (5/6)	100% (6/6)	100% (6/6)
7	100% (6/6)	100% (6/6)	100% (6/6)
10	83% (5/6)	100% (6/6)	100% (6/6)
14	100% (6/6)	100% (6/6)	100% (6/6)
21	100% (6/6)	100% (6/6)	100% (6/6)
29	100% (6/6)	100% (6/6)	100% (6/6)
35	100% (6/6)	100% (6/6)	50% (3/6)
42	83% (5/6)	83% (5/6)	50% (3/6)
45	83% (1/6)	83% (5/6)	33% (2/6)

5 Ejemplo 5

Terceros estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos en perros

El propósito de este estudio fue proporcionar datos farmacocinéticos orales frente a. datos farmacocinéticos de risperidona/ATRIGEL® para verificar la administración a los seres humanos. Por ejemplo, se seleccionó del Ejemplo 4 una formulación de risperidona/ATRIGEL® que contenía risperidona al 15% suspendida en un vehículo de administración de PLGHP 80/20 (42K) al 45%/N-metil-2-pirrolidona y se evaluó además en este estudio farmacocinético y farmacodinámico en perros. Se ensayaron tres grupos de ensayo basados en esta formulación seleccionada administrando 60, 90, o 120 mg de risperidona (Grupo IV, V, y VI) y se compararon con tres grupos control, RISPERDAL® comprimidos que contenían 2, 3, o 4 mg de risperidona (Grupo I, II, y III).

En este estudio se inyectaron subcutáneamente seis perros por artículo de ensayo con aproximadamente 400, 600, y 800 µl de la formulación identificada, que liberaron aproximadamente 60, 90, y 120 mg de risperidona respectivamente. Seis perros por artículo de control recibieron un comprimido oral diariamente durante 35 días. La duración del estudio fue de 56 días con recogida de sangre a las 1, 2, 4, 6, 8, y 12 horas, y 1, 3, 7, 10, 14, 21, 28, 35, y 42 días para los seis grupos. Se recogió sangre también los días 49 y 56 para los grupos de ATRIGEL®. El estudio farmacodinámico se realizó los días 20, 24, 30, y 35. La recogida/análisis de sangre y los estudios farmacodinámicos se llevaron a cabo siguiendo los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 3.

Se evaluaron los sitios de inyección en cada punto de tiempo para cualquier anomalía incluyendo eritema, sangrado, hinchazón, secreción, señal de dolor y extrusión del artículo de ensayo. Adicionalmente, se observaron los animales post administración en cuanto a signos de toxicidad manifiesta a lo largo de la duración del estudio. No se confirmó ninguna irritación o sólo una mínima irritación de la piel y fue concordante con los estudios previos.

En general, los Grupos I a III (grupos de RISPERDAL® comprimidos) presentaron la C_{max} plasmática 1 hora después de la administración, y alcanzaron los niveles plasmáticos basales en equilibrio (C_{min}) del día 7 al día 35 (FIG. 19 y Tabla 39). La C_{min} del Grupo I al III desde el día 7 al día 35 fueron 9,8, 17,3, y 27,2 ng/ml respectivamente. Los Grupos I a III presentaron reducciones en la concentración plasmática de risperidona hasta aproximadamente 3 ng/ml el día 42 después de la última dosis oral el día 35. Se determinó que los niveles plasmáticos de risperidona C_{max} y los niveles basales C_{min} para los tres grupos estaban directamente relacionados con la dosis.

Tabla 39

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
Grupo I: RISPERDAL® comprimidos,	Día 0,04	125,2	104,6	45,1
2 mg oral, diariamente durante 35 días		34,7		
Ejemplo		157,6		
Referencia		130,9		
		111,2		
		68,1		
	Día 0,08	134,6	95,2	61,4
		6,6		
		172,9		
		125,2		
		86,0		
		45,9		
	Día 0,16	76,2	55,9	34,5
		4,4		
		87,7		
		89,4		
		48,4		
		29,3		
	Día 0,25	47,8	33,9	22,4
		0,0		
		45,8		
		60,5		
		32,9		
		16,1		
	Día 0,33	41,4	24,8	15,6
		9,7		
		26,8		
		44,4		
		18,8		
		7,8		
	Día 0,5	16,7	12,4	8,7
		1,6		
		15,0		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		24,8		
		13,0		
		3,4		
	Día 1	9,3	5,6	3,7
		3,2		
		4,7		
		9,5		
		6,7		
		0,0		
	Día 3	10,3	3,4	4,2
		0,0		
		** 269,2		
		3,2		
		3,6		
		0,0		
	Día 7	20,8	12,0	9,6
		22,6		
		**159,7		
		10,7		
		6,0		
		0,0		
	Día 10	3,9	8,6	10,2
		27,8		
		2,5		
		11,7		
		5,7		
		0,0		
	Día 14	10,9	11,6	9,4
		24,5		
		2,0		
		15,5		
		16,8		
		0,0		
	Día 21	11,0	9,1	9,3
		23,9		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		1,5		
		15,0		
		3,4		
		0,0		
	Día 28	8,5	6,0	4,3
		10,3		
		2,7		
		10,3		
		4,1		
		0,0		
	Día 30	12,9	69,6	67,6
	1 hora	85,2		
		177,1		
		13,7		
		*		
		58,9		
	Día 30	6,6	45,0	44,6
	2 horas	71,6		
		108,9		
		5,8		
		*		
		31,8		
	Día 30	5,3	37,6	36,8
	4 horas	78,4		
		76,7		
		9,2		
		*		
		18,3		
	Día 30	4,4	31,4	32,9
	6 horas	67,7		
		67,0		
		7,9		
		*		
		9,8		
	Día 35	11,0	11,6	8,1

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		25,6		
		6,0		
		15,6		
		8,3		
		3,1		
	Día 42	0,0	3,3	2,1
		4,6		
		3,1		
		6,3		
		3,2		
		2,8		
Grupo II: RISPERDAL® comprimidos, 3 mg oral, diariamente durante 35 días	Día 0,04	*	119,4	19,7
Ejemplo		132,7		
Referencia		*		
		134,9		
		92,2		
	Día 0,08	*	98,1	23,8
		119,0		
		81,8		
		*		
		118,0		
		73,7		
	Día 0,16	*	62,1	17,9
		76,2		
		41,9		
		*		
		78,2		
		52,3		
	Día 0,25	*	37,6	16,6
		59,3		
		19,1		
		*		
		38,0		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		34,0		
	Día 0,33	*	30,6	17,3
		38,2		
		13,9		
		*		
		51,2		
		19,1		
	Día 0,5	*	24,4	16,3
		35,9		
		5,7		
		*		
		40,0		
		16,1		
	Día 1	*	10,8	8,8
		17,4		
		0,0		
		*		
		18,6		
		7,4		
	Día 3	11,6	13,9	16,5
		43,1		
		0,0		
		4,1		
		22,4		
		2,2		
	Día 7	0,0	17,5	22,5
		58,9		
		0,0		
		25,2		
		14,6		
		6,1		
	Día 10	2,5	18,0	20,7
		55,5		
		0,0		
		26,2		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		15,4		
		8,4		
	Día 14	10,7	21,4	17,0
		52,1		
		12,6		
		30,1		
		15,6		
		7,1		
	Día 21	10,9	15,6	14,8
		40,4		
		0,0		
		25,6		
		10,7		
		6,0		
	Día 28	10,9	14,9	14,7
		40,3		
		0,0		
		23,9		
		8,5		
		5,9		
	Día 30	180,6	123,8	79,1
	1 hora	249,5		
		94,2		
		25,0		
		104,5		
		88,9		
	Día 30	157,8	110,1	71,3
	2 horas	226,2		
		64,1		
		28,1		
		101,1		
		83,4		
	Día 30	129,5	95,3	53,0
	4 horas	179,4		
		36,0		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		101,3		
		71,5		
		54,3		
	Día 30	94,3	92,7	70,0
	6 horas	163,5		
		11,6		
		186,9		
		63,3		
		36,5		
	Día 35	12,3	16,2	9,3
		25,0		
		3,3		
		28,7		
		16,0		
		11,7		
	Día 42	2,9	2,9	1,7
		5,0		
		3,1		
		3,9		
		0,0		
		2,4		
Grupo III: RISPARDAL® comprimidos,	Día 0,04	348,9	353,8	132,2
4 mg oral, diariamente durante 35 días		439,4		
Ejemplo		489,7		
Referencia		*		
		347,1		
		143,8		
	Día 0,08	195,0	265,3	110,6
		316,7		
		378,0		
		*		
		328,6		
		108,2		
	Día 0,16	88,3	176,6	90,3

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		240,7		
		272,1		
		*		
		208,1		
		73,7		
	Día 0,25	33,4	87,8	59,4
		176,2		
		120,7		
		*		
		55,7		
		52,8		
	Día 0,33	13,6	89,9	64,5
		104,8		
		175,6		
		*		
		116,1		
		39,2		
	Día 0,5	4,9	64,2	47,3
		75,6		
		123,3		
		*		
		88,2		
		29,2		
	Día 1	1,8	25,9	19,9
		26,4		
		50,6		
		*		
		39,3		
		11,5		
	Día 3	0,0	35,7	38,6
		95,8		
		65,6		
		3,4		
		38,7		
		10,7		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
	Día 7	0,0	32,9	27,7
		37,6		
		61,2		
		14,1		
		68,7		
		15,5		
	Día 10	0,0	29,9	34,9
		10,1		
		68,4		
		4,0		
		79,7		
		17,2		
	Día 14	1,8	28,5	29,3
		2,1		
		56,0		
		16,7		
		72,6		
		21,7		
	Día 21	1,7	22,8	18,9
		35,4		
		17,3		
		11,5		
		54,2		
		16,7		
	Día 28	0,0	25,2	19,2
		41,0		
		45,9		
		9,5		
		39,3		
		15,7		
	Día 30	233,1	237,7	87,7
	1 hora	304,9		
		247,5		
		178,6		
		353,9		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		107,9		
	Día 30	160,6	274,7	102,7
	2 horas	311,6		
		369,7		
		310,0		
		363,6		
		132,7		
	Día 30	75,8	208,7	97,2
	4 horas	263,3		
		266,0		
		202,9		
		329,0		
		115,0		
	Día 30	28,6	142,5	82,5
	6 horas	207,9		
		215,9		
		102,9		
		219,5		
		80,2		
	Día 35	0,0	23,9	20,1
		25,5		
		37,7		
		9,2		
		55,1		
		16,1		
	Día 42	0,0	2,9	2,3
		0,0		
		5,2		
		3,2		
		4,8		
		4,0		
Grupo IV: 60 mg de risperidona	Día 0,04	48,8	82,8	38,7
(Risperidona al 15% en		107,4		
PLGHp 80/20 (42K) al 45%/NMP)		117,8		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
0,4 ml, inyección s.c.		127,7		
Ejemplo		45,8		
Referencia		49,2		
	Día 0,08	55,4	95,3	39,1
		117,0		
		137,0		
		132,4		
		83,0		
		47,1		
	Día 0,16	39,9	95,0	43,2
		105,1		
		144,4		
		125,0		
		111,4		
		43,9		
	Día 0,25	27,2	82,6	46,1
		79,7		
		155,6		
		102,3		
		90,2		
		40,3		
	Día 0,33	27,9	75,3	43,5
		76,7		
		136,2		
		105,1		
		81,4		
		24,6		
	Día 0,5	18,9	49,1	31,9
		23,1		
		98,0		
		72,7		
		55,8		
		26,4		
	Día 1	22,0	52,5	22,6
		45,7		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		78,4		
		71,3		
		65,1		
		32,5		
	Día 3	1,5	30,6	23,4
		30,0		
		66,8		
		47,6		
		21,2		
		16,8		
	Día 7	5,6	32,6	29,4
		21,6		
		88,0		
		40,9		
		20,5		
		18,7		
	Día 10	16,3	27,1	16,1
		34,1		
		56,3		
		20,2		
		23,5		
		12,4		
	Día 14	5,3	28,6	15,4
		31,6		
		49,6		
		30,1		
		37,0		
		17,9		
	Día 21	11,0	23,1	10,7
		24,5		
		29,8		
		27,9		
		36,1		
		9,4		
	Día 28	15,1	39,0	29,7

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		22,2		
		20,9		
		47,5		
		94,8		
		33,3		
	Día 30	25,0	37,4	24,3
	1 hora	17,9		
		35,2		
		61,5		
		72,2		
		12,7		
	Día 30	25,2	44,9	33,3
	2 horas	17,9		
		29,9		
		73,0		
		99,4		
		24,0		
	Día 30	17,5	40,3	32,8
	4 horas	19,5		
		19,0		
		82,1		
		83,2		
		20,7		
	Día 30	23,4	34,9	25,6
	6 horas	21,4		
		13,7		
		69,7		
		65,5		
		15,7		
	Día 35	12,6	21,8	13,8
		12,4		
		13,7		
		44,1		
		34,1		
		13,9		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
	Día 42	16,3	20,2	6,5
		19,0		
		15,8		
		22,3		
		32,3		
		15,3		
	Día 49	16,5	14,3	3,0
		13,3		
		15,7		
		9,7		
		18,0		
		12,3		
	Día 56	8,6	11,0	3,0
		7,7		
		15,1		
		9,0		
		12,2		
		13,3		
Grupo V: 90 mg de risperidona	Día 0,04	150,1	102,8	44,3
(Risperidona al 15% en		55,2		
PLGHp 80/20 (42K) al		70,8		
45%/NMP)				
0,6 ml, inyección s.c.		147,9		
Ejemplo		63,4		
Referencia		129,3		
	Día 0,08	185,0	116,4	54,2
		58,6		
		62,4		
		172,8		
		94,6		
		124,7		
	Día 0,16	139,5	105,2	58,5
		61,1		
		47,9		
		204,1		
		74,7		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		103,9		
	Día 0,25	111,8	87,3	56,5
		53,9		
		47,3		
		191,6		
		49,4		
		69,8		
	Día 0,33	88,6	76,7	55,3
		46,5		
		47,8		
		184,2		
		40,8		
		52,5		
	Día 0,5	76,6	49,4	39,9
		21,4		
		21,6		
		118,7		
		27,0		
		30,9		
	Día 1	91,6	61,9	44,8
		40,0		
		27,7		
		139,0		
		24,6		
		48,8		
	Día 3	38,0	29,5	21,2
		13,8		
		12,4		
		66,9		
		14,6		
		31,5		
	Día 7	39,9	33,0	29,9
		13,3		
		10,2		
		89,0		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		13,9		
		31,5		
	Día 10	31,7	35,0	27,2
		28,8		
		7,3		
		86,5		
		19,6		
		36,2		
	Día 14	40,7	31,8	21,8
		25,0		
		10,5		
		71,6		
		20,0		
		23,1		
	Día 21	38,8	24,0	20,1
		17,1		
		13,1		
		57,8		
		7,6		
		9,4		
	Día 28	45,3	33,6	24,2
		33,8		
		15,1		
		74,0		
		27,7		
		5,6		
	Día 30	41,4	36,1	26,2
	1 hora	32,5		
		14,5		
		84,4		
		12,2		
		31,4		
	Día 30	39,2	40,8	29,8
	2 horas	36,7		
		24,6		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		99,1		
		16,0		
		29,3		
	Día 30	40,0	35,7	32,5
	4 horas	29,9		
		17,2		
		97,3		
		4,6		
		25,1		
	Día 30	42,0	33,9	31,8
	6 horas	27,9		
		12,0		
		93,5		
		5,2		
		23,1		
	Día 35	50,7	37,9	25,2
		44,1		
		23,5		
		77,4		
		5,1		
		26,8		
	Día 42	56,5	33,2	26,2
		14,1		
		17,6		
		74,4		
		10,2		
		26,7		
	Día 49	37,7	22,6	20,8
		9,4		
		9,9		
		54,8		
		10,5		
		13,3		
	Día 56	20,4	18,8	8,6
		8,8		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		11,7		
		30,6		
		15,2		
		25,8		
Grupo VI: 120 mg de risperidona	Día 0,04	108,1	163,6	53,9
(Risperidona al 15% en		159,6		
PLGHp 80/20 (42K) al 45%/NMP),		158,0		
0,8 ml, inyección s.c.		252,2		
Ejemplo		111,4		
Referencia		192,5		
	Día 0,08	130,1	180,1	64,0
		154,4		
		250,5		
		271,3		
		123,9		
		150,3		
	Día 0,16	134,4	161,0	53,0
		146,8		
		229,4		
		221,7		
		96,3		
		137,1		
	Día 0,25	117,3	133,4	50,8
		117,7		
		201,8		
		184,3		
		64,0		
		115,3		
	Día 0,33	98,9	110,4	45,0
		86,9		
		175,4		
		148,5		
		49,3		
		103,6		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
	Día 0,5	134,8	97,7	47,9
		42,4		
		143,6		
		35,5		
		130,4		
		99,4		
	Día 1	91,5	91,3	34,3
		63,3		
		115,8		
		126,9		
		38,5		
		112,0		
	Día 3	51,2	52,1	22,4
		31,9		
		75,1		
		58,5		
		20,4		
		75,3		
	Día 7	27,8	41,3	22,5
		35,9		
		75,4		
		45,0		
		9,9		
		53,8		
	Día 10	43,1	48,6	22,9
		45,4		
		89,6		
		43,3		
		19,3		
		50,9		
	Día 14	42,3	58,6	32,2
		48,2		
		78,5		
		107,3		
		13,5		

ES 2 562 878 T3

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		61,6		
	Día 21	44,2	46,6	22,1
		14,6		
		62,0		
		76,5		
		30,5		
		51,6		
	Día 28	44,0	53,7	39,6
		16,4		
		84,3		
		116,1		
		15,2		
		46,5		
	Día 30	35,2	50,1	28,2
	1 hora	26,4		
		91,0		
		78,1		
		23,3		
		47,0		
	Día 30	35,1	60,1	36,3
	2 horas	30,9		
		114,9		
		91,8		
		27,1		
		60,6		
	Día 30	35,8	58,5	38,7
	4 horas	29,7		
		125,0		
		81,0		
		24,0		
		55,6		
	Día 30	35,9	55,8	37,1
	6 horas	21,9		
		117,0		
		78,8		

Concentraciones de risperidona activa de 45 días				
Artículo de ensayo	Punto de tiempo	Concentración plasmática ng/ml	Concentración media ng/ml	Desviación estándar
		23,2		
		57,9		
	Día 35	47,6	52,5	24,9
		26,2		
		94,1		
		53,1		
		29,8		
		64,3		
	Día 42	48,8	52,7	25,3
		22,0		
		57,7		
		71,6		
		27,9		
		88,1		
	Día 49	45,2	52,5	24,9
		19,5		
		54,3		
		74,6		
		17,6		
		41,4		
	Día 56	24,9	52,7	25,3
		21,0		
		33,7		
		23,5		
		13,5		
		29,9		
<p>* Estos perros probablemente tiraron las píldoras que recibieron ese día ya que no se detectó ni risperidona ni 9-OH risperidona en ninguno de los puntos de tiempo cada hora,</p> <p>** Datos no incluidos en los cálculos medios.</p>				

5 Los Grupos IV a VI (grupos de risperidona/ATRIGEL®) alcanzaron la C_{max} plasmática de risperidona a aproximadamente 2 horas post inyección, y alcanzaron el estado de equilibrio (C_{ss}) en el plasma del perro desde el día 3 hasta el día 42 (FIG. 20). Los niveles plasmáticos de risperidona en el estado de equilibrio (C_{ss}) de los Grupos IV a VI desde el día 3 al día 42 fueron 28,9, 32,7, y 50,7 ng/ml, respectivamente. Los niveles plasmáticos de risperidona disminuyeron lentamente del día 49 al 56 para los tres grupos de ATRIGEL®. La C_{max} y los niveles plasmáticos en el estado de equilibrio (C_{ss}) fueron dependientes de la dosis.

10 La FIG. 21 presenta la comparación de la farmacocinética entre el Grupo I (grupo de RISPARDAL® 2 mg) y el Grupo IV (grupo de risperidona/ATRIGEL® 60 mg). La C_{max} ($104,6 \pm 45,1$ ng/ml) del Grupo I fue más alta que la del Grupo IV ($95,3 \pm 39,1$ ng/ml), sin embargo la C_{min} (9,8 ng/ml) fue más baja que la C_{ss} del Grupo IV (28,9 ng/ml) del día 1 al día 42, incluso más baja que la concentración del día 49 (14,3 ng/ml) y del día 56 (11,0 ng/ml). Si los niveles plasmáticos de risperidona C_{max} y C_{min} de la formulación comercializada de RISPARDAL® comprimidos de 2 mg

indican eficacia para este nivel de dosis, este estudio indicó que las concentraciones plasmáticas de risperidona activa liberadas desde la formulación de risperidona/ATRIGEL® satisface las necesidades de eficacia a lo largo de los 56 días del estudio.

5 Se podría sacar la misma conclusión de la comparación entre el Grupo II (grupo de RISPERDAL® 3 mg) y el Grupo V (grupo de risperidona/ATRIGEL® 90 mg), así como la comparación entre el Grupo III (grupo de RISPERDAL® 4 mg) y el Grupo VI (grupo de Risperidona/ATRIGEL® 120 mg). Los datos farmacocinéticos se representan en las figuras 22 y 23.

10 El día 30, se realizó un estudio adicional de farmacocinética de 6 horas en los seis grupos, y los resultados del Grupo I al III se compararon con los perfiles farmacocinéticos de 6 horas el día 0 (FIG. 24). Para los Grupos I y II, la C_{max} de risperidona en plasma se alcanzó 1 hora después de la administración, El Grupo III presentó la C_{max} de risperidona en plasma a las 2 horas post administración. Para los Grupos IV a VI, las concentraciones plasmáticas estuvieron en el nivel de equilibrio (C_{ss}) en todos los puntos de tiempo. Como se indica en la FIG. 24, los perfiles farmacocinéticos de los Grupos I a III el día 30 fueron paralelos al perfil farmacocinético determinado el día 0.

15 Se utilizó el software WinNonlin versión 5.0.1 de PharSight en el cálculo de AUC y $t_{1/2}$ en este estudio. Se utilizó un modelo no compartimental con entrada extravascular para los datos plasmáticos y cálculos trapezoidales lineales. Las $AUC_{día\ 0-56}$ totales de los grupos de ATRIGEL® se calcularon en base a las concentraciones plasmáticas medias obtenidas en cada punto de tiempo. Las $AUC_{día\ 0-42}$ totales de los grupos de RISPERDAL® se predijeron utilizando la adición simple durante 35 días en base a los datos farmacocinéticos medios del día 0, y asumiendo que la concentración plasmática de risperidona alcanzó la C_{min} el día 2. Esta predicción sobreestimó la AUC total puesto
20 que la C_{min} en equilibrio no se alcanzó hasta el día 7 en este estudio. Sin embargo, las diferencias serían aceptables porque la risperidona es un fármaco de absorción rápida y eliminación lenta. También los niveles plasmáticos del día 2 al día 7 estuvieron muy próximos a la C_{min} , de modo que la simple adición no cambiaría los perfiles farmacocinéticos después de cada administración individual diaria.

Tabla 40

Parámetros farmacocinéticos de cada grupo en el Ejemplo 5										
	C_{max} el Día 0 0 ng/ml	T_m el Día 0 horas	C_{24h} el Día 0 0 ng/ml	C_{min} de los grupos de RISPERDAL® ng/ml	C_{ss} de los grupos ATRIGEL® ng/ml	$AUC_{Día 0-1}$ ng.día /ml	$AUC_{Día 0-42}$ ng.día /ml	$AUC_{Día 0-56}$ ng.día /ml	$t_{1/2}$ días	Dosis normalizada $NAUC_{Día 0-42}$ ng.día/ml,mg
Grupo I, comprimidos 2 mg oral	104,6	1	5,6	9,8	NA	26,2	1108,4	NA	0,44	15,8
Grupo II, comprimidos 3 mg oral	119,4	1	10,4	17,3	NA	33,8	1483,2	NA	0,44	14,1
Grupo III, comprimidos 4 mg oral	353,8	1	19,9	27,2	NA	91,8	3378,6	NA	0,38	24,1
Grupo IV, Risperidona/ ATRIGEL® 60 mg	95,3	2		NA	28,9	63,1	1243,3	1417,6	NA	20,9
Grupo V, Risperidona/ ATRIGEL® 90 mg	116,4	2		NA	32,7	69,1	1421,5	1702,6	NA	15,9
Grupo VI, Risperidona/ ATRIGEL® 120 mg	180,1	2		NA	50,7	111,7	2238,9	3049,2	NA	19,0

La Tabla 41 presenta los resultados farmacodinámicos del estudio. El estudio de emesis se llevó a cabo aproximadamente 5 horas después de la dosis diaria de comprimidos. En el Grupo I, un perro en cada punto de tiempo el día 20, el día 24, y el día 30 vomitó después de administración de apomorfina, los otros perros de los Grupos II a VI presentaron anti-emesis hasta el día 35. Estos resultados indican que el RISPERSDAL® 2 mg presenta una eficacia marginal mientras que los otros grupos eran eficaces para evitar la emesis inducida por la apomorfina.

Tabla 41

Farmacodinámica de Risperidona/ATRIGEL® en perros. % de perros que presentan efecto antiemético utilizando apomorfina			
TIEMPO DÍA	GRUPO I RISPERSDAL® 2 MG	GRUPO II RISPERSDAL® 3 MG	GRUPO III RISPERSDAL® 4 MG
20	83% (5/6)	100% (6/6)	100% (6/6)
24	83% (5/6)	100% (6/6)	100% (6/6)
30	83% (5/6)	100% (6/6)	100% (6/6)
35	100% (6/6)	100% (6/6)	100% (6/6)
	GRUPO IV RISPERIDONA /ATRIGEL® 60 MG	GRUPO V RISPERIDONA /ATRIGEL® 90 MG	GRUPO VI RISPERIDONA /ATRIGEL® 120 MG
20	100% (6/6)	100% (6/6)	100% (6/6)
24	100% (6/6)	100% (6/6)	100% (6/6)
30	100% (6/6)	100% (6/6)	100% (6/6)
35	100% (6/6)	100% (6/6)	100% (6/6)

El Grupo IV, la comparación relevante con RISPERSDAL® 2 mg, grupo de formulación de risperidona/ATRIGEL® 60 mg permaneció en niveles eficaces de risperidona en perros durante 35 días. Estos resultados sugieren fuertemente que las formulaciones de risperidona/ATRIGEL® liberaron sostenidamente risperidona a lo largo del tiempo y demostraron mejor eficacia que los grupos de comprimidos de comparación relevante.

En general, las tres formulaciones de risperidona/ATRIGEL® liberaron sostenidamente risperidona en el plasma a lo largo del tiempo, y mantuvieron concentraciones plasmáticas de risperidona en equilibrio después del estallido inicial de risperidona en plasma hasta el día 42. Además, los niveles plasmáticos de risperidona en perros fueron eficaces para mantener a los perros libres de emesis hasta el día 35 del estudio. En adición, este es el primer estudio preclínico que utiliza irradiación gamma para producir risperidona esterilizada en la jeringa B.

Ejemplo de referencia 6

Ejemplos comparativos que utilizan polímeros no PLGH

Solubilidad de la risperidona en los disolventes del sistema de administración ATRIGEL®

Se añadió risperidona como polvo seco a dos de los disolventes utilizados en el sistema de administración ATRIGEL® a diferentes concentraciones hasta que se obtuvieron los límites de solubilidad.

Preparación de las formulaciones

Las diferentes formulaciones de ATRIGEL® evaluadas con risperidona se prepararon por dos métodos: (1) pesar cantidades específicas de risperidona y disolvente en viales de vidrio, agitar durante aproximadamente cinco (5) minutos, y añadir el polímero biodegradable; y (2) pesar una cantidad específica de polímero biodegradable y disolvente en viales de vidrio, agitar hasta que se disuelva el polímero, y añadir la cantidad de risperidona.

Liberación de la formulación *in vitro*

Cada formulación se trató por triplicado con el siguiente protocolo: Se pipeteó una alícuota de 5 mL de solución salina tamponada con fosfato (PBS) preparada con azida de sodio al 0,02% ajustada a pH 7,4, en un vial ámbar de 8 mL limpio. Los viales que contenían la solución PBS se acondicionaron a 37 °C durante aproximadamente 2 horas en un baño agitador. Se separaron los viales del baño agitador y se tararon rápidamente en una balanza analítica capaz de pesar con una exactitud de 0,1 mg. La formulación a ensayar se colocó en una jeringa de polipropileno de 1 ml y se precipitó una muestra (30 a 60 mg) en el fluido receptor PBS. Se pesó de nuevo el vial y se registró la cantidad de formulación pesada dentro del vial. Se puso el vial en el baño agitador a 37 °C sellado con una cápsula de teflón.

Las soluciones de liberación se separaron después de los días 1, 2,3, 5, y 7, y a intervalos de 48 a 72 horas después de los siete primeros días del ensayo de liberación. Las soluciones de liberación se mantuvieron a 5 °C hasta que fueron analizadas. La solución PBS restante en cada vial se separó por inversión, se secó el vial por aire, se pipetearon 5 mL de solución PBS al vial y se volvió a poner el vial en el baño agitador a 37 °C hasta el siguiente intervalo de tiempo. Se preparó una formulación placebo de polímero y el disolvente biocompatible para evaluar las interferencias en la determinación de la risperidona por análisis ultravioleta.

Métodos de análisis

Se determinó la concentración de risperidona en los fluidos receptores por espectroscopia ultravioleta a 275 nm. Se prepararon estándares de risperidona disolviendo aproximadamente 11 mg (casi 0,1 mg) de risperidona en 100 mL de la solución PBS. Se hicieron las diluciones apropiadas para una curva de 4 puntos. El análisis de regresión lineal de los estándares dio como resultado una pendiente de 37,6, una intersección con el eje y de 0,6, y un análisis de regresión de 0,9999. Los estándares parece que son estables a 5 °C durante aproximadamente 14 días. El límite de detección para la risperidona es 1,6 µg/mL por este método. Un barrido en el ultravioleta de risperidona a 56,3 µg/mL en PBS tiene un máximo de absorción a 276 nm. No hay interferencias aparentes entre los dos disolventes biocompatibles, N-metil-2-pirrolidona o lactato de etilo, en el análisis ultravioleta a 275 nm.

Un método de cromatografía de líquidos de alta resolución para el análisis de risperidona utiliza un cartucho RP18 Hypersil ODS HP (Hewlett-Packard) con tamaño de partícula de 3 µm. La columna era una columna RP18 Hypersil ODS de 10 cm con tamaño de partícula de 3 µm. La columna utiliza una fase móvil de 65% de NH₄H₂PO₄ 0,01 M llevado a pH 8 con diisopropilamina y 35% de acetonitrilo. El caudal fue 1,5 mL/min y la detección de fármaco se hizo por espectrofotometría ultravioleta. El tiempo de retención para la risperidona estuvo entre 2,30 y 2,45 minutos,

Análisis de formulaciones de polímero para risperidona

El balance de masas de la risperidona en el polímero residual después del ensayo de liberación de la formulación se realizó disolviendo el polímero residual en una solución de 25% de acetonitrilo/75% de metanol, diluyendo a volumen con el mismo disolvente y analizando por espectrofotometría ultravioleta a 275 nm en cromatografía de líquidos de alta resolución. Se realizó la determinación de la risperidona en la formulación original conservada a 5 °C disolviendo un peso conocido de formulación en una mezcla de disolventes de 25% de acetonitrilo/75% de metanol seguido por análisis por cromatografía de líquidos de alta resolución.

Preparación de formulaciones de risperidona a escala piloto

Se prepararon las formulaciones de polímero/risperidona para evaluación *in vivo* en lotes de 20 gramos y para ensayo de estabilidad/esterilización en lotes de 100 gramos. Se prepararon cuatro formulaciones a escala de 20 gramos utilizando equipo de vidrio en una zona limpia de clase 10.000 para el ensayo *in vivo*. El procedimiento de fabricación utilizó la adición de la risperidona al disolvente en base a peso. Después de suficiente agitación (aproximadamente 90 minutos) se añadió el polímero a la solución o mezcla y se agitó durante 2 a 16 horas. Generalmente la formulación que contiene los copolímeros de lactida/glicolida (PLG) se agitó durante aproximadamente 2 horas. Las formulaciones que utilizan los copolímeros de lactida/caprolactona (PLC) se agitaron hasta 16 horas para disolución del polímero en la mezcla. Las formulaciones se llenaron en jeringas de polipropileno de 10 ml y se taparon. Todas las jeringas se mantuvieron a 5 °C hasta que se inició el análisis.

Se prepararon ocho (8) formulaciones de 100 gramos para ensayo de estabilidad/esterilización utilizando un mezclador de laboratorio Ross para la preparación. Las concentraciones de risperidona utilizadas en estas formulaciones variaron de 5% a 20% en peso. Se prepararon las formulaciones en general añadiendo un peso conocido de risperidona al disolvente pesado en el recipiente del mezclador Ross. Después de suficiente tiempo de mezclado se añadieron los polímeros a la mezcla o soluciones y se mezclaron hasta que se disolvió el polímero. La excepción a estas preparaciones estándar fueron las formulaciones de poli(lactida-co-caprolactona). Los polímeros poli(lactida-co-caprolactona) tienen un tiempo de disolución más largo. Por lo tanto, se determinó que la mezcla del polímero poli(lactida-co-caprolactona) con el disolvente (N-metil-2-pirrolidona o lactato de etilo) 16 a 24 horas antes de la preparación de la formulación se utilizaba típicamente para preparar las formulaciones de risperidona. Se añadió la risperidona a la solución de polímero/disolvente como un polvo seco en todos los casos en que se utilizó este procedimiento.

Después de completar las preparaciones de formulación, se transfirió la mezcla o solución completa a recipientes de vidrio hasta que se prepararon para evaluación de esterilidad por radiación gamma y/o evaluación de estabilidad a -6°, 5°, y 25 °C.

Esterilización de formulaciones de risperidona/polímero

Se esterilizaron las ocho formulaciones preparadas para ensayo en viales de vidrio y jeringas de copolímero de polipropileno resistente a la radiación gamma utilizando varios niveles de dosis de irradiación. En adición a las formulaciones, se esterilizó también la risperidona como polvo seco en jeringas y viales de vidrio así como una solución al 5% de risperidona en lactato de etilo o N-metil-2-pirrolidona. También se realizó la esterilización del lactato de etilo.

Estudios en animales

Se llevaron a cabo tres estudios *in vivo* con las formulaciones de risperidona/polímero desarrolladas en este programa. El primer estudio se realizó inyectando cuatro formulaciones intramuscularmente en perros utilizando agujas de calibre 18. Los volúmenes de inyección de las diferentes formulaciones se ajustaron para dar aproximadamente 2,5 mg/kg de risperidona en cada animal. Se tomaron muestras de sangre de cada perro el día 1 a las 0, 1, y 5 horas seguido por muestras adicionales tomadas los días 2, 5, 8, 12, 15, 19, y 22 si era sugerido por el enfrentamiento a la apomorfina. En este ensayo, se inyecta apomorfina a diferentes intervalos de tiempo y la falta de emesis en los perros indica que los niveles plasmáticos están por debajo del umbral para la actividad antipsicótica. Se analizan las muestras de sangre en cuanto a risperidona y su principal metabolito, 9-hidroxisperidona, por métodos de cromatografía de líquidos de alta resolución.

Se realizó también el segundo estudio utilizando los mismos métodos descritos antes. En este estudio, se ensayaron las dos formulaciones más prometedoras por los datos de liberación *in vitro*. Se realizó el tercer estudio utilizando cuatro formulaciones desarrolladas para evaluaciones. En este estudio, las cuatro formulaciones se inyectaron intramuscularmente en las ratas. Se sacrificaron las ratas a las 6 y 24 horas después de la inyección y los días 3, 5, y 7. Se recuperaron los implantes de polímero, se limpió el tejido residual de los implantes de polímero, y se liofilizaron. Después de liofilización, se molieron los implantes de polímero y se extrajeron con acetonitrilo/metanol 25/75. Se filtró la solución de extracción y se analizaron las soluciones en cuanto a contenido de risperidona por espectroscopia ultravioleta. Se calculó la liberación de risperidona en tanto por ciento basándose en las cantidades de polímero inyectado y recuperado.

Resultados y discusión

La sección de resultados y discusión se organiza por el disolvente utilizado para desarrollar el sistema de administración ATRIGEL® líquido para risperidona.

Sistema de administración ATRIGEL® con N-metil-2-pirrolidona como el disolvente biocompatible

Límites de solubilidad

Los ensayos de límites de solubilidad demostraron que la risperidona era soluble en N-metil-2-pirrolidona hasta un 5% en peso. Por lo tanto cualquier formulación de ATRIGEL® que contenga la cantidad deseada de risperidona (150 mg = 7,5% en peso) debería ser una suspensión. Se encontró también que el orden de adición era de interés para el sistema ATRIGEL® con N-metil-2-pirrolidona. Se disolvió en primer lugar la risperidona en N-metil-2-pirrolidona, seguido por la adición de polímero, las formulaciones fueron soluciones hasta un 5% en peso de risperidona. Si se añadiera la risperidona a la solución de polímero ya formada, el fármaco no sería soluble al nivel de 5% en peso.

Liberación *in vitro*:

Se utilizaron una serie de polilactidas (PLA), copolímeros de lactida/glicolida, y copolímeros de lactida/caprolactona con N-metil-2-pirrolidona para desarrollar formulaciones para la liberación controlada de risperidona. La concentración de polímero y la concentración de fármaco utilizada en estas formulaciones fueron variadas. También, se emplearon aditivos con el fin de afectar a las velocidades de liberación. Las sesenta y tres (63) formulaciones preparadas con N-metil-2-pirrolidona y evaluadas se dan en la Tabla 41.

Tabla 41

Formulaciones de polímero utilizando N-metil-2-pirrolidona (Ejemplos de referencia)			
Polímero	% de polímero	% de carga de fármaco	Aditivos
PLG 50/50 (0,35)	40	5, 10, 20	Ninguno
PLG 50/50 (0,35)	30	5, 10, 15, 20	Ninguno
PLG 50/50 (0,19)	25	5, 10, 20	Ninguno
PLG 50/50 (0,19)	40	10	Ninguno
PLG 50/50 (0,52)	25	5, 10, 20	Ninguno
PLG 85/15 (0,24)	25	5, 10, 20	Ninguno
PLG 65/35 (0,23)	25	5, 10, 20	Ninguno
PLG 65/35 (0,41)	25	10, 20	Ninguno
PLC 75/25 (0,74)	40	5, 10	Ninguno

Formulaciones de polímero utilizando N-metil-2-pirrolidona (Ejemplos de referencia)			
Polímero	% de polímero	% de carga de fármaco	Aditivos
PLC 50/50 (0,63)	40	5, 10	Ninguno
PLC 75/25 (0,74)	25	10, 20	Ninguno
PLC 50/50 (0,63)	25	10, 20	Ninguno
PLA (0,24)	40	5, 10, 20	Ninguno
PLA (0,36)	40	5, 10	Ninguno
PLA (0,22)	30	10	Ninguno
PLA (0,24)	25	20	Ninguno
PLA (0,22)	25	20	Ninguno
PLA (2000)	25	20	Ninguno
PLA (2000)	25	20	Ácido láctico (0,5, 1,3%)
PLA (2000)	25	20	Heptanoato de etilo (0,5, 1,3%)
PLA (2000)	25	20	Polietilenglicol (0,5, 1,3%)
PLA (2000)	25	20	Carbonato de polipropileno (0,5, 1,3%)
PLA (2000)	25	20	Polivinilpirrolidona (0,5, 1,3%)
PLA (2000)	25	20	Etanol (0,5, 1,3%)
PLA (2000)	30	20	Ninguno
PLA (2000)	20	20	PLG (5%)
PLA (2000)	40	10	Ninguno
PLA (2000)	40	20	Ninguno

Polilactida:

Las formulaciones que contienen risperidona al 5% y al 10% en peso en polilactida al 40% ($\ln V = 0,24$ dL/g) y $\ln V = 0,36$ dL/g) dieron un estallido bastante rápido de fármaco *in vitro* y la liberación del fármaco se ralentizó considerablemente de tal modo que en 15 días fue liberado menos del 40% del fármaco total. La formulación de risperidona al 20% fue ligeramente mejor porque el 50% del fármaco se liberó en 30 días, sin embargo, la viscosidad de esta formulación con alta carga de fármaco era demasiado alta para ser inyectada. Un cambio a polilactida de peso molecular más bajo ($MW = 2000$, $\ln V = 0,11$ dL/g) y concentraciones de polímero más bajas (25%) produjo características de liberación *in vitro* mucho mejores. Se obtuvo un perfil de liberación de orden casi cero y aproximadamente 98% del fármaco fue liberado en 34 días para esta formulación de risperidona al 20%. El estallido inicial el día 1 fue de 27 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de formulación y la liberación diaria desde el día 1 hasta el día 30 fue de 3 a 4 $\mu\text{g}/\text{mg}$. Se añadieron a la formulación aditivos tales como ácido láctico, etanol, heptanoato de etilo, carbonato de propileno, y polietilenglicol a 0,5, 1,0 y 3,0% en peso con el fin de disminuir la solubilidad de la risperidona en N-metil-2-pirrolidona o el agua que se perfunde en la matriz polimérica y en consecuencia reducir aún más el efecto estallido. Ninguno de los aditivos ensayados tuvo ningún efecto sobre la liberación inicial del fármaco. Sin embargo, un aumento en la concentración de polímero de baja viscosidad inherente desde 25% a 40% mostró una significativa reducción del estallido inicial desde los 27 $\mu\text{g}/\text{mg}$ observados al principio hasta 18,8 mg/mg de formulación

PLG:

Las formulaciones con poli(lactida-co-glicolida) de risperidona en las que el copolímero tenía un alto contenido en lactida (poli(lactida-co-glicolida 85/15) y PLG 65/35) dieron perfiles de liberación *in vitro* similares a los del homopolímero polilactida con el estallido inicial bastante alto y con niveles bajos de liberación sostenida después. Los perfiles de liberación se obtuvieron con los materiales de poli(lactida-co-glicolida) 58/50. Se obtuvo una liberación de risperidona de orden casi cero con todas las formulaciones y se liberó de aproximadamente 78 a aproximadamente 90% del fármaco en 30 días. Mientras que la liberación desde las otras formulaciones de polímero se ralentizó después de varios días, los polímeros 50/50 aparecieron hinchados después de aproximadamente siete días y liberaban cantidades más grandes y más constantes de risperidona. Este efecto se presenta para la

5 poli(lactida-co-glicolida) 50/50 con viscosidad inherente = 0,35 dL/g y para el mismo polímero con la viscosidad inherente más baja = 0,19 dL/g. Se obtuvieron velocidades de liberación de orden casi cero con todas las formulaciones de poli(lactida-co-glicolida) 50/50. Estas incluyeron las formulaciones con 5, 10, y 20% de fármaco y las que tienen 25, 30, y 40% de polímero. Las diferencias observadas fueron que las formulaciones con más altas cargas de fármaco y más bajas concentraciones de polímero tendían a dar niveles de estallido más altos.

Poli(lactida-co-caprolactona):

10 Las formulaciones de risperidona que contenían poli(lactida-co-caprolactona) en N-metil-2-pirrolidona fueron similares a las obtenidas con el homopolímero de polilactida porque se observó un estallido inicial de fármaco bastante alto y la velocidad de liberación se ralentizó considerablemente después de la primera semana. Este efecto se muestra para las formulaciones de risperidona al 10% y para las formulaciones de risperidona al 20%. Aunque el efecto estallido se redujo para las mismas formulaciones que contenían polímero al 40%, la viscosidad de estas formulaciones fue demasiado alta para ser inyectadas adecuadamente.

Sistema de administración ATRIGEL® con lactato de etilo como el disolvente biocompatible. Límites de solubilidad.

15 La risperidona era soluble en lactato de etilo hasta concentraciones de 7,5% en peso. Sin embargo, cuando se añadió el polímero a las formulaciones al 5% en peso, las formulaciones de risperidona permanecieron como soluciones. En contraste a los resultados obtenidos con N-metil-2-pirrolidona, el orden de adición de polímero y risperidona al lactato de etilo no tuvo ningún efecto. Todas las formulaciones de polímero con 5% en peso de carga de fármaco fueron soluciones. Las cargas de fármaco más altas en el sistema ATRIGEL® fueron suspensiones.

Liberación *in vitro*:

20 Como con los estudios de N-metil-2-pirrolidona, se utilizaron una amplia variedad de polímeros, pesos moleculares de polímero, concentraciones de polímero, cargas de fármaco, y aditivos para preparar formulaciones con lactato de etilo como el disolvente. Los esfuerzos iniciales se dirigieron a obtener formulaciones que fueran soluciones y que pudieran ser inyectadas fácilmente. Los últimos esfuerzos se enfocaron en reducir el estallido inicial de fármaco desde las formulaciones de polímero. Las formulaciones preparadas con lactato de etilo y evaluadas se dan en la
25 Tabla 42.

Tabla 42

Formulaciones de polímero que utilizan lactato de etilo			
Polímero	% de polímero	% de carga de fármaco	Aditivos
PLG 50/50 (0,35)	40	5,0	Ninguno
PLG 50/50 (0,35)	40	7,5	Ninguno
PLG 50/50 (0,35)	40	10,0	Ninguno
PLG 50/50 (0,35)	20	5,0	Ninguno
PLG 50/50 (0,35)	20	7,5	Ninguno
PLG 50/50 (0,35)	20	10,0	Ninguno
PLG 50/50 (0,35)	40	5,0	Ninguno
PLG 50/50 (0,19)	40	7,5	Ninguno
PLG 50/50 (0,19)	40	10,0	Ninguno
PLG 50/50 (0,19)	30	5,0	Ninguno
PLG 50/50 (0,19)	30	7,5	Ninguno
PLG 50/50 (0,19)	30	10,0	Ninguno
PLG 50/50 (0,19)	20	5,0	Ninguno
PLG 50/50 (0,19)	20	7,5	Ninguno
PLG 50/50 (0,19)	20	10,0	Ninguno
PLG 50/50 (0,19)	30	10,0	Ninguno
PLG 85/15 (0,24)	30	20,0	Ninguno

ES 2 562 878 T3

Formulaciones de polímero que utilizan lactato de etilo			
Polímero	% de polímero	% de carga de fármaco	Aditivos
PLG 85/15 (0,24)	30	10,0	Ninguno
PLG 65/35 (0,23)	30	20,0	Ninguno
PLG 65/35 (0,23)	30	10,0	Ninguno
PLG 50/50 (0,52)	30	20,0	Ninguno
PLG 85/15 (0,69)	30	10,0	Ninguno
PLG 85/15 (0,69)	30	20,0	Ninguno
PLG 65/35 (0,69)	30	10,0	Ninguno
PLG 65/35 (0,69)	30	20,0	Ninguno
PLG 50/50 (0,35)	40	5,0	Ácido láctico (0,5%)
PLG 50/50 (0,35)	40	5,0	Ácido láctico (1,0%)
PLG 50/50 (0,35)	40	5,0	Ácido láctico (3,0%)
PLG 50/50 (0,35)	40	10,0	Ácido láctico (0,5%)
PLG 50/50 (0,35)	40	10,0	Ácido láctico (1,0%)
PLG 50/50 (0,35)	40	10,0	Ácido láctico (3,0%)
PLG 50/50 (0,35)	40	5,0	Heptanoato de etilo (0,5%)
PLG 50/50 (0,35)	40	5,0	Heptanoato de etilo (1,0%)
PLG 50/50 (0,35)	40	5,0	Heptanoato de etilo (3,0%)
PLG 50/50 (0,35)	40	10,0	Heptanoato de etilo (0,5%)
PLG 50/50 (0,35)	40	10,0	Heptanoato de etilo (1,0%)
PLG 50/50 (0,35)	40	10,0	Heptanoato de etilo (3,0%)
PLC 75/25 (0,74)	40	5,0	Ninguno
PLC 75/25 (0,74)	40	7,5	Ninguno
PLC 75/25 (0,74)	40	10,0	Ninguno
PLC 75/25 (0,74)	30	5,0	Ninguno
PLC 75/25 (0,74)	30	7,5	Ninguno
PLC 75/25 (0,74)	30	10,0	Ninguno
PLC 75/25 (0,74)	20	5,0	Ninguno
PLC 75/25 (0,74)	20	7,5	Ninguno
PLC 75/25 (0,74)	20	10,0	Ninguno
PLC 75/25 (0,74)	27	5,0	Ninguno
PLC 75/25 (0,74)	30	20,0	Ninguno
PLA (0,24)	40	5,0	Ninguno
PLA (0,24)	40	7,5	Ninguno
PLA (0,24)	40	10,0	Ninguno
PLA (0,37)	40	5,0	Ninguno
PLA (0,37)	40	7,5	Ninguno

Formulaciones de polímero que utilizan lactato de etilo			
Polímero	% de polímero	% de carga de fármaco	Aditivos
PLA (0,37)	40	10,0	Ninguno
PLA (2000)	25	10	Ninguno
PLA (2000)	25	20	Ninguno
PLA (2000)	40	5,0	Ácido láctico (0,5%)
PLA (2000)	40	5,0	Ácido láctico (1,0%)
PLA (2000)	40	5,0	Ácido láctico (3,0%)
PLA (2000)	40	10,0	Ácido láctico (0,5%)
PLA (2000)	40	10,0	Ácido láctico (1,0%)
PLA (2000)	40	10,0	Ácido láctico (3,0%)
PLA (2000)	40	5,0	Heptanoato de etilo (0,5%)
PLA (2000)	40	5,0	Heptanoato de etilo (1,0%)
PLA (2000)	40	5,0	Heptanoato de etilo (3,0%)
PLA (2000)	40	10,0	Heptanoato de etilo (0,5%)
PLA (2000)	40	10,0	Heptanoato de etilo (1,0%)
PLA (2000)	40	10,0	Heptanoato de etilo (3,0%)
PLA (2000)	40	10,0	Ninguno
PLA (2000)	40	10,0	PLA (0,32) 5%
PLA (2000)	40	10,0	PLA (0,32) 10%
PLA (2000)	40	10,0	PLA (0,32) 15%
PLA (2000)	55	10,0	Ninguno

Polilactida:

5 Las primeras formulaciones que contenían polilactida con viscosidad inherente = 0,24 dL/g y viscosidad inherente = 0,37 dL/g similares a las obtenidas con N-metil-2-pirrolidona no fueron alentadoras. Ninguna de estas formulaciones liberó más del 20% de la carga de fármaco en los siete días de evaluación y las velocidades de liberación no fueron constantes. Un cambio a una polilactida de peso molecular bajo (MW = 2000, InV = 0,11 dL/g) dio mucho mejores resultados porque las velocidades de liberación fueron sostenidas a niveles bastante constantes durante 25 días. Sin embargo, el estallido inicial de fármaco todavía fue relativamente alto (30 - 38 µg/mg de formulación). Un aumento en la concentración de polímero redujo el estallido inicial a 10 µg/mg, y dio una liberación casi constante de risperidona hasta los 19 días. El efecto estallido relativamente bajo es debido probablemente a la más alta concentración de polímero y la más alta carga de fármaco, ambos cambios disminuyen la solubilidad de la risperidona en el disolvente lactato de etilo. Los aditivos ácido láctico y heptanoato de etilo no tuvieron ningún efecto sobre la liberación inicial del fármaco.

PLG:

15 Los ensayos iniciales con risperidona en formulaciones de poli(lactida-co-glicolida) utilizaron cargas de fármaco del 5%, un PLG 50/50, y una concentración de polímero de 40% en peso. En estas formulaciones, el fármaco estaba en solución. Sin embargo, a 5 °C, la risperidona precipitó para formar suspensiones. Una reducción de la concentración de polímero al 20% hizo posible que el fármaco permanezca en solución incluso a 5 °C. Todas las formulaciones con niveles de risperidona superiores al 5% fueron suspensiones. Como se esperaba, las formulaciones con concentración de polímero del 20% dieron altos estallidos iniciales de fármaco seguido por una liberación bastante constante durante aproximadamente 14 días. Después de este tiempo, la velocidad de liberación cayó a niveles bajos. Las formulaciones con concentración de polímero del 40% dieron menos de un estallido inicial que las formulaciones de polímero del 20%, pero la liberación inicial fue todavía relativamente alta con 15-20% del fármaco siendo liberado en 24 horas. El resto del fármaco fue liberado a una velocidad bastante constante durante 30 días.

Los polímeros de poli(lactida-co-glicolida) con más alto contenido de lactida (65/35-85/15) no redujeron el estallido como lo hicieron las formulaciones con ácido láctico y heptanoato de etilo.

Poli(lactida-co-caprolactona):

5 Las características de liberación de risperidona en estos polímeros fueron similares a las obtenidas para los materiales de poli(lactida-co-glicolida). Con una poli(lactida-co-caprolactona) 50/50 a una concentración de polímero del 40% y varias cargas de risperidona, el estallido inicial de fármaco fue de aproximadamente 13 a aproximadamente 20% seguido después por una liberación bastante constante. Sin embargo, el porcentaje de liberación acumulativo de fármaco en 30 días fue de aproximadamente 75%, un valor menor que el obtenido con los materiales de poli(lactida-co-glicolida). Un aumento en el peso molecular del polímero poli(lactida-co-caprolactona) desde una viscosidad inherente = 0,63 dL/g a viscosidad inherente = 0,74 dL/g y un aumento en el contenido de lactida a 75/25 redujo el estallido inicial y la liberación acumulativa después de 30 días. Las formulaciones de polímero al 40% eran viscosas. Por lo tanto la concentración de polímero se redujo al 20%. Como con los otros polímeros, la concentración más baja de polímero dio formulaciones con un gran estallido inicial de fármaco y liberación relativamente rápida del resto del fármaco, liberando algunas formulaciones el 90% del fármaco en 20 días.

Liberación *in vivo*:

Primer estudio en perros

20 Basándose en una evaluación de todas las formulaciones preparadas durante los dos primeros meses del programa, se seleccionaron cuatro formulaciones (Ejemplos 6-1, 6-2, 6-3, y 6-4) para el primer estudio en perros. Se seleccionaron formulaciones que dieron una variedad de velocidades de liberación ya que no hubo ninguna correlación entre la liberación *in vitro* a la liberación *in vivo* disponible a ese tiempo. Todas las formulaciones continúan la liberación de risperidona hasta 30 días dando algunas más efecto estallido que otras. Se seleccionaron también formulaciones para proporcionar dos que fueron soluciones en lactato de etilo y dos que fueron suspensiones en N-metil-2-pirrolidona. Se evaluó el efecto del tipo de disolvente así como la solubilidad del fármaco en los disolventes. En adición, las formulaciones que consistían en tres polímeros diferentes siendo el cuarto el mismo que uno de los otros pero con un peso molecular más bajo. Se evaluaron también la compatibilidad del polímero y la posible velocidad de degradación.

Los resultados del enfrentamiento con apomorfina en perros ensayados con las cuatro formulaciones se dan en las tablas 43-44.

30 Tabla 43 (Ejemplos de referencia)

Grupo	Formulación (mg eq/g de formulación)	Perro No.	Peso corporal (kg)	Dosis (mg.kg, im)
A	Risperidona (50)/PLC/Lactato de etilo, aguja de calibre 18 (forma de 750 mg, im)	1	14,5	2,6
		2	14,4	2,6
		3	14,5	2,6
B	Risperidona (50)/PLG/Lactato de etilo, aguja de calibre 18 (forma de 500 mg, im)	4	11,8	2,1
		5	10,3	2,4
		6	10,5	2,4
C	Risperidona (100)/PLC/NMP, aguja de calibre 18 (forma de 250 mg, im)	7	11,6	2,2
		8	13,3	1,9
		9	10,9	2,3
D	Risperidona (100)/PLG/NMP, aguja de calibre 18 (forma de 250 mg, im)	10	13,7	2,7
		11	12,3	3,0
		12	14,4	2,6

Tabla 44

Dosis mg/kg	A			B			C			D		
	Perro nº 1 2,6	Perro nº 2 2,6 (im)	Perro nº 3 2,6	Perro nº 4 2,1	Perro nº 5 2,4 (im)	Perro nº 6 2,4	Perro nº 7 2,2	Perro nº 8 1,9 (im)	Perro nº 9 2,3	Perro nº 10 2,7	Perro nº 11 3,0 (im)	Perro nº 12 2,6
1 hora	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5 horas	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1 día	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4 días	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7 días	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
11 días	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+
14 días		parada		-	+	-	+	-	+	+	+	+
18 días					parada		-	+	-	-	-	-
21 días							-	-	-		parada	
25 días								parada				

Estos datos muestran que las formulaciones con lactato de etilo protegieron a los perros durante 4-7 días. Las formulaciones en N-metil-2-pirrolidona presentaron actividad hasta 14 días. Los resultados del análisis farmacocinético de las muestras de sangre se dan en las tablas 45-48 y se muestran en las figuras 25-28, respectivamente.

5

Tabla 45

Risperidona (50)/Poli(DL-lactida-co-caprolactona)/Lactato de etilo, aguja de calibre 18 (forma de 750 mg, im) (Ejemplo de referencia)									
		R64766 ng/ml				R76477 ng/ml			
Día	Tiempo	Perro nº 1 2,6 (im)	Perro nº 2 2,6 (im)	Perro nº 3 2,6	Media (±SD)	Perro nº 1	Perro nº 2	Perro nº 3	Media (±SD)
1	0 hora	ND	ND	ND		ND	ND	ND	
	1 hora	1404+	1108+	639+	1050 (385,7)	496+	131+	83,5+	234 (220,0)
	5 horas	322+	281+	286+	296 (22,4)	1502+	849+	560+	970 (482,6)
2	24 horas	14,2+	12,3+	14,7+	14 (1,3)	829+	581+	395+	602 (217,7)
5	96 horas	3,1+	ND	ND	1 (1,8)	67,4+	40,4+	28,4+	45 (20,0)
8	158 horas	ND	ND	ND		ND	ND	ND	
12	264 horas	NS	NS	NS		NS	NS	NS	

"+" significa protección frente a la emesis inducida por apomorfina

Tabla 46

Risperidona (50)/ Poli(DL-lactida-co-glicolida)/Lactato de etilo, aguja de calibre 18 (forma de 500 mg, im) (Ejemplo de referencia)									
		R64766 ng/ml				R76477 ng/ml			
Día	Tiempo	Perro nº 4 2,1 (im)	Perro nº 5 2,4 (im)	Perro nº 6 2,4	Media (±SD)	Perro nº 4	Perro nº 5	Perro nº 6	Media (±SD)
1	0 hora	ND	ND	ND		ND	ND	ND	
	1 hora	615+	315+	382+	437(157,5)	333+	101+	177+	204(118,3)
	5 hora	115+	144+	58,3+	106943,60	854+	455+	512+	607 (215,8)
2	24 hora	13,3+	23,8+	15,7+	18 (5,5)	289+	250+	218+	252 (35,6)
5	96 hora	6,2+	2,9+	4,4+	5 (1,7)	29,7+	21,1+	21,2+	24 (4,9)
8	158 hora	ND	ND	ND		13,8+	10,8+	9,0+	11 (2,4)
12	264 hora	ND	ND	ND		ND	ND	ND	
15	36 hora	ND	ND	ND		ND	ND	ND	

"+" significa protección frente a la emesis inducida por apomorfina

Tabla 47

Risperidona (100)/ Poli(DL-lactida-co-caprolactona)/ N-metil-2-pirrolidona, aguja de calibre 18 (forma de 250 mg, im) (Ejemplo de referencia)									
		R64766 ng/ml				R76477 ng/ml			
Día	Tiempo	Perro nº 7 2,62	Perro nº 8 1,9 (im)	Perro nº 9 2,3 (im)	Media (±SD)	Perro nº 7	Perro nº 8	Perro nº 9	Media(±SD)
1	0 hora	ND	ND	ND		ND	ND	ND	
	1 hora	111+	108+	92,7+	104 (9,8)	48,8+	40,3+	36,7+	43 (5,4)
	5 horas	60,7+	39,0+	39,1+	46(12,5)	187+	113+	100+	133 (46,9)
2	24 horas	13,8+	15,2+	12,9+	14 (1,2)	220+	174+	130+	175 (45,0)
5	96 horas	4,4+	ND	2,7+	2 (2,2)	71,5+	33,1+	37,7+	47 (21,0)
8	158 horas	2,2+	ND	3,6+	2 (1,8)	29,1+	9,3+	21,7+	20(10,0)
12	264 horas	ND	ND	ND		15,4+	ND	13,2+	10(8,3)
15	336 horas	ND	ND	ND		20,0+	ND	10,3+	10(10,0)
19	432 horas	ND	ND	ND		7,9	ND	7,3+	5 (4,4)
22	504 horas	ND	ND	ND		ND	ND	ND	

"+" significa protección frente a la emesis inducida por apomorfina

Tabla 48

Risperidona (100)/ Poli(DL-lactida-co-glicolida)/ N-metil-2-pirrolidona, aguja de calibre 18 (forma de 250 mg, im) (Ejemplos de referencia)									
		R64766 ng/ml				R76477 ng/ml			
Día	Tiempo	Perro nº 10 2,7 (im)	Perro nº 11 3,0 (im)	Perro nº 12 2,6 (im)	Media (±SD)	Perro nº 10	Perro nº 11	Perro nº 12	Media(±SD)
1	0 hora	ND	ND	ND		ND	ND	ND	
	1 hora	170+	96,8+	162+	143 (40,2)	62,4+	34,4+	57,1+	51 (14,9)
	5 horas	64,9+	39,2+	43,1+	49 (13,9)	152+	98,5+	155+	139 (35,2)
2	24 horas	17,5+	13,2+	13,4+	15 (2,4)	146+	113+	169+	143 (28,1)
5	96 horas	9,2+	6,3+	9,1+	8 (1,6)	80,3+	77,0+	75,9+	78 (2,3)
8	158 horas	6,0+	2,7+	5,3+	5 (1,7)	30,4+	36,4+	37,2+	35 (3,7)
12	264 horas	3,8+	2,1	ND	1 (1,9)	18,8+	10,4	7,6+	12 (5,8)
15	336 horas	2,3+	ND	ND	3 (0,4)	11,4+	10,0+	5,7+	9 (3,0)
19	432 horas	ND	ND	ND		ND	6,1	ND	2 (3,5)
"+" significa protección frente a la emesis inducida por apomorfina									

Estos datos muestran que las dos formulaciones con lactato de etilo dieron un alto estallido inicial de fármaco a aproximadamente 800-1400 ng/mL y los niveles plasmáticos de fármaco cayeron bastante rápidamente antes de una semana hasta donde la suma de risperidona y su metabolito estuvieron por debajo del nivel mínimo de 10-45 mg/mL necesario para la actividad. Las dos formulaciones con N-metil-2-pirrolidona dieron mucho menos de un estallido con niveles plasmáticos para el fármaco y metabolito de aproximadamente 200 ng/mL. Los niveles plasmáticos se mantuvieron también por debajo del mínimo durante aproximadamente 15 a aproximadamente 19 días presentando una liberación mucho más constante para estas dos formulaciones.

Tanto los datos farmacológicos (enfrentamiento a apomorfina) como los farmacocinéticos se correlacionan bastante bien con las velocidades de liberación diaria *in vitro* para las cuatro formulaciones. Si la velocidad de liberación diaria *in vitro* en términos de µg de risperidona liberados/mg de formulación se multiplica por la cantidad (mg) de formulación inyectada en los perros, se puede predecir la liberación de risperidona (mg) en los perros en una base diaria. Los datos dan a entender que la dosis diaria mínima de risperidona necesaria en los perros para una respuesta biológica es aproximadamente 0,6 mg. Ambas formulaciones con lactato de etilo muestran una gran cantidad de fármaco calculada para ser liberada el primer día. El Ejemplo 6-1, la formulación de polímero poli(lactida-co-caprolactona), también muestra que la cantidad de fármaco liberada cae por debajo de 0,6 mg aproximadamente el día 4. La respuesta biológica obtenida con esta formulación permaneció durante aproximadamente 4-5 días. La otra formulación con lactato de etilo (Ejemplo 6-4) que contiene el polímero poli(lactida-co-glicolida) mantiene el nivel de 0,6 mg hasta el día 6. Los niveles de risperidona caen ligeramente por debajo de este valor hasta el día 16. Las respuestas biológicas a esta formulación se observaron hasta el día 8 con un perro que responde el día 15. Las dos formulaciones con N-metil-2-pirrolidona mantienen el nivel de risperidona mucho más tiempo. El Ejemplo 6-2 con poli(lactida-co-caprolactona) mantiene el nivel de 0,6 mg de risperidona hasta el día 13. La respuesta biológica se obtuvo para los tres perros el día 8 con 2 animales respondiendo el día 15. La formulación de poli(lactida-co-glicolida) con N-metil-2-pirrolidona se calculó que mantenía el nivel de 0,6 mg hasta el día 20. La respuesta biológica se observó el día 15. Este particular polímero se degrada rápidamente *in vivo* y se puede fragmentar y liberar el fármaco más rápido que lo previsto basándose en los datos *in vitro*.

Segundo estudio en perros

Los datos del primer estudio en perros indicaron que serían deseadas las formulaciones con significativas reducciones del estallido inicial de fármaco ya que el nivel sanguíneo máximo tolerado para la risperidona y su metabolito se estimó como de 75 ng/mL. Por encima de este nivel, los problemas de seguridad acerca de la hipertensión y otros efectos secundarios serían las principales consideraciones. De las muchas formulaciones ensayadas *in vitro*, se encontró que dos parecían cumplir el requisito de un bajo estallido inicial de risperidona seguido por liberación constante durante 38 días. Estas fueron la formulación de polilactida de peso molecular bajo (MW = 2000, InV = 0,11 dL/g) con una alta concentración de polímero (55%) y la formulación de poli(lactida-co-glicolida) 50/50 con una viscosidad inherente = 0,35 dL/g. Estas dos formulaciones fueron previstas para cumplir el

5 intervalo deseado de los niveles plasmáticos de risperidona por una serie de cálculos basados en la liberación de fármaco inicial *in vitro* y en el nivel plasmático a una hora de las cuatro primeras formulaciones ensayadas en perros. Por lo tanto, si el porcentaje de fármaco liberado en 24 horas *in vitro* se multiplica por la cantidad de fármaco en la formulación, se obtiene un valor para la cantidad de fármaco liberada inicialmente. La Tabla 49 da estos valores para las cuatro primeras formulaciones ensayadas en perros y las dos nuevas formulaciones propuestas para estudios adicionales. Dieciséis (16) de estos valores iniciales de liberación *in vitro* para las cuatro primeras formulaciones ensayadas en perros se representan gráficamente frente a los niveles plasmáticos en una hora para la risperidona y su metabolito de 9-hidroxi y se puede utilizar una curva para obtener una correlación de la liberación del fármaco *in vitro* a la liberación *in vivo*. Cuando los valores iniciales *in vitro* para las dos nuevas formulaciones se insertan en un modelo polinomial de segundo orden, los niveles plasmáticos estimados en una hora son 63,9 ng/mL para la formulación de polilactida y 31,1 ng/mL para la formulación de poli(lactida-co-glicolida). Estos niveles plasmáticos encajan bien dentro del intervalo deseado de 15-75 ng/mL.

Tabla 49

Valores calculados de la cantidad inicial de risperidona liberada de las formulaciones ensayadas en perros (Ejemplo de referencia)		
Número	Descripción	Cantidad de fármaco (mg) liberada en 24 horas
Ejemplo 6-1	PLC 75/25 (InV = 0,76 dL/g) en lactato de etilo, risperidona al 5%	10,13
Ejemplo 6-2	PLC 50/50 (InV = 0,63 dL/g) en NMP, risperidona al 10%	3,63
Ejemplo 6-3	PLC 50/50 (InV = 0,19 dL/g), en NMP, risperidona al 10%	4,13
Ejemplo 6-4	PLC 50/50 (InV = 0,35 dL/g) en lactato de etilo, risperidona al 5%	10,75
Ejemplo 6-5	PLC 50/50 (InV = 0,35 dL/g) en NMP, risperidona al 10%	1,25
Ejemplo 6-6	55% PLA (MW = 2000; InV = 0,11 dL/g) en lactato de etilo, risperidona al 10%	2,50

15 Se prepararon las dos nuevas formulaciones para evaluar tanto la respuesta farmacológica (enfrentamiento a apomorfina) como el análisis farmacocinético de los niveles plasmáticos de risperidona. Los resultados fueron decepcionantes porque se vieron los efectos durante aproximadamente dos semanas del enfrentamiento con apomorfina como se indica en las tablas 50-51. También, la observación general de los animales dio a entender que todavía se estaba obteniendo un estallido de fármaco alto ya que los animales estuvieron fuertemente sedados durante los cuatro primeros días del ensayo. Se observó una severa inflamación local que produjo abscesos para la formulación que contenía lactato de etilo. En adición, las viscosidades de las formulaciones de ensayo se consideraron demasiado altas para el uso práctico.

Tabla 50

(Ejemplo de referencia)				
Grupo	Formulación (mg eq/g de formulación)	Perro No,	Peso corporal (kg)	Dosis (mg, im)
C	PLC 50/50 (InV = 0,35 dL/g) en NMP, risperidona al 10%	Perro nº 4	12,7	2,5
		Perro nº 5	10,6	2,6
		Perro nº 6	11,7	2,4
D	PLA al 55% (MW = 2000; InV = 0,11 dL/g) en lactato de etilo, risperidona al 10%	Perro nº 13	9,6	2,8
		Perro nº 14	12,8	2,5
		Perro nº 15	8,0	2,5

Tabla 51

Dosis mg/kg	C			D		
	Perro nº 4	Perro nº 5 (im)	Perro nº 6	Perro nº 13	Perro nº 14 (im)	Perro nº 15
1 hora	+	+	+	+	+	+
5 horas	+	+	+	+	+	+
1 día	+	+	+	+	+	+
4 días	+	+	+	+	+	+
7 días	+	+	+	+	+	+
11 días	+	+	-	+	+	+
14 días	-	+	-	-	+	+
18 días	-	+	-	-	-	+
21 días	-	+	-	-	-	-
25 días		parada			parada	

Los resultados del segundo estudio en perros fueron inesperados. No se había observado previamente ninguna respuesta inflamatoria local con el disolvente lactato de etilo. La respuesta en este estudio puede haber sido causada por alguna degradación del propio disolvente o de la combinación con el polímero polilactida de bajo peso molecular. El gran efecto de estallido observado mediante la sedación de los perros (pero no confirmado por los análisis farmacocinéticos) también fue inesperado para estas dos formulaciones y provocó una investigación. Se descubrió que el método de preparación de las formulaciones afectaba a la liberación inicial de fármaco. Los perfiles de liberación se generaron de formulaciones en las que la risperidona, el disolvente y el polímero se mezclaron juntos y se dejaron equilibrar 24 horas antes del ensayo *in vitro*. La formulación con poli(lactida-co-glicolida) fue preparada realmente mezclando la risperidona en N-metil-2-pirrolidona y añadiendo el polímero con agitación hasta que se disolvió el polímero. La formulación de polilactida con lactato de etilo se preparó disolviendo el polímero en lactato de etilo y añadiendo risperidona con agitación para obtener la mezcla adecuada. Sin embargo, debido a potenciales problemas de estabilidad en el almacenaje, las dos formulaciones ensayadas en perros se prepararon disolviendo cada polímero en el disolvente apropiado y poniendo cada solución de polímero en una jeringa. La risperidona en forma de polvo se pesó en dos jeringas separadas. Se acoplaron las cuatro jeringas con unas jeringas de solución de polímero y se mezclaron los dos materiales inmediatamente antes de su uso. Cuando las dos formulaciones producidas por este método se ensayaron *in vitro*, la liberación inicial de fármaco aumentó con respecto a la mostrada por las mismas formulaciones producidas por el método anterior. Ambas formulaciones preparadas por este método de mezclado en jeringa dieron casi idénticas velocidades de liberación *in vitro* siendo el estallido inicial de fármaco de aproximadamente 12% en lugar del previo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10% utilizado en los cálculos para predecir los niveles plasmáticos del fármaco. Con el estallido inicial del 72%, se debería haber predicho que los niveles plasmáticos en los perros serían superiores a 200 ng/mL.

Estudio de recuperación del implante en ratas:

Con el fin de reducir el estallido inicial de fármaco y de obtener alguna correlación de liberación *in vitro* a liberación *in vivo*, se realizó un estudio en ratas en el cual las formulaciones se inyectaron en ratas y el implante de polímero sólido se recuperó a diferentes tiempos para análisis del polímero residual. Las cuatro formulaciones ensayadas se dan en la Tabla 52.

Tabla 52 (Ejemplo de referencia)

Polímero	Disolvente	Carga de fármaco	Aditivo
PLA (MW = 2000; InV = 0,11 dL/g) al 25%	NMP	20%	Ninguno
PLG 50/50 (InV = 0,35 dL/g) al 30%	NMP	10%	Ninguno
PLG 50/50 (InV = 0,35 dL/g) al 40%	EL	5%	Ninguno
PLG 50/50 (InV = 0,35 dL/g) al 30%	EL	10%	Heptanoato de etilo al 3%

Se determinó el porcentaje de fármaco liberado basado en el fármaco residual en los implantes para cada una de las formulaciones. Aunque los datos son muy variables debido a la dificultad de recuperación de los implantes, demostraron que la formulación con risperidona al 5% en lactato de etilo dio una alta liberación inicial de fármaco. Los datos demostraron también que el estallido inicial con esta formulación se puede reducir mediante el uso del aditivo hidrófobo heptanoato de etilo. Los datos demuestran también que el estallido inicial se reduce aún más con las formulaciones de polilactida y poli(lactida-co-glicolida) en N-metil-2-pirrolidona. Se debe observar que todas las formulaciones dieron una mayor liberación del fármaco *in vivo* que en los ensayos de laboratorio.

Estudios de estabilidad y esterilización:

Debido a las dificultades para obtener formulaciones con las características deseadas de liberación *in vivo*, el programa de estabilidad con las diferentes formulaciones se limitó a observaciones a corto plazo. Las formulaciones que contenían risperidona en N-metil-2-pirrolidona eran suspensiones que no eran físicamente estables cuando se establecen en todas las cargas de fármaco evaluadas en un corto tiempo de aproximadamente dos días. En adición, las formulaciones de risperidona/N-metil-2-pirrolidona presentaron problemas de inestabilidad del color después de almacenaje a temperaturas por encima de 5 °C ya que tendían a oscurecerse con el tiempo

Las formulaciones de risperidona/lactato de etilo fueron más estables que las de N-metil-2-pirrolidona. Las formulaciones con el fármaco al 5% eran soluciones pero tendían a formar cristales blancos en condiciones de almacenaje a 5 °C. Cuando se volvieron a calentar a temperatura ambiente, los cristales se redisolieron. Las formulaciones con niveles de fármaco superiores al 5% eran suspensiones que también eran físicamente inestables cuando se establecían con el tiempo. Sin embargo, las formulaciones de lactato de etilo dieron mejor estabilidad de color a 5 °C y temperatura ambiente ya que no hubo ningún cambio de color en las formulaciones después de un mes a temperatura ambiente.

Se prepararon ocho formulaciones para esterilización por irradiación gamma que fueron soluciones de risperidona (5%) en lactato de etilo y N-metil-2-pirrolidona y risperidona sola. El nivel de dosis fue de 30 a 33 KGy para cada una de las muestras.

Después de inspección visual, las jeringas y los viales de vidrio que contenían las formulaciones esterilizadas de risperidona/polímero con N-metil-2-pirrolidona eran de color ámbar a pardo en comparación con los controles no esterilizados que eran de un color amarillo. Se observó un color amarillo/beige en el propio fármaco después de esterilización tanto en los viales de vidrio como en las jeringas. La formulación de risperidona al 5% en lactato de etilo era amarilla en comparación con su muestra control incolora y la formulación de risperidona al 5% en N-metil-2-pirrolidona era parda en comparación con el color amarillo observado en los controles no radiados.

El análisis de la risperidona en las formulaciones se realizó por el método de cromatografía de líquidos de alta resolución descrito antes. Se analizaron las jeringas y los viales de vidrio obtenidos del ensayo de radiación gamma con las formulaciones de control. Los resultados se indican en la Tabla 53. Los métodos de cromatografía de líquidos de alta resolución isocrática así como de gradiente utilizados para analizar estas muestras fallaron para detectar los compuestos adicionales. La causa del cambio de color observado en las jeringas y viales de vidrio que fueron sometidos a irradiación gamma no ha sido determinada.

Tabla 53

Análisis de risperidona después de radiación gamma de las formulaciones (Ejemplos de referencia)			
Muestra	Concentración de risperidona (mg/g)	Radiación gamma de risperidona en viales de vidrio (mg/g)	Radiación gamma de risperidona en jeringas (mg/g)
Risperidona al 5%/Lactato de etilo/PLG(50/50) al 40%	48,0	48,0	53,4
Risperidona al 20%/NMP /PLA al 25%	204,1	188,3	209,7
Risperidona al 10%/NMP /PLG(50/50) al 25%	192,3	79,8	90,8
Risperidona al 10%/NMP/ PLG al 30%	107,5	84,4	103,2
Risperidona al 5%/EL/ PLG al 20%	49,8	47,8	47,5
Risperidona al 10%/NMP/ PLC al 25%	114,6	96,3	88

Análisis de risperidona después de radiación gamma de las formulaciones (Ejemplos de referencia)			
Muestra	Concentración de risperidona (mg/g)	Radiación gamma de risperidona en viales de vidrio (mg/g)	Radiación gamma de risperidona en jeringas (mg/g)
Risperidona al 5% /EL/ PLG al 20%	52,5	57,4	55,4
Risperidona al 5% /EL/ PLC al 27%	53,1	49,3	51,8

5 Se realizó también una segunda serie de experimentos de irradiación utilizando diferentes niveles de irradiación de 5 KGy a 31 KGy para determinar el efecto del nivel de dosis sobre la estabilidad. En estos experimentos, los polímeros de poli(lactida-co-glicolida) 50/50 con viscosidad inherente = 0,35 dL/g y viscosidad inherente = 0,49 dL/g se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona a concentración del 30%. Se cargaron en jeringas de polipropileno para irradiación gamma y se taparon. El polvo de risperidona se cargó también en jeringas de polipropileno resistentes a la radiación gamma y se taparon. Se expusieron los materiales a irradiación a cuatro niveles diferentes: 5,8 KGy, 18,3 KGy, 27,9 KGy, y 31 KGy. Las observaciones generales fueron que la solución de polímero en N-metil-2-pirrolidona cambió gradualmente de límpida a ligeramente amarilla cuando aumentó el nivel de irradiación. En adición, la risperidona que inicialmente era blanca se volvió beige en el nivel más bajo de irradiación y el color se oscureció cuando aumentó el nivel de irradiación.

Conclusiones

15 Los resultados demostraron que la risperidona se podría incorporar en el sistema de administración de fármacos ATRIGEL® y se podría liberar a velocidades controladas durante períodos sostenidos de tiempo. Las formulaciones en las que la risperidona estaba suspendida en el sistema de administración de polímero líquido parecieron dar el estallido inicial de fármaco más bajo y la liberación más sostenida a lo largo del tiempo. Estas formulaciones eran la poli(lactida-co-glicolida) 50/50 en N-metil-2-pirrolidona y la polilactida de bajo peso molecular en lactato de etilo. De los dos disolventes evaluados, la N-metil-2-pirrolidona dio las mejores características de liberación. En general, el uso de polímeros de bajo peso molecular a concentraciones de polímero relativamente altas tendía a reducir el estallido inicial y a la liberación sostenida del fármaco. Sin embargo, ninguna de las formulaciones ensayadas en animales fueron capaces de reducir la concentración plasmática inicial de risperidona a niveles seguros y ninguna fue capaz de mantener un efecto farmacológico después de aproximadamente dos semanas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición fluida que consiste en:
 - (a) un polímero termoplástico biodegradable que es al menos sustancialmente insoluble en un fluido corporal, en donde el polímero es una poli(DL-lactida-co-glicolida) con un grupo terminal carboxi en una relación en peso de lactida a glicolida de 75 a 25 o de 85 a 15;
 - (b) N-metilpirrolidona; y
 - (c) risperidona;

en donde la composición fluida es una formulación subcutánea inyectable.
2. La composición fluida de la reivindicación 1, en donde el poliéster termoplástico biodegradable está presente en una cantidad de 10% en peso a 95% en peso de la composición fluida, o está presente en una cantidad de 20% en peso a 70% en peso de la composición fluida, o está presente en una cantidad de 30% en peso a 60% en peso de la composición fluida.
3. La composición fluida de la reivindicación 1, en donde la N-metilpirrolidona está presente en una cantidad de 10% en peso a 90% en peso de la composición fluida o de 30% en peso a 70% en peso de la composición fluida; y en donde la risperidona está presente en una cantidad de 0,5% en peso a 50% en peso de la composición fluida, o de 1% en peso a 30% en peso de la composición fluida, o al menos una concentración de 0,001% en peso de la composición fluida con el límite superior siendo el límite de dispersibilidad de la risperidona dentro de la composición fluida.
4. La composición fluida de la reivindicación 1, en donde la composición fluida es una formulación subcutánea inyectable y tiene un volumen de 0,20 mL a 2,0 mL o de 0,30 mL a 1,0 mL; y en donde la composición fluida se formula para administración una vez al mes, o una vez cada tres meses, o una vez cada cuatro meses o una vez cada seis meses.
5. Un método para formar una composición fluida para uso como un implante sólido de liberación controlada, que consiste en la etapa de mezclar, en cualquier orden:
 - (a) un polímero termoplástico biodegradable que es al menos sustancialmente insoluble en medio acuoso o en un fluido corporal, en donde el polímero es una poli(DL-lactida-co-glicolida) con un grupo terminal carboxi en una relación en peso de lactida a glicolida de 75 a 25 o de 85 a 15;
 - (b) N-metilpirrolidona; y
 - (c) risperidona;

en donde la mezcla se realiza durante un período suficiente de tiempo efectivo para formar la composición fluida para uso como un implante sólido de liberación controlada.
6. El método de la reivindicación 5, en donde el polímero termoplástico biodegradable y la N-metilpirrolidona se mezclan juntos para formar una mezcla y la mezcla se mezcla con la risperidona para formar la composición fluida.
7. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para uso como un medicamento para el tratamiento de una afección médica que comprende la psicosis delirante, esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión psicótica, trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de Tourette, trastornos del espectro autista, o cualquier combinación de los mismos; y en donde la dosis terapéuticamente eficaz administrada de la risperidona varía de 1 a 16 miligramos (mg) o de 1 a 5 miligramos (mg) al día.

Figura 1

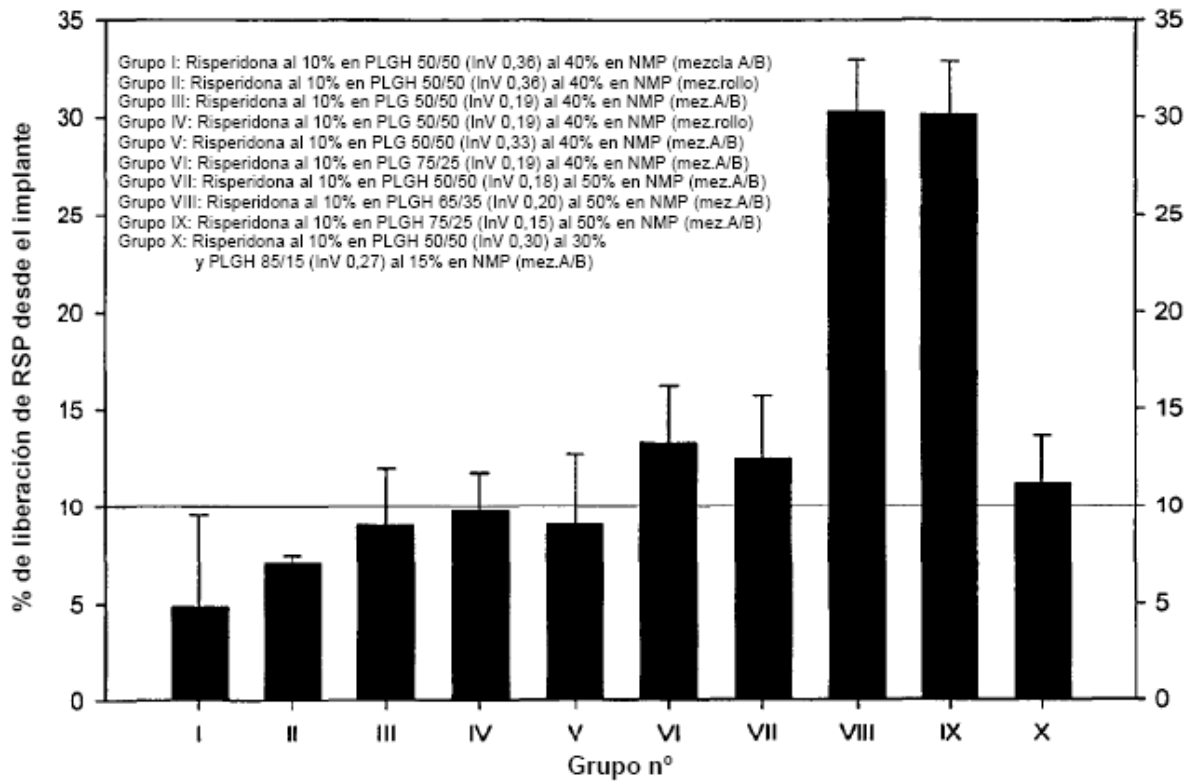


Figura 2

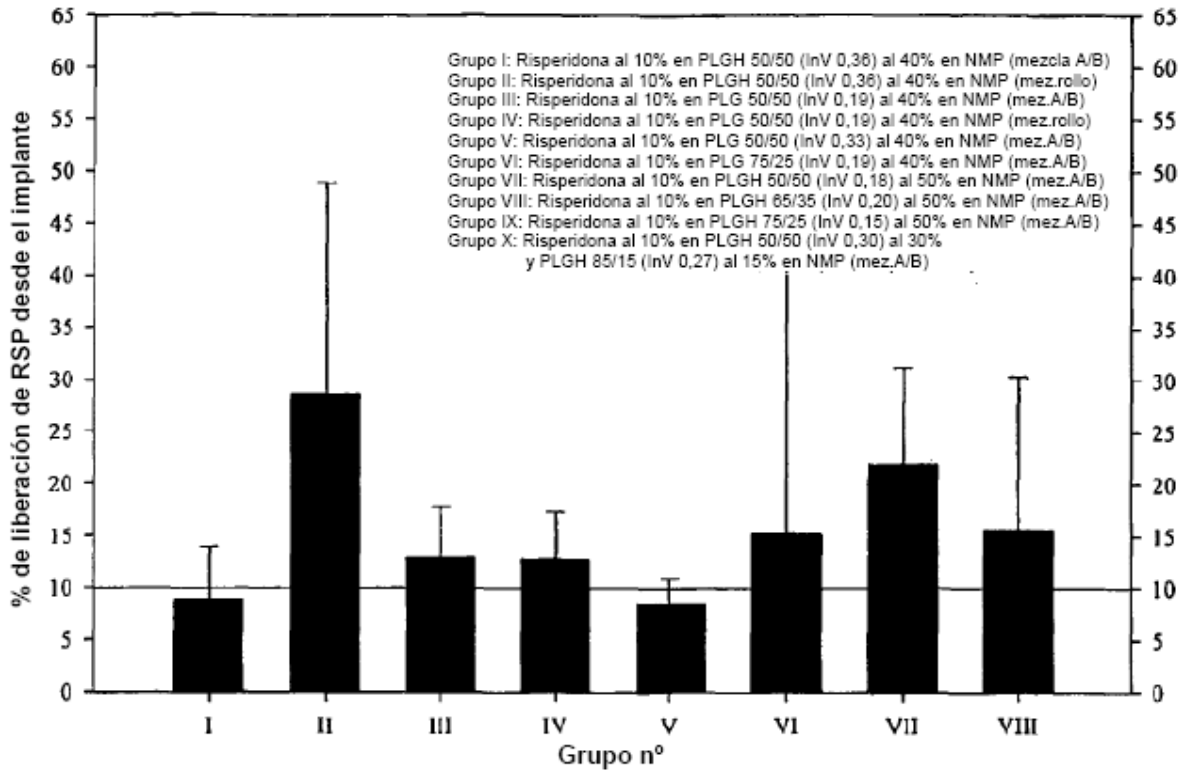


Figura 3

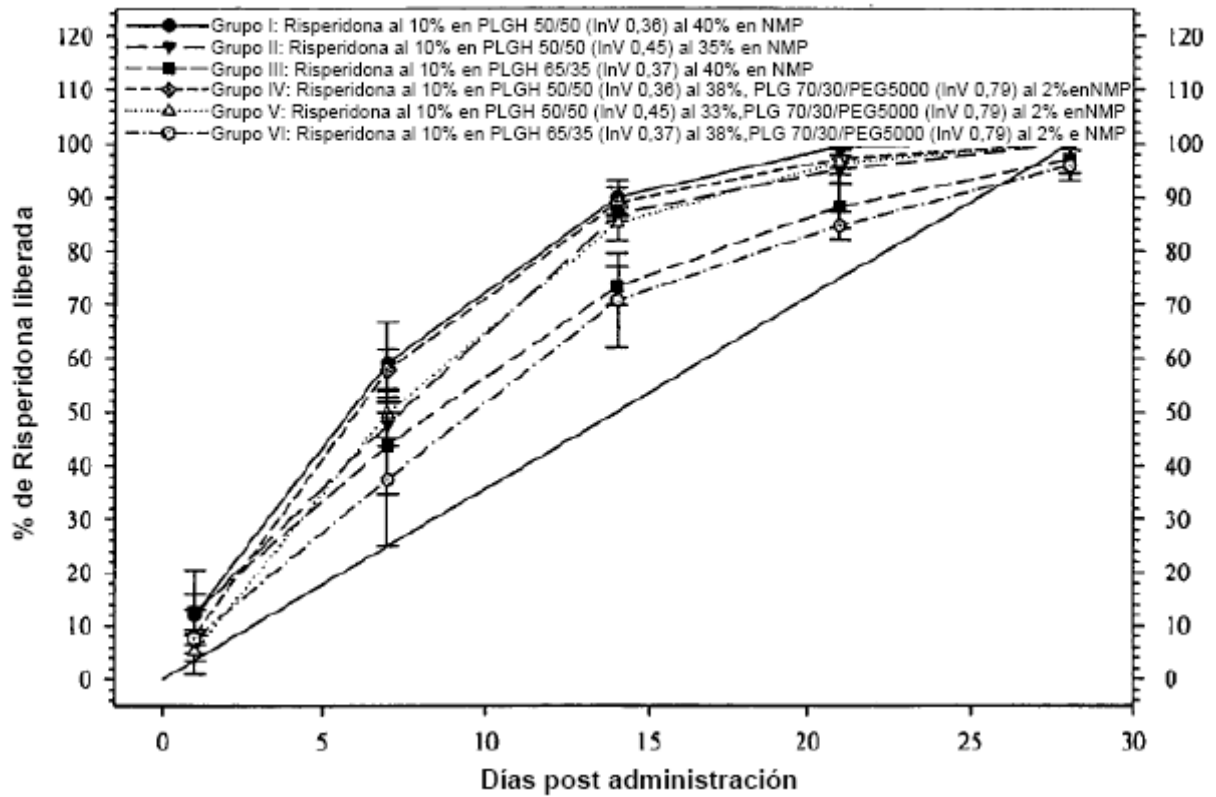


Figura 4

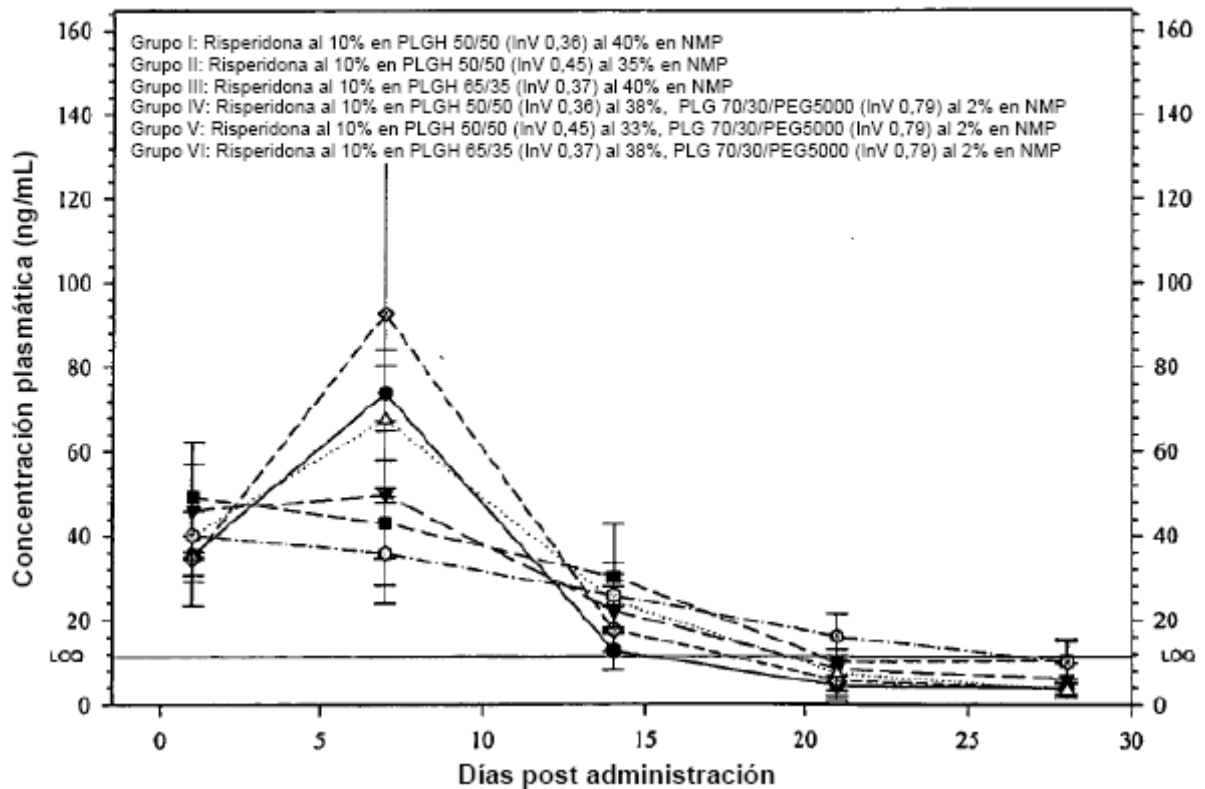


Figura 5

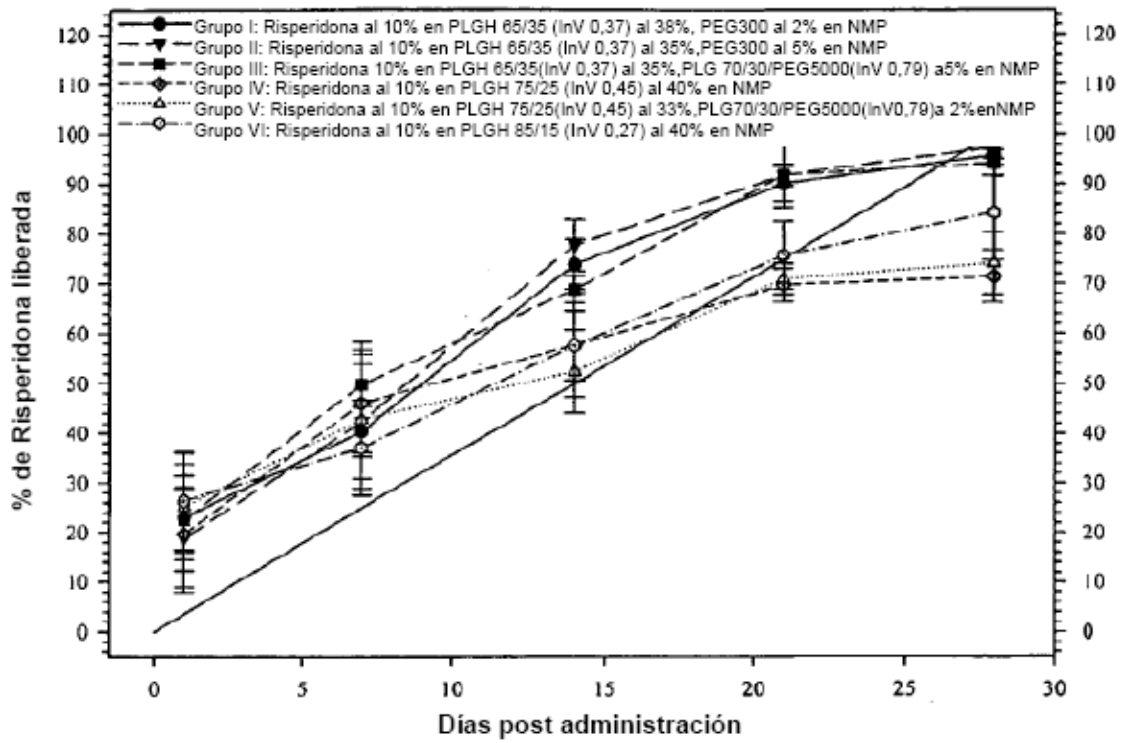


Figura 6

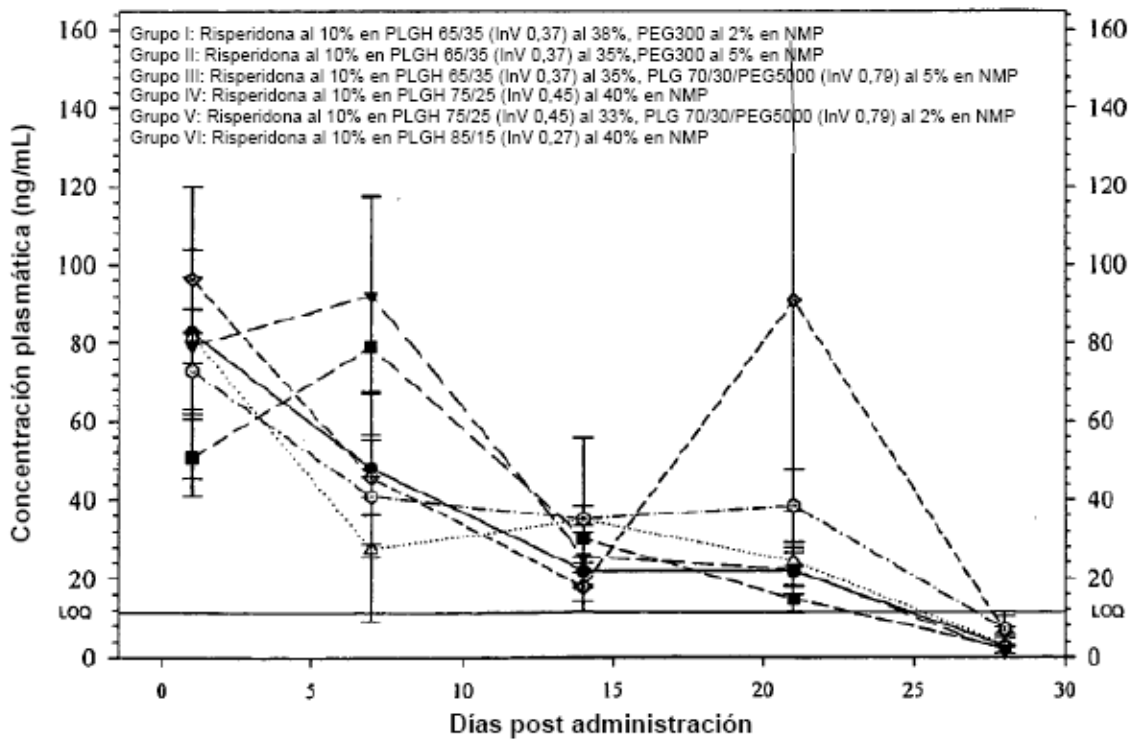


Figura 7

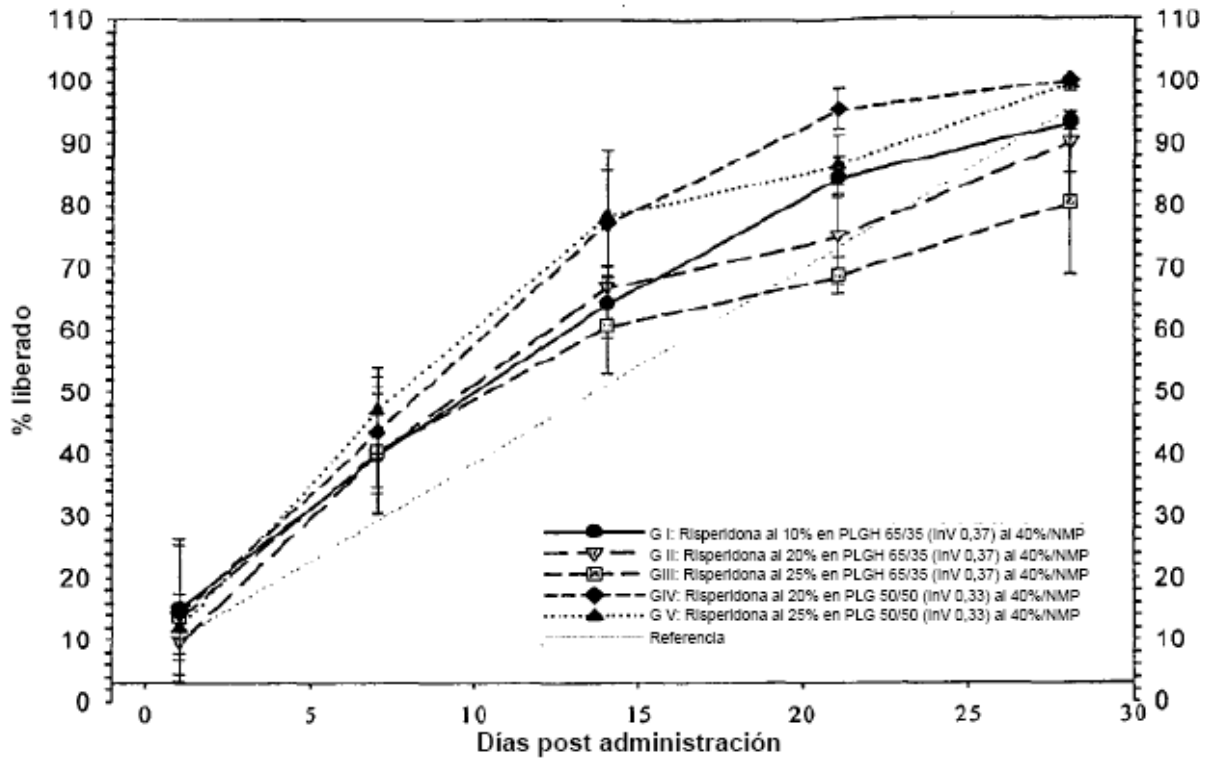


Figura 8

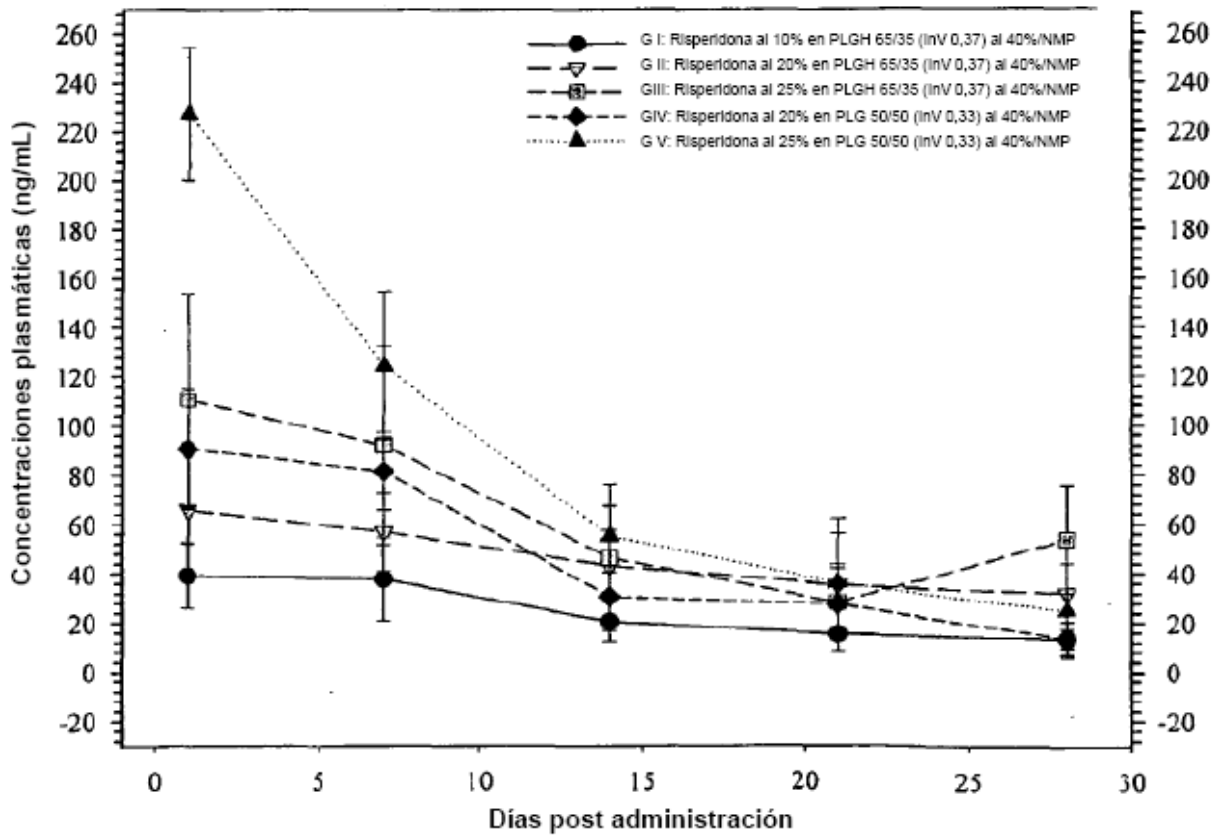


Figura 9

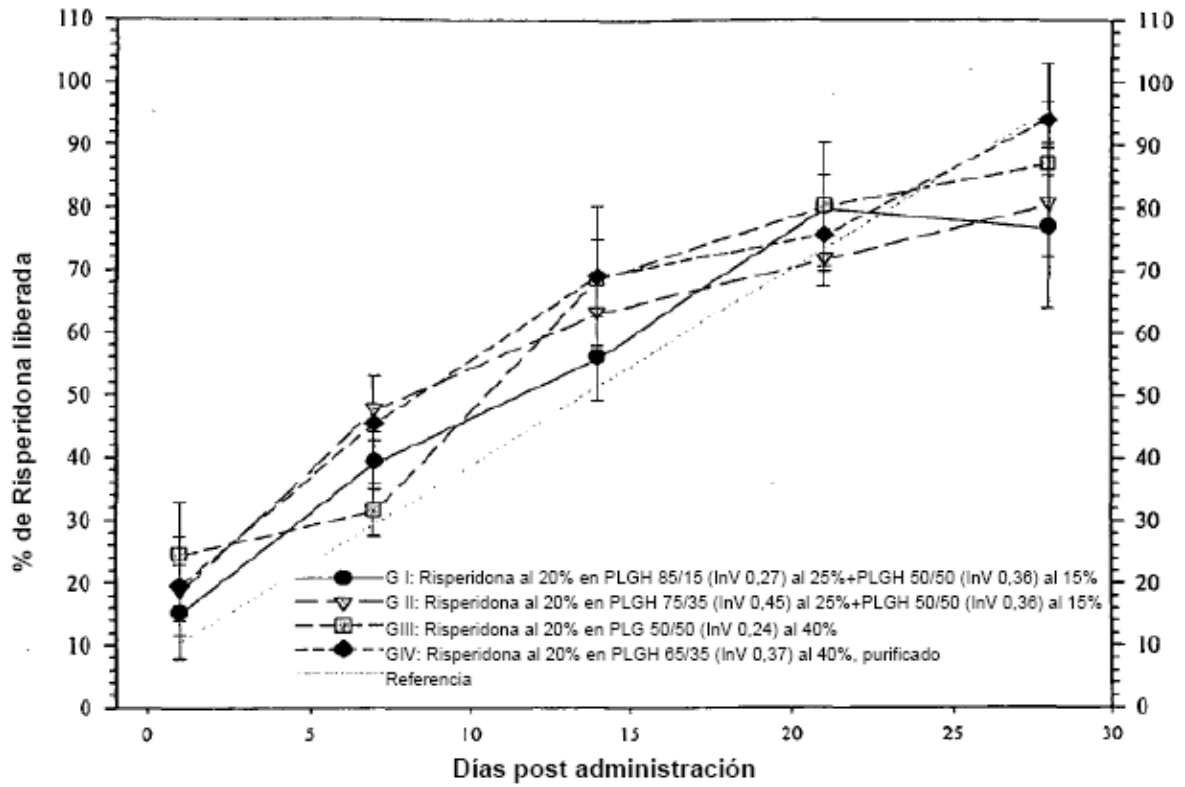


Figura 10

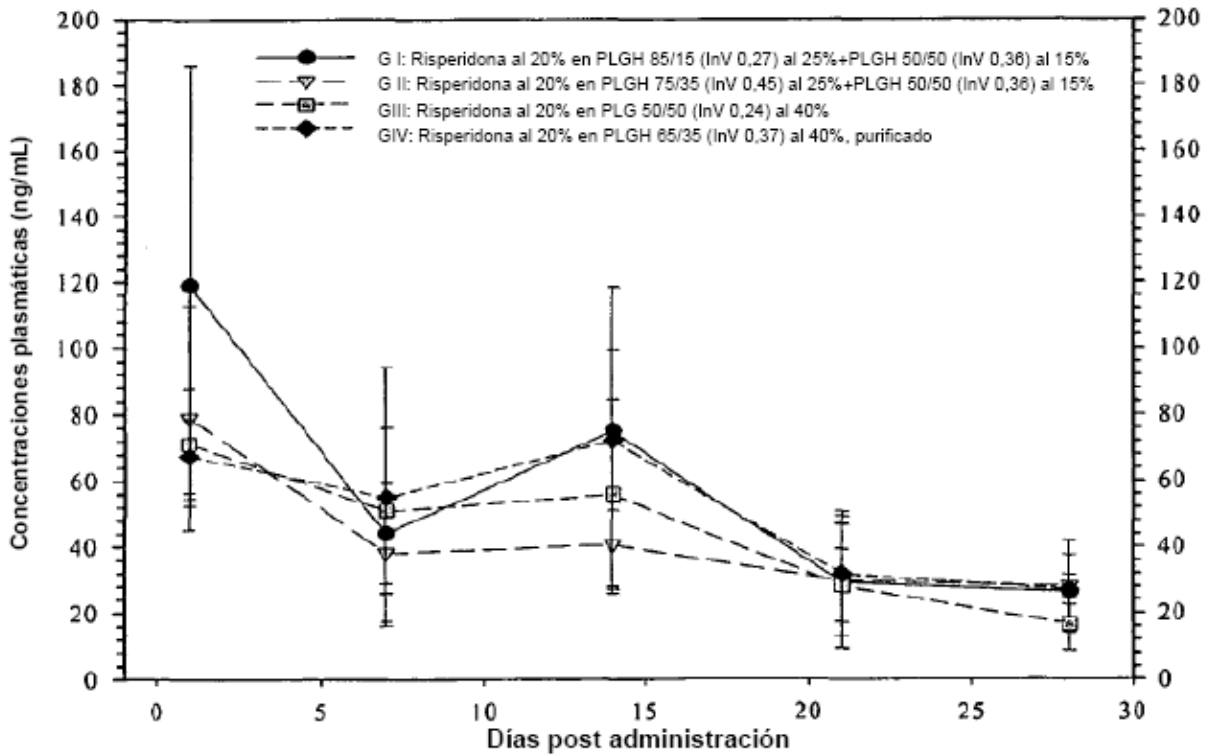


Figura 11

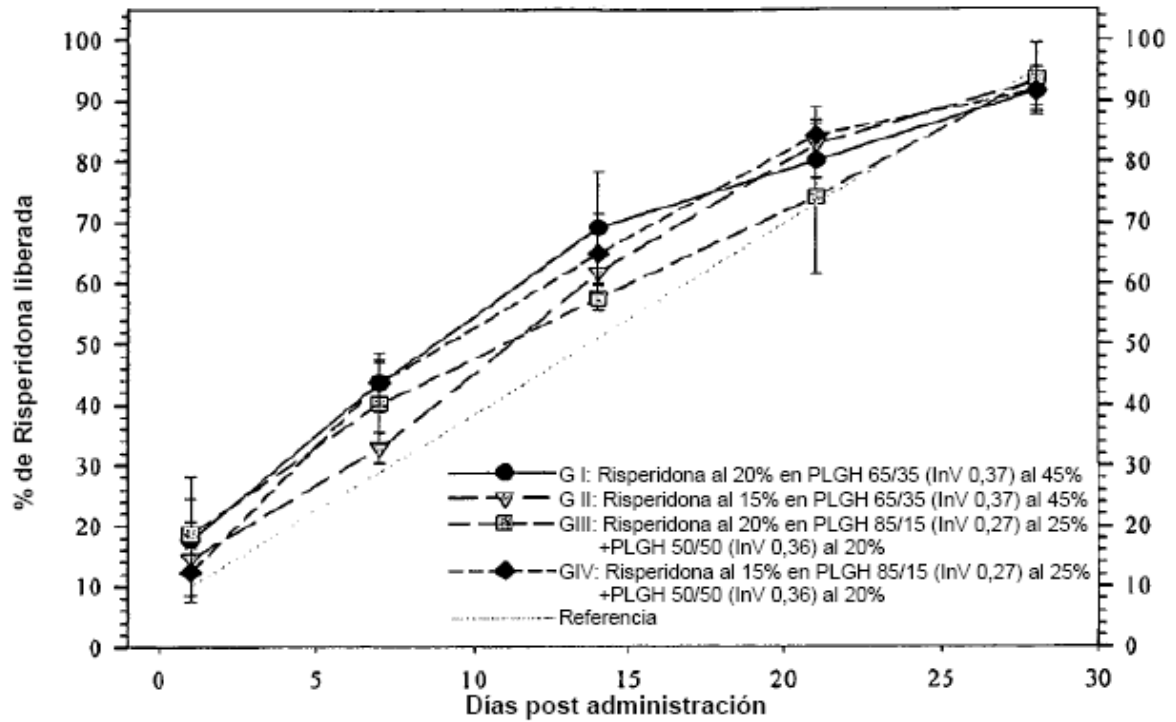


Figura 12

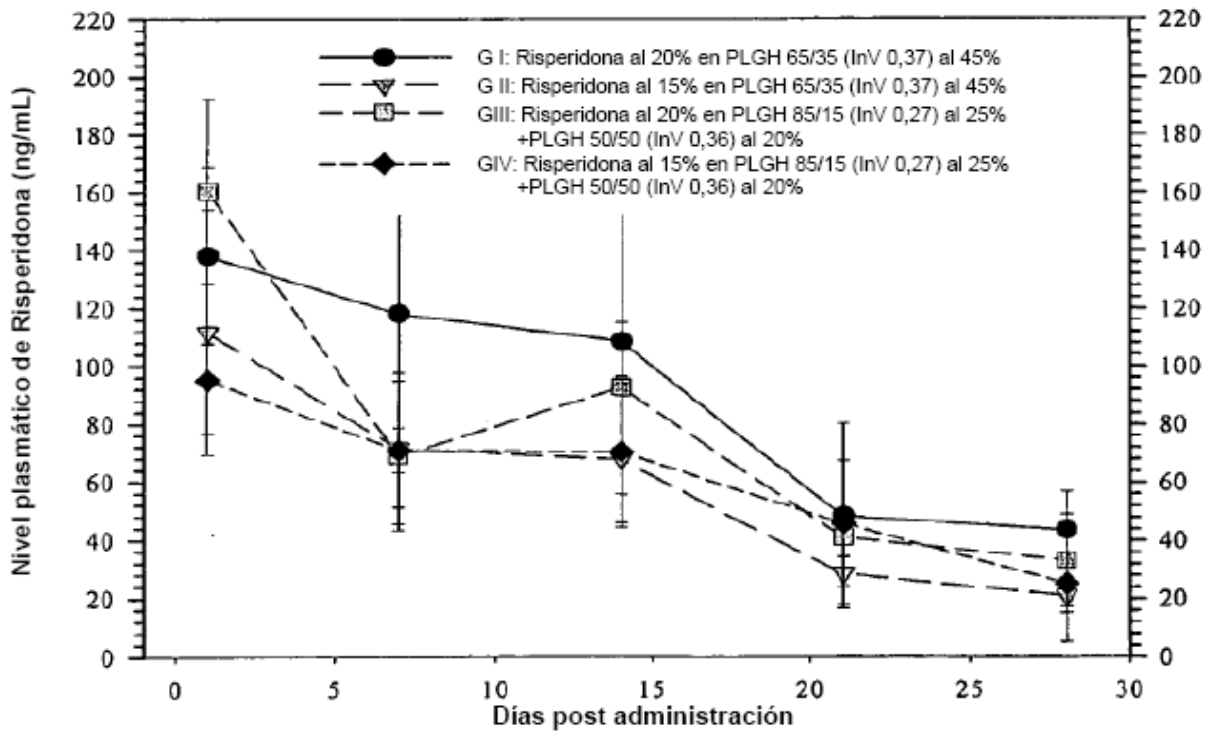


Figura 13

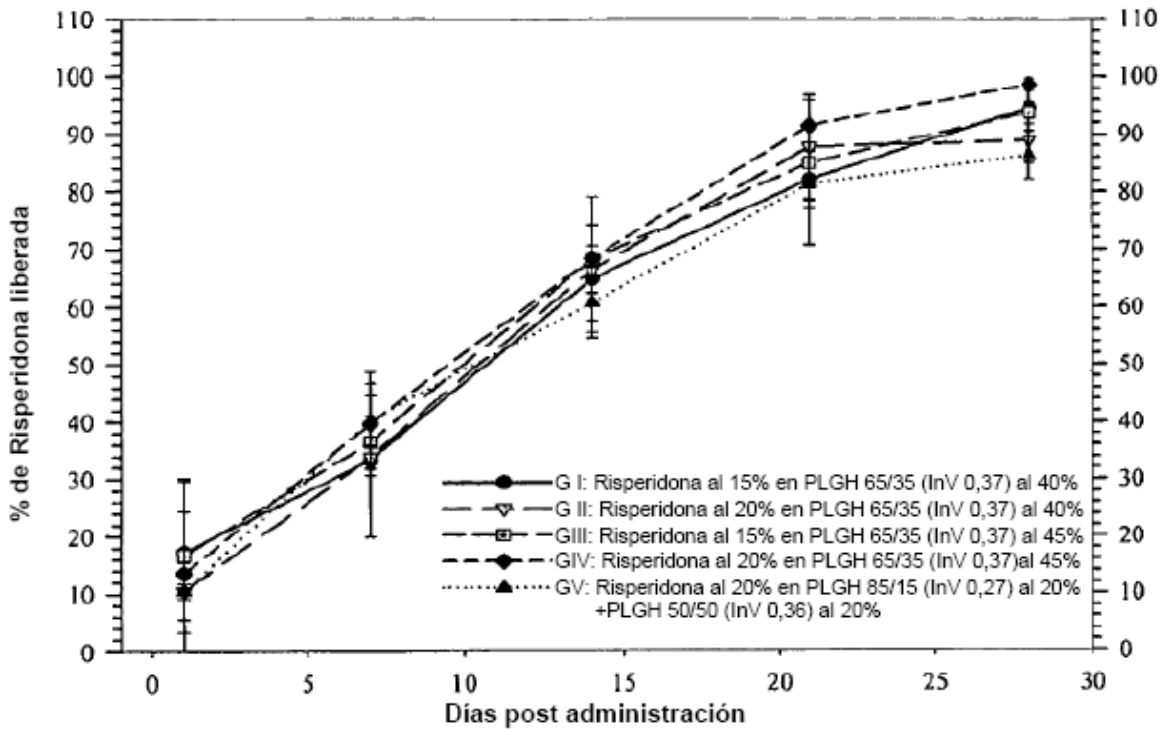


Figura 14

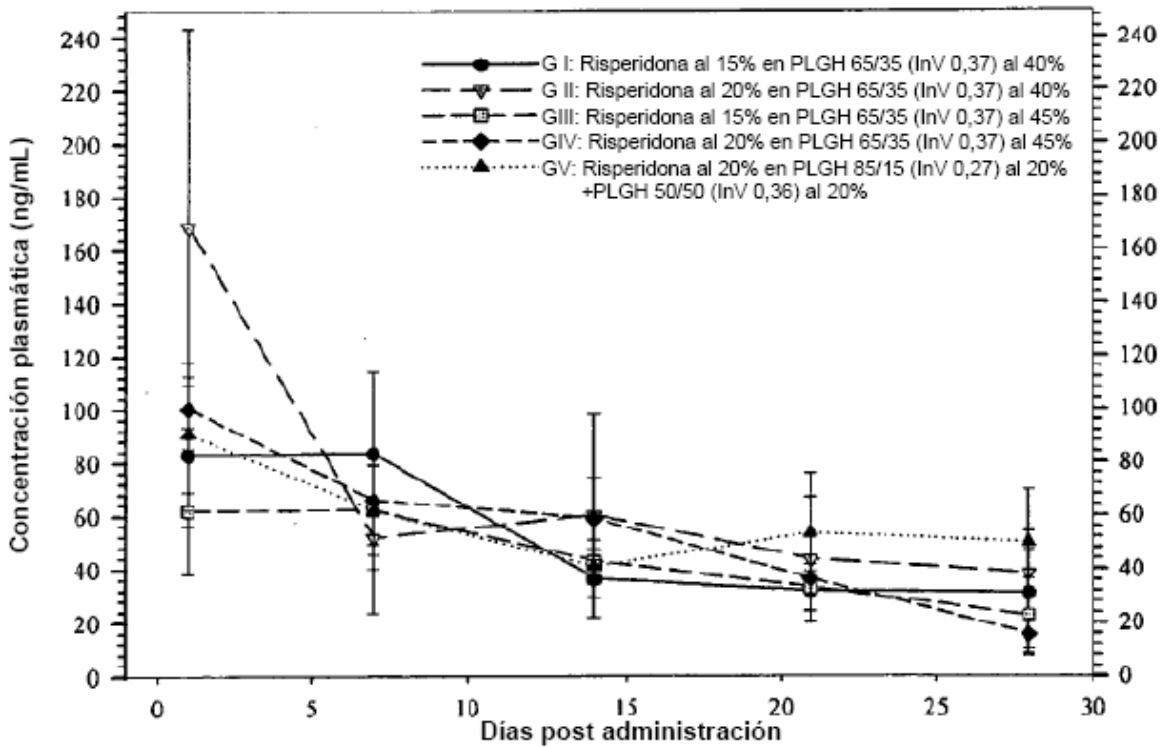


Figura 15

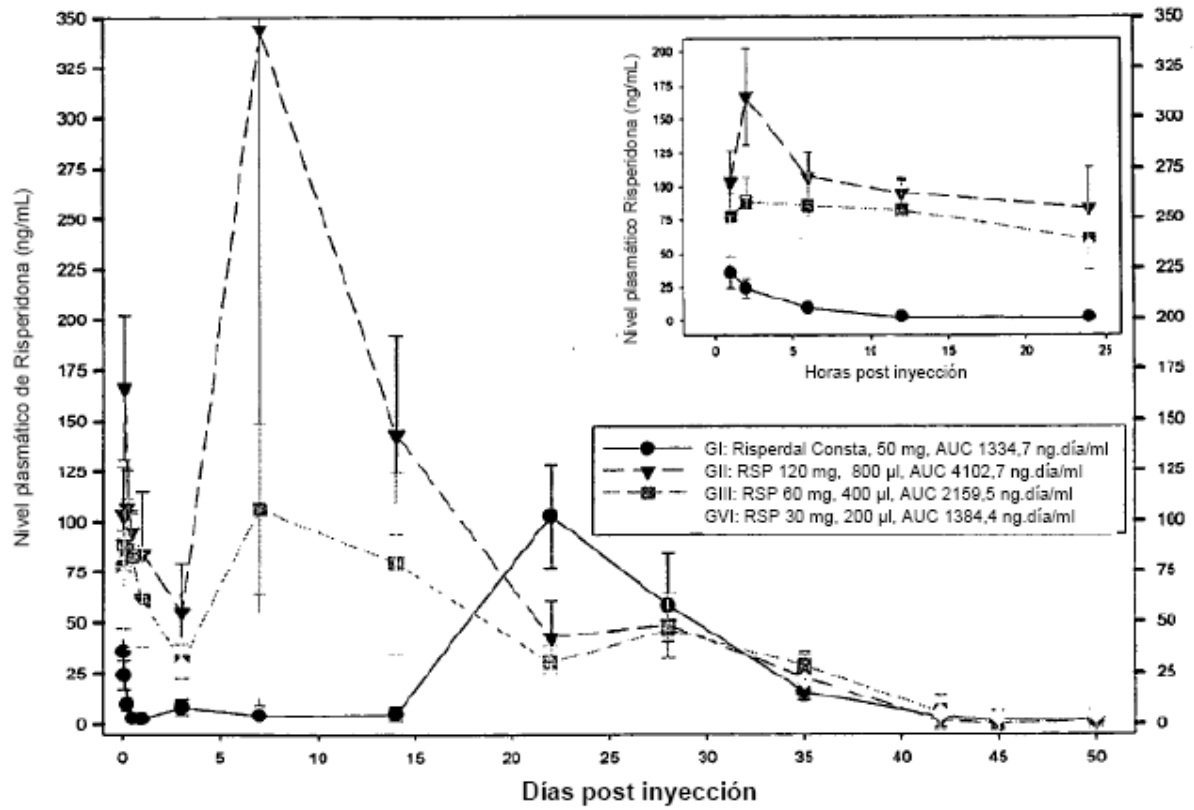


Figura 16

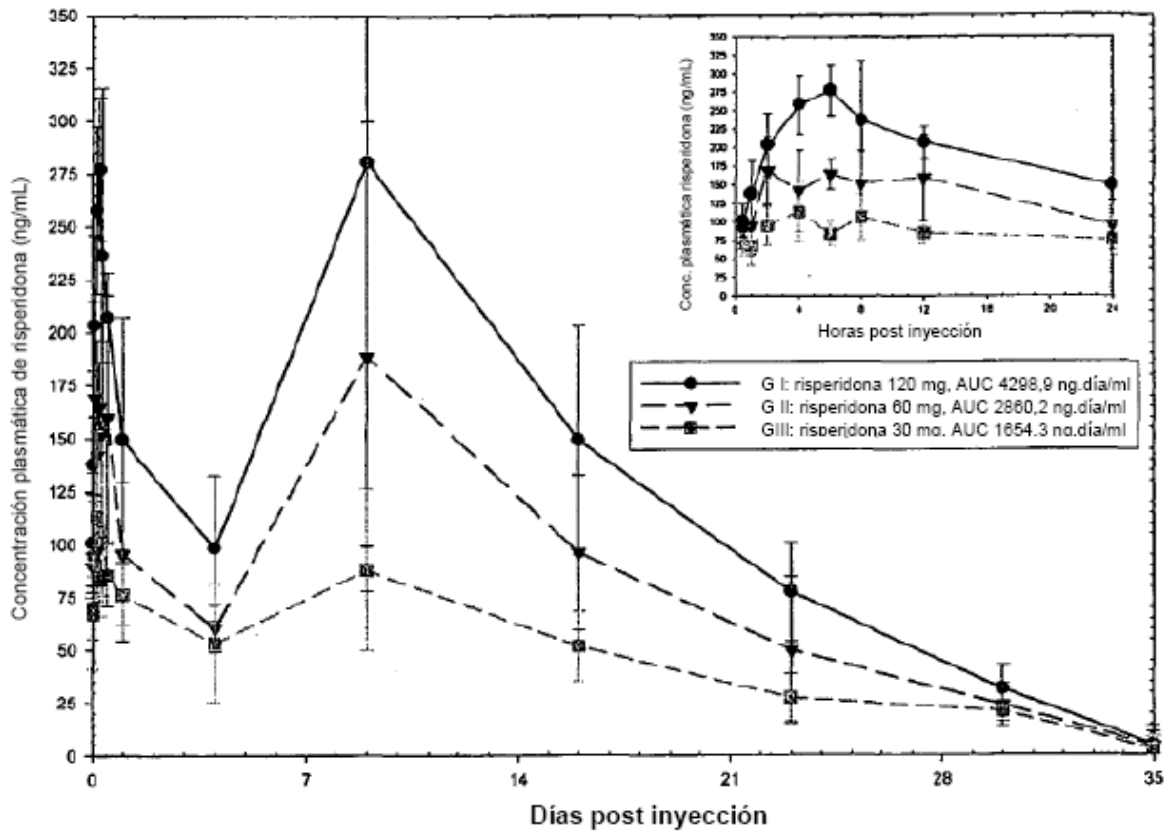


Figura 17

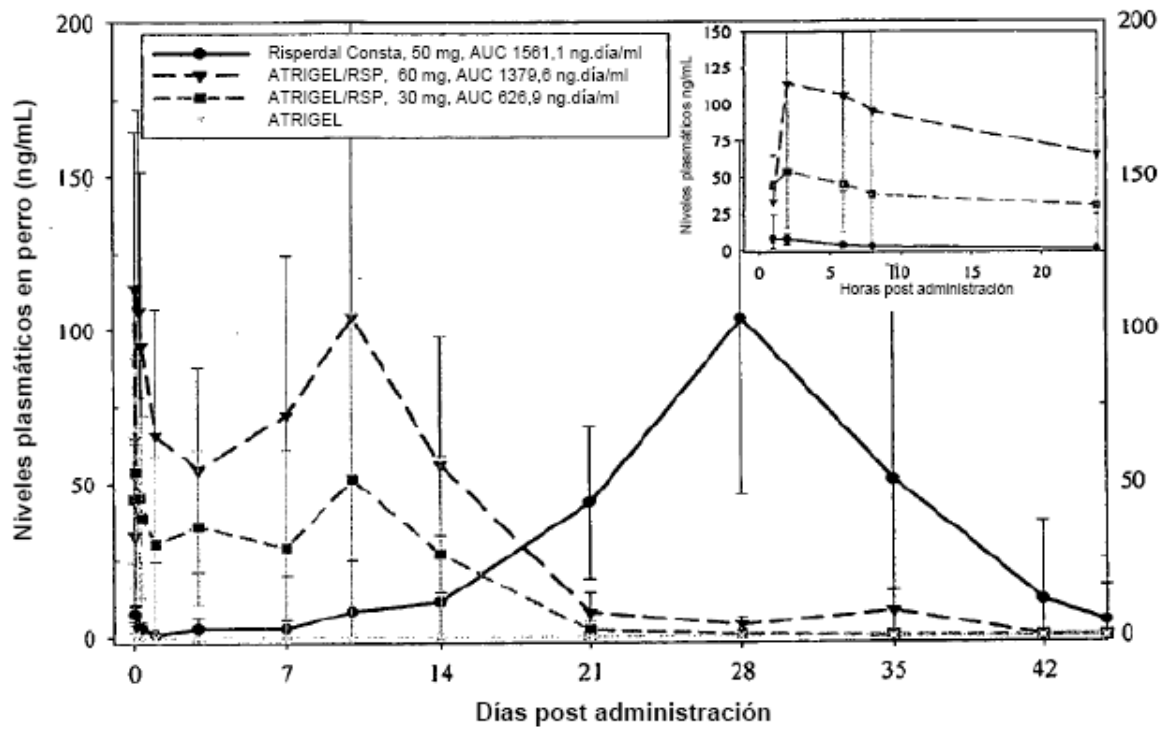


Figura 18

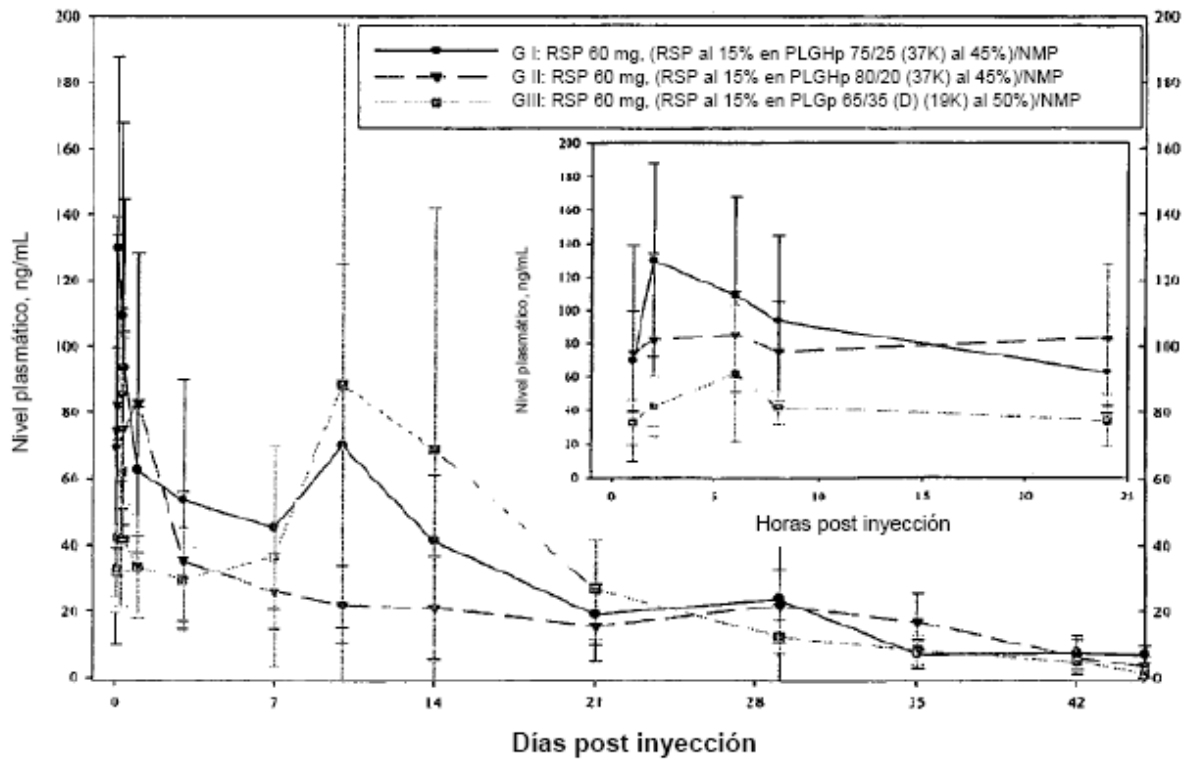


Figura 19

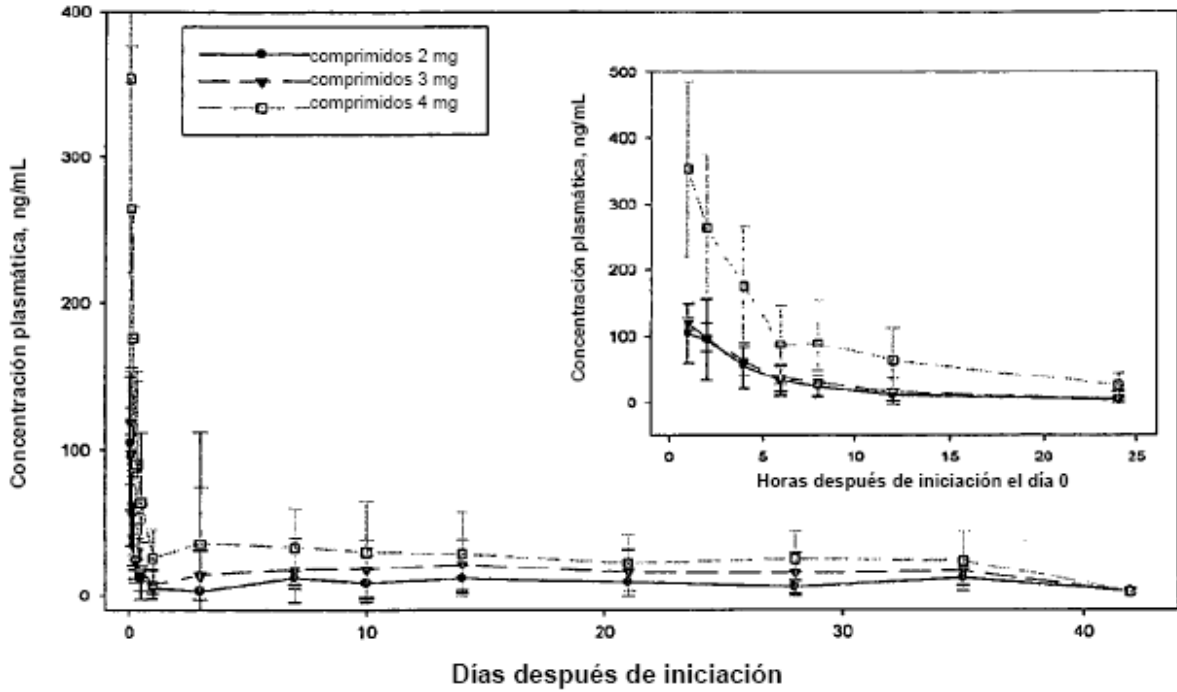


Figura 20

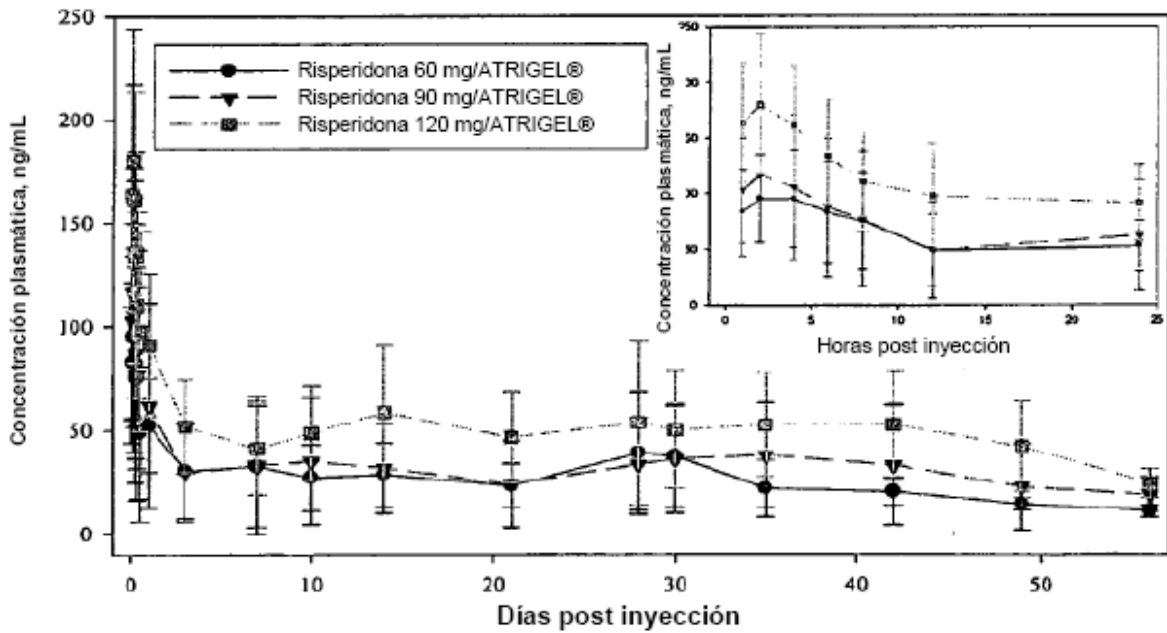


Figura 21

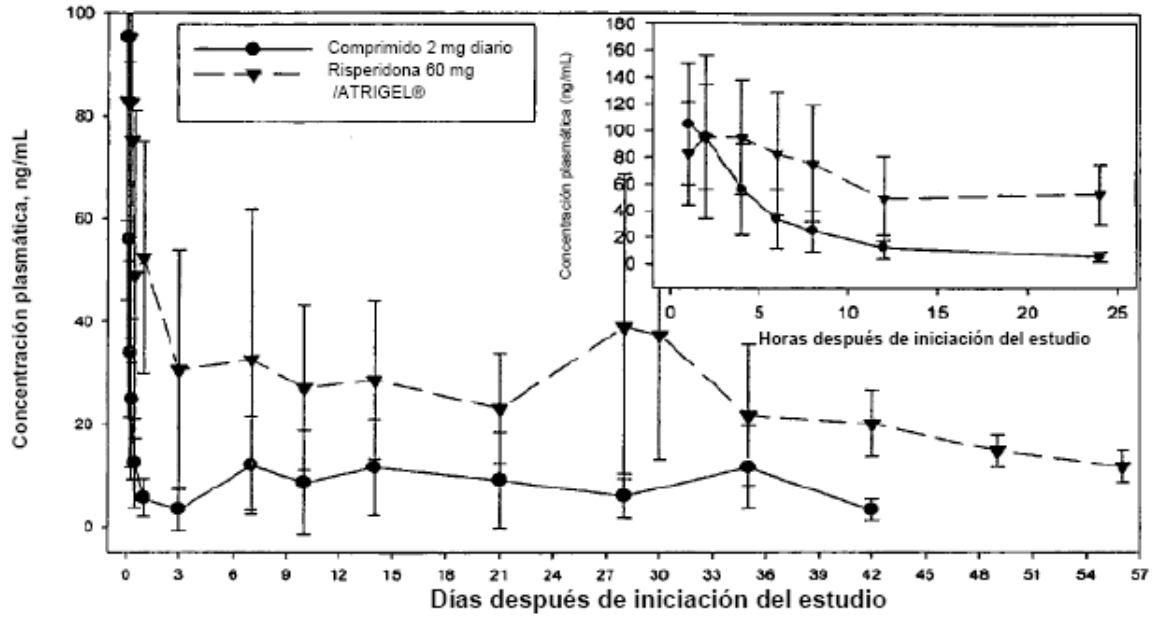


Figura 22

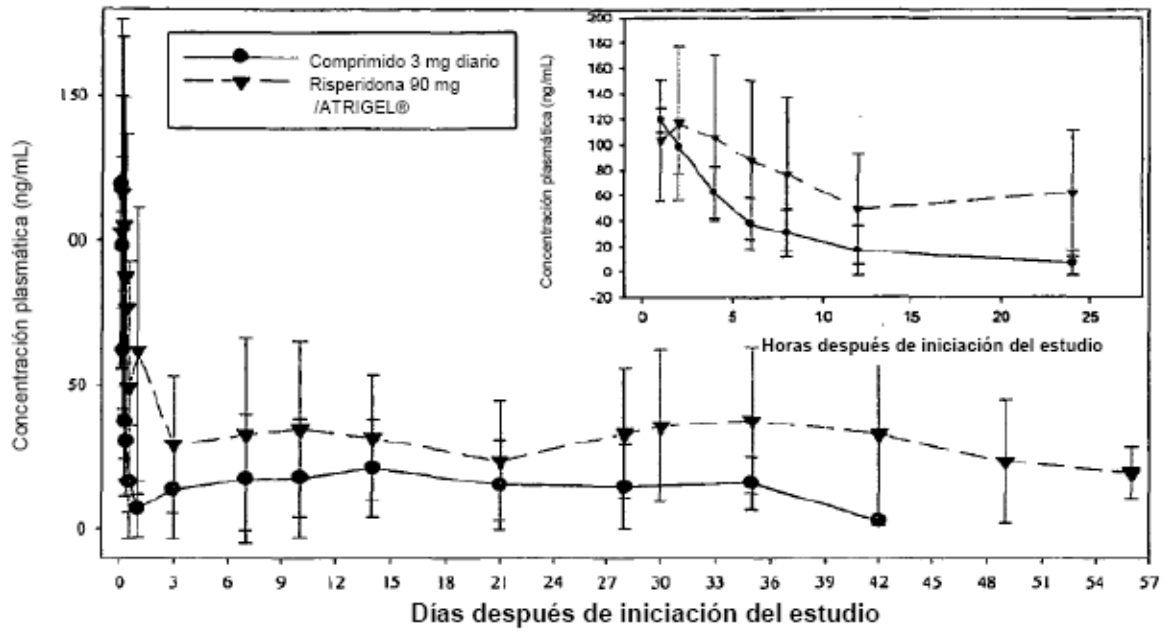


Figura 23

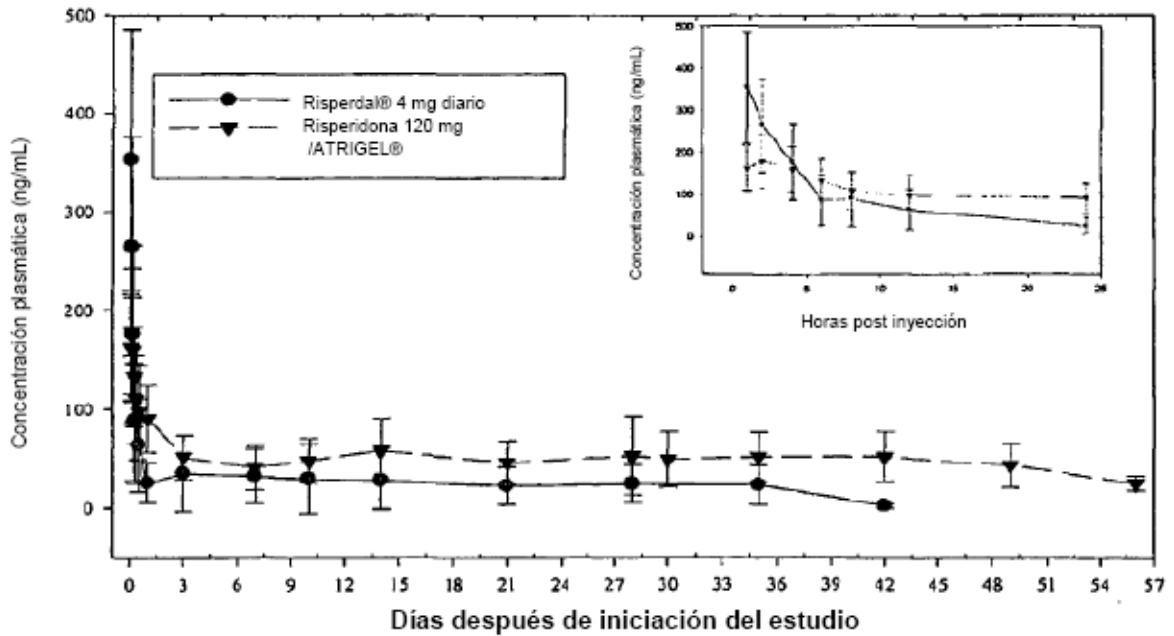
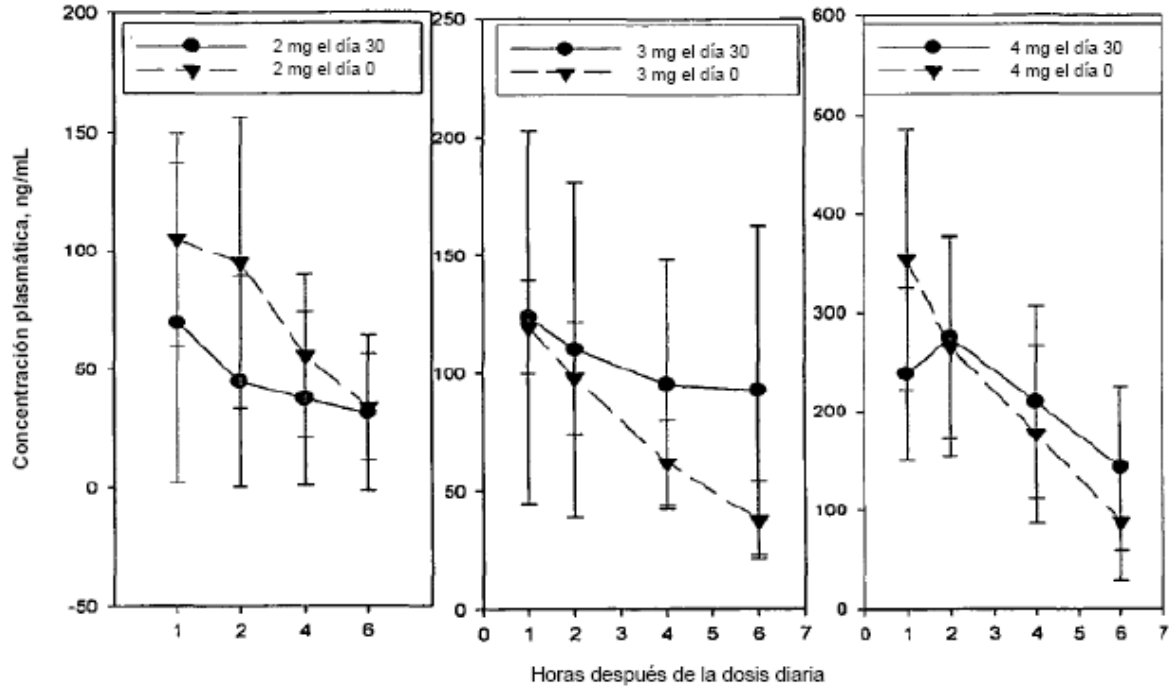


Figura 24: Farmacocinética el día 0 y el día 30 de los grupos de comprimidos orales diarios de Risperdal® 2 mg, 3 mg y 4 mg



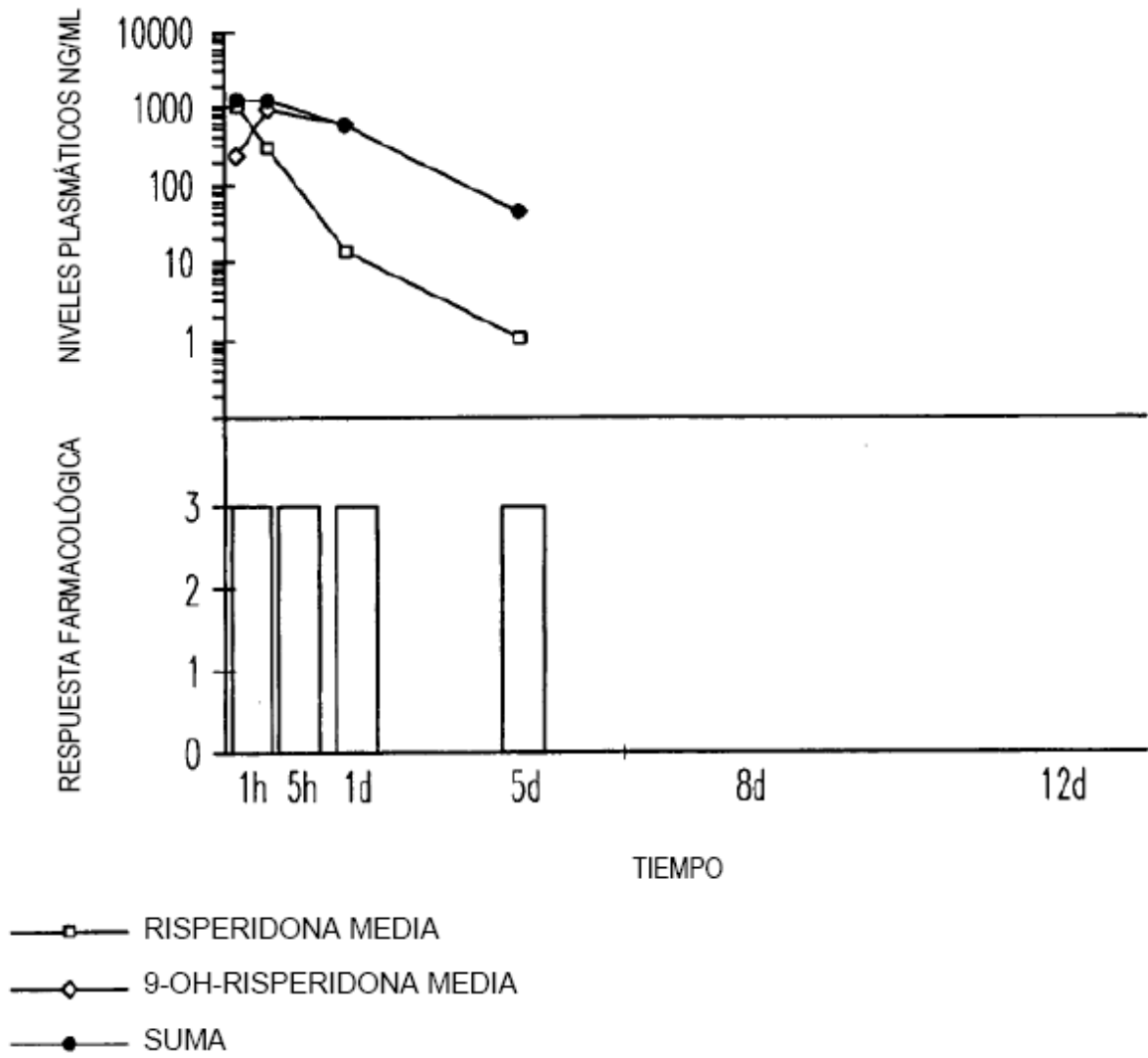


FIGURA 25

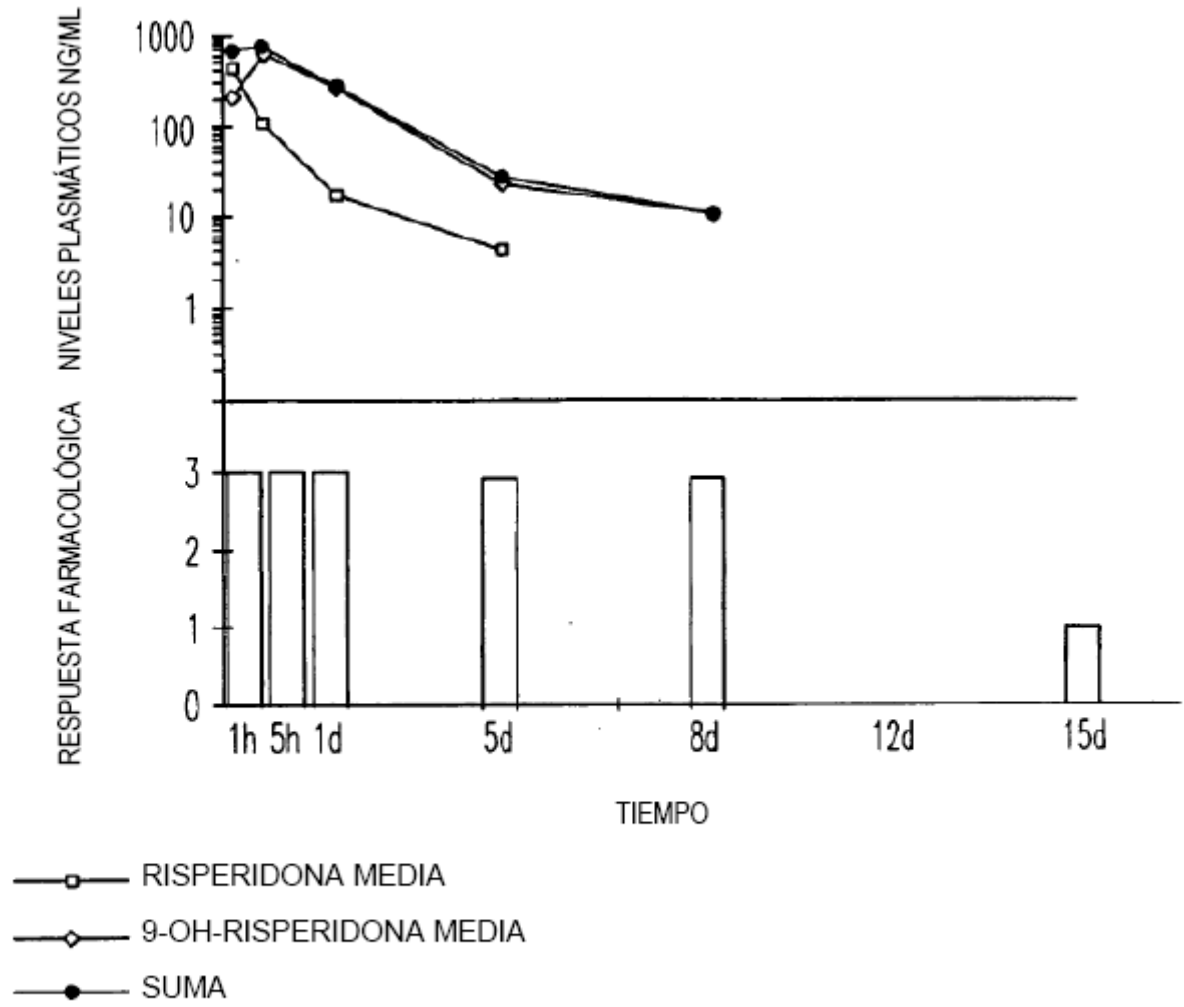


FIGURA 26

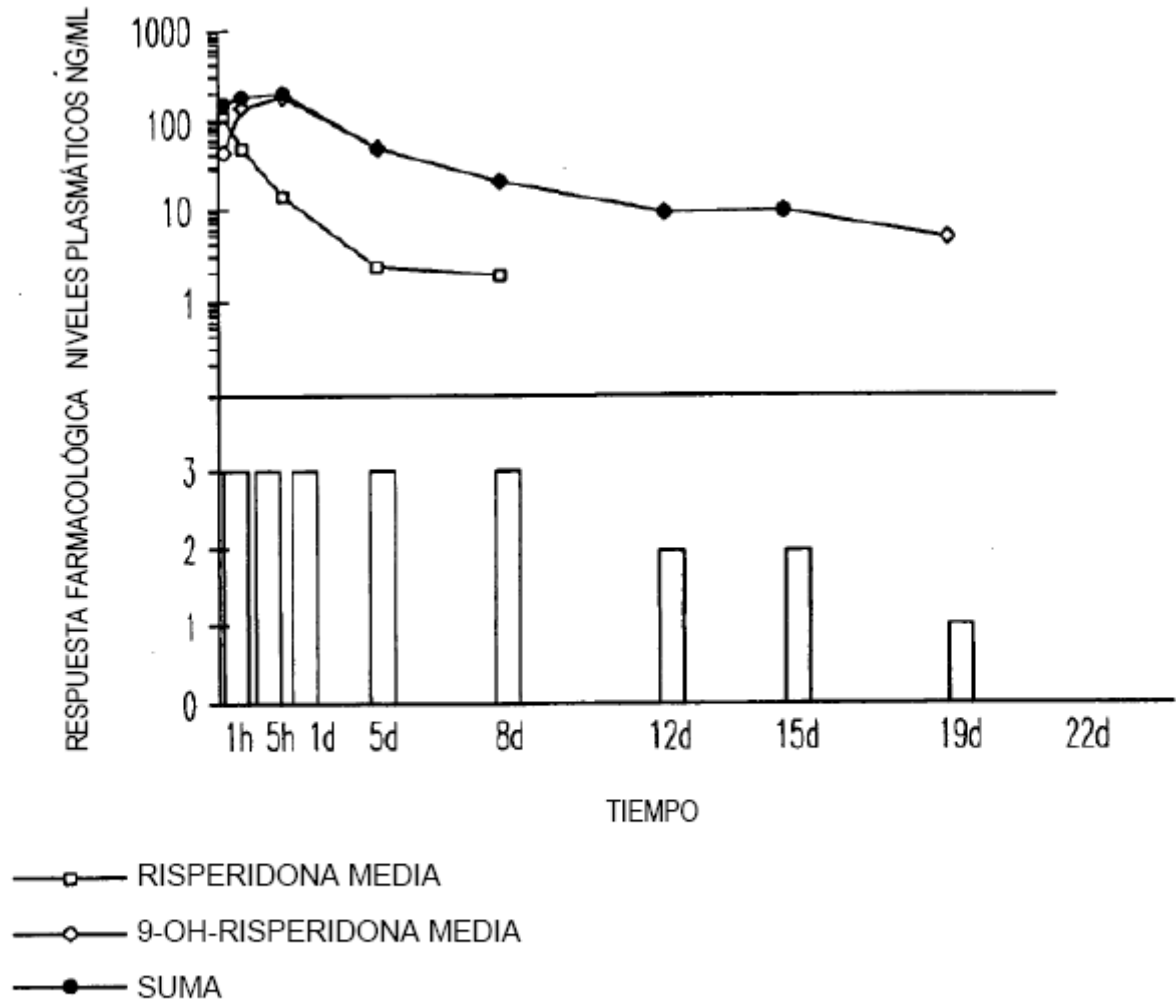


FIGURA 27

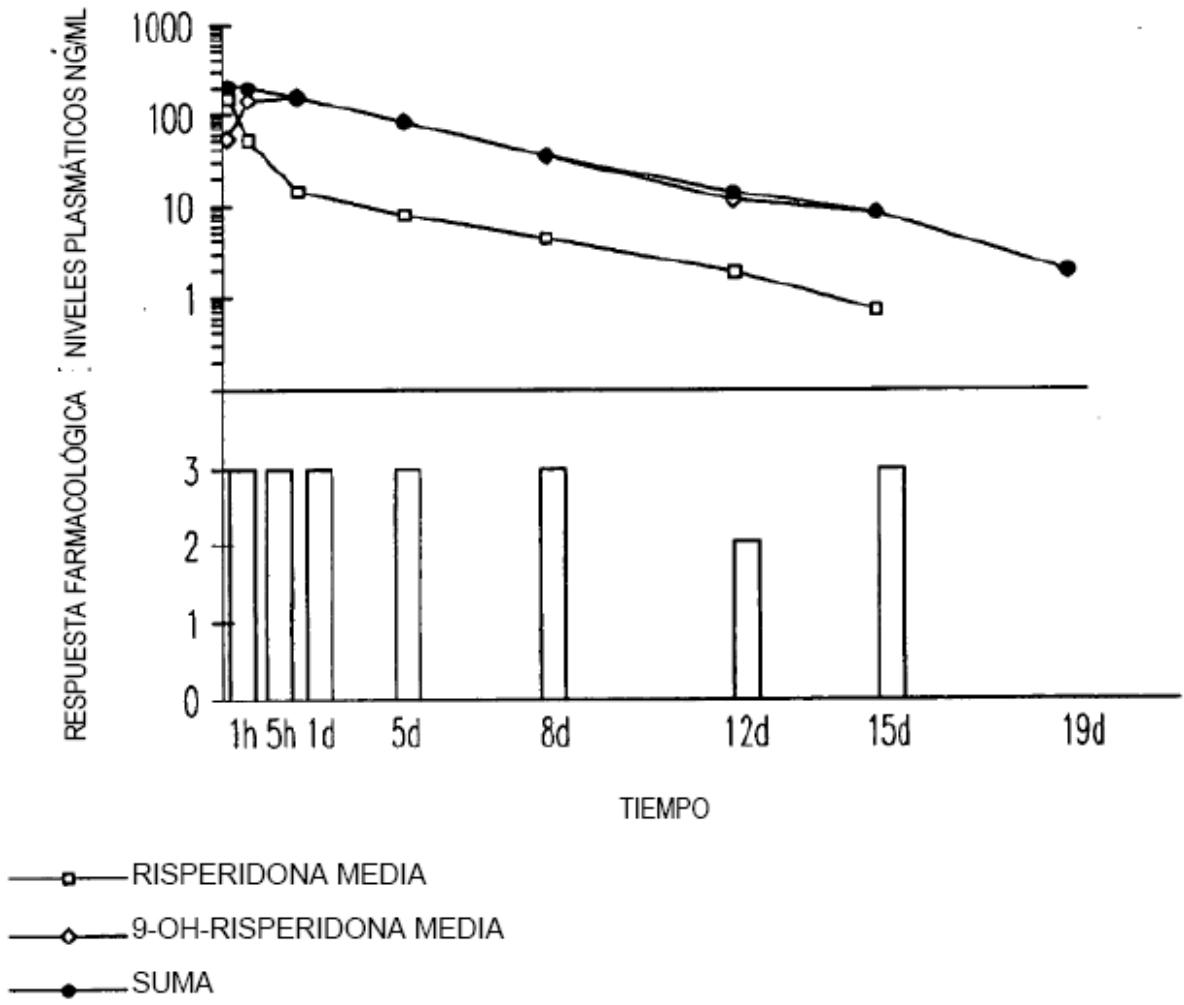


FIGURA 28