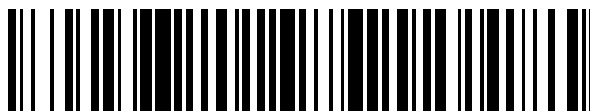


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 106**

51 Int. Cl.:

A61K 47/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2010** **E 10382154 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016** **EP 2394664**

54 Título: **Composición inyectable antipsicótica de liberación controlada**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.11.2016

73 Titular/es:

LABORATORIOS FARMACEUTICOS ROVI, S.A.
(100.0%)
Calle Julian Camarillo, 35
28037 Madrid, ES

72 Inventor/es:

GUTIERRO ADURIZ, IBON y
GOMEZ OCHOA, MARÍA TERESA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 589 106 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

Composición inyectable antipsicótica de liberación controlada

Campo técnico

5 La presente invención se relaciona con composiciones implantables para dispositivos de administración prolongada de fármaco que incluyen algunos fármacos antipsicóticos atípicos, en particular risperidona. En concreto, la presente invención se refiere a composiciones para implantes biodegradables de tipo inyectable *in-situ* y que incluyen risperidona.

Antecedentes de la técnica

10 La risperidona es un fármaco antipsicótico atípico con los grupos funcionales de piperidina y benzisoxazol, que actúa como potente antagonista dopaminérgico y antagonista selectivo del receptor de serotonina. La risperidona está aprobada por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia desde 1993. Constituye el único fármaco aprobado actualmente para el tratamiento de la esquizofrenia en jóvenes menores de 18 años, y junto con el litio, para el tratamiento del trastorno bipolar en niños/jóvenes de entre 10 y 18 años. El tratamiento convencional de la esquizofrenia con risperidona implica comprimidos orales diarios, aunque también está disponible en forma de
15 solución y pastillas que se deshacen en la boca.

De hecho, uno de los problemas intrínsecos en los pacientes objetivo de la risperidona radica en que algunos pacientes esquizofrénicos se desvinculan del tratamiento; más aún, cuando se debe administrar una dosis de medicamento diario, esto lleva a tratamientos inconstantes e irregulares, lo que favorece la aparición de crisis psicóticas. Por otra parte, este tratamiento da pie a elevadas diferencias en los niveles plasmáticos (medidos como la diferencia entre $C_{máx}$ y C_{min}) en los pacientes, lo que normalmente afecta al estado de ánimo de dichos
20 pacientes.

Por consiguiente, la risperidona resulta una buena opción farmacológica para su incorporación en dispositivos de administración constante; en un ámbito donde los pacientes serían protegidos o tratados durante largos periodos de tiempo con solo una dosis y sin necesidad de cuidadores que vigilen la medicación diaria; y cuando se desean
25 niveles plasmáticos más homogéneos.

Una de las formas más comunes de administrar risperidona, en la actualidad, es a través del uso de inyecciones de liberación controlada. Las inyecciones de liberación controlada permiten un cuidadoso control del uso del fármaco (al contrario que los fármacos administrados por vía oral) y garantiza un contacto habitual entre el equipo de cuidadores y el paciente, durante el que se puede identificar la eficacia general del tratamiento y/o los efectos secundarios. Además, es fácil identificar a los incumplidores y preparar, así, las intervenciones. Sin embargo, los implantes *in situ* actualmente descritos en el estado de la técnica no son capaces de controlar la liberación de risperidona del implante, y no permiten obtener los niveles plasmáticos terapéuticos en un protocolo de administración bisemanal, con diferencias razonables entre las concentraciones máximas y mínimas.
30

Actualmente, la formulación inyectable de risperidona con actuación prolongada, Risperdal Consta[®], constituye el primer fármaco antipsicótico atípico de liberación controlada comercializado. Es una formulación intramuscular de micropartículas de PLGA conteniendo risperidona y destinada a suministrar niveles terapéuticos de risperidona en administraciones bisemanales. Sin embargo, debido a una inherente fase de latencia presente en la mayoría de los productos basados en micropartículas, se necesita que el paciente complemente las primeras semanas con dosis diarias de risperidona por vía oral después de la primera administración. Aproximadamente tres semanas después de una única inyección intramuscular de Risperdal Consta[®] y dosis orales concurrentes diarias de risperidona, las microesferas han liberado la risperidona suficiente en la circulación sistémica haciendo que el paciente pueda interrumpir el complemento de dosis diarias del tratamiento por vía oral. Sin embargo, este periodo de complemento por vía oral podría ser un factor de riesgo debido a su incumplimiento. Además, la presencia en el cuerpo de dos dosis al mismo tiempo podría ser un riesgo potencial de acontecimientos adversos, como toxicidad y comportamiento irregular de la formulación.
35
40
45

Las composiciones de risperidona de la invención, por el contrario, pueden producir niveles terapéuticos de plasma del fármaco desde el primer día hasta al menos los 14 días, evitando la necesidad de tratamiento diario complementario por vía oral desde el momento de la administración. Estas composiciones pueden reducir también las diferencias entre $C_{máx}$ y C_{min} , tal como se observa en los comprimidos orales administrados diariamente, y como consecuencia se pueden reducir los cambios en el estado de ánimo del paciente. Es más, pueden comprender un periodo en las administraciones que es al menos tan largo como el periodo comprendido por las formulaciones comercializadas de risperidona con liberación ampliada.
50

Las composiciones de la invención se basan en una matriz de un copolímero poli(l-láctido-co-glicólido) biodegradable. Estos polímeros han sido utilizados durante muchos años en aplicaciones médicas como las suturas, descritas en la patente US 3.636.956 por Schneider, pinzas o grapas quirúrgicas descritas en la patente US 4.523.591 por Kaplan et al., y sistemas de suministro de fármacos descritos en la patente US 3.773.919 por Boswell et al. Sin embargo, muchas de las formulaciones existentes que usan estos polímeros biodegradables requieren la
55

fabricación de un dispositivo implantable de forma sólida antes de la administración al interior del organismo, este dispositivo es entonces insertado a través de una incisión o suspendido en un vehículo y después inyectado. En tales situaciones, el fármaco se incorpora al interior del polímero y la mezcla coge la forma particular de un cilindro, disco, o fibra para su implantación. Con tales implantes sólidos, el sistema de suministro del fármaco tiene que insertarse en el cuerpo a través de una incisión. A veces, estas incisiones son mayores de lo deseado dentro de la profesión médica y ocasionalmente llevan a una reticencia por parte de los pacientes para aceptar tal implante o sistema de suministro de fármaco.

Los implantes de matriz polimérica, biodegradable e inyectables basados en ácido láctico, ácido glicólico y/o sus copolímeros para liberación constante ya han sido descritos en el estado de la técnica. Por ejemplo, la patente US 5.620.700 otorgada a Berggren describe un material de polímero u oligómero biodegradable que contiene fármaco para aplicación local dentro de un reservorio de tejido enfermo; como, por ejemplo, un reservorio periodontal. Sin embargo, es necesario que el material se caliente a altas temperaturas para ser lo suficientemente fluido y así permitir la inyección, para que el endurecimiento del material después de su enfriamiento a temperatura corporal conforme el implante.

La patente US 6.673.767 otorgada a Brodbeck describe procedimientos para obtener implantes de tipo biodegradable *in situ* mediante el uso de polímeros biocompatibles y disolventes biocompatibles y poco hidrosolubles. Según este documento, una solución polimérica viscosa, que contiene el fármaco que tras la inyección libera el fármaco de forma controlada, puede obtenerse a través del uso de disolventes poco solubles en agua. En este documento, los disolventes poco solubles en agua (con menos del 7% de miscibilidad en agua) son usados como un método para reducir la liberación del fármaco en medios acuosos, permitiendo liberaciones iniciales del fármaco del 10% o menos, durante las primeras 24 horas. Sin embargo, según nuestra experiencia, el uso de disolventes no miscibles en agua y/o de baja miscibilidad en agua no puede controlar, de forma satisfactoria, la liberación inicial *in vivo* de la risperidona durante las primeras 24 horas. Por ejemplo, el uso de alcohol bencílico, un disolvente incluido específicamente en la patente US 6.673.767, causa niveles muy altos en plasma de risperidona en los 3 primeros días, disminuyendo después, a niveles muy bajos en 7 días, mientras que el uso de N-metil-pirrolidona, un disolvente con una solubilidad en agua mucho mayor, proporciona unos niveles plasmáticos iniciales de risperidona bastante más pequeños y, por ello, un mejor control de la liberación del fármaco durante los primeros 5 días después de la inyección. Este efecto en la liberación de risperidona es completamente inesperado según la patente US 6.673.767.

La patente US 6.331.311 de nuevo otorgada a Brodbeck, también desvela composiciones de liberación controlada inyectables compuestas de un polímero biocompatible como el PLGA, un disolvente como el N-metil-2-pirrolidona y un agente beneficioso como un fármaco, además está compuesta de un agente emulsionante como son los polioles. Sin embargo, las composiciones expuestas no actúan satisfactoriamente cuando el agente beneficioso es la risperidona porque el uso de una composición de dos fases con agentes emulsionantes acelera la hidratación del implante e incrementa el área de superficie de liberación efectiva, impidiendo el control en la liberación brusca inicial, y originando una rápida disminución en la liberación del fármaco desde los primeros días hasta los siguientes.

La patente US 4.938.763, otorgada a Dunn et al., expone un implante *in situ* de tipo inyectable. Un copolímero o polímero biodegradable disuelto en un disolvente miscible en agua con un agente activo biológicamente, siendo disuelto o dispersado dentro de la solución polimérica. Una vez que la solución polimérica se expone a los fluidos corporales, el disolvente se difunde y el polímero se solidifica atrapando el fármaco dentro de la matriz del polímero. Aún cuando la patente 4.938.763 expone el uso de disolventes miscibles en agua para obtener implantes de tipo polimérico *in situ* sin embargo, dicho documento expone un número de polímeros y disolventes e incluso proporciones entre los diferentes ingredientes que no producen un implante de forma satisfactoria y con las características de liberación apropiadas, en particular, cuando el implante contiene risperidona como principio activo.

Otra forma de evitar la cirugía para administrar estos fármacos es la inyección de partículas poliméricas de tamaño pequeño, es decir, micropartículas o microesferas que contienen el fármaco correspondiente. Por ejemplo, las patentes US 4.389.330 y US 4.530.840 describen un método para la preparación de micropartículas biodegradables. Las patentes US 5.688.801 y US 6.803.055 se relacionan con la microencapsulación de 1,2-benzazoles dentro de partículas poliméricas para lograr una liberación del fármaco durante periodos extensos de tiempo en el tratamiento de los trastornos mentales. Estas micropartículas necesitan de resuspensión en disolventes acuosos antes de la inyección. Por el contrario, las composiciones de la invención son inyectadas como un líquido o formulaciones semisólidas que precipitan por difusión del disolvente después de la inyección, formando un único implante sólido (no multiparticulado).

Basándose en estas patentes anteriores, la US 5.770.231 describe un método para producir risperidona y micropartículas biodegradables de 9-hidroxi-risperidona para liberación constante, al disolver el fármaco en una fase orgánica. Sin embargo, el uso de disolventes orgánicos, que sean capaces de disolver la risperidona en su mayoría o completamente, da pie a niveles plasmáticos iniciales muy altos de risperidona debido a la difusión del fármaco junto con la difusión del disolvente.

La patente US 7.118.763 describe dos métodos de hacer formulaciones de micropartículas de liberación constante y en múltiples fases, basándose en las combinaciones de diferentes tamaños de partículas o de micropartículas que

muestran diferentes perfiles de liberación. La combinación de dos perfiles de liberación diferentes permite la liberación del fármaco durante periodos superiores a las dos semanas. Sin embargo, en la práctica, esta combinación necesita una mezcla de partículas de al menos dos diferentes lotes, lo que implica la multiplicación de las especificaciones del producto final y un incremento en la variabilidad de lote a lote. Por el contrario, las composiciones de la invención proporcionan un método más fácil para la producción de un dispositivo implantable y único que permite niveles plasmáticos efectivos y constantes durante un periodo que abarca desde el primer día hasta al menos los 14 días.

Finalmente, WO2008/153611 A2 expone una gran cantidad de sistemas de liberación constante de compuestos de risperidona; sin embargo, los autores de este documento no lograron llegar a unas conclusiones durante el presente trabajo, ya que se ignoró la influencia en la liberación inicial de ciertos parámetros o proporciones que ahora se exponen. Además, todas las pruebas expuestas en WO2008/153611 A2 se llevaron a cabo utilizando un disolvente específico, concretamente N-metil-2-pirrolidona (NMP).

También, aunque las formulaciones de micropartículas se pueden administrar mediante inyección, éstas no pueden satisfacer siempre la demanda de un implante biodegradable ya que éstas, a veces, presentan dificultades en la producción a gran escala. Además, en el caso de alguna complicación médica después de la inyección, éstas se eliminan más difícilmente del cuerpo que las composiciones implantables, como las tratadas en esta invención.

Resumen de la invención

Por consiguiente, las composiciones ya descritas en el estado de la técnica no solucionan las necesidades existentes en las composiciones, kits y tratamientos de risperidona para trastornos psiquiátricos; por lo que todavía existe la necesidad de composiciones y dispositivos que permitan una liberación constante y controlada del fármaco durante periodos prolongados de tiempo.

La solución se basa en el hecho que los presentes inventores han observado que la liberación de la ráfaga inicial del fármaco se puede controlar de forma satisfactoria durante al menos 2 semanas, mediante el control de al menos uno de los siguientes tres factores, ya sea solos o en cualquier combinación:

- la viscosidad de la solución polimérica. A través de la presente especificación, por "solución polimérica" se entiende la combinación del polímero y el disolvente en disolución;
- la relación de masa risperidona/polímero, y
- el tamaño de la partícula de risperidona.

Mediante el control adecuado de estos factores, se puede controlar de forma precisa la liberación desde el implante durante al menos las primeras dos semanas, permitiendo perfiles satisfactorios de liberación desde el primer día hasta al menos los 14 días, y logrando en algunos casos, liberaciones de hasta más de 30 días ó 40 días tras una administración única.

En las composiciones implantables de la invención, se proporcionan los kits y las composiciones, donde se disuelve un polímero o copolímero sólido en un disolvente, de tipo no tóxico y miscible en agua, para formar una solución líquida, a la que se añade risperidona. Cuando estas composiciones se exponen a los fluidos corporales o agua, el disolvente se difunde fuera de la mezcla fármaco-polímero y el agua se difunde en la mezcla en la que solidifica el polímero, de ese modo, atrapando o encapsulando el fármaco dentro de la matriz polimérica mientras el implante se solidifica. La liberación del fármaco cumple, entonces, las reglas generales de difusión o disolución de un fármaco desde el interior de una matriz polimérica. Las composiciones de risperidona de la invención pueden, por ello, formar una suspensión o una dispersión dentro de una solución polimérica biocompatible y biodegradable que puede administrarse por medio de una jeringuilla y una aguja, solidificándose dentro del cuerpo mediante difusión del disolvente; formando, de este modo, el implante.

Las composiciones de la invención comprenden al menos una matriz de polímero, un disolvente y un fármaco que tienen ciertos rangos y proporciones concretas de al menos uno de los siguientes parámetros, de forma aislada o en combinación:

- la viscosidad de la solución polimérica (polímero + disolvente);
- la relación de masa risperidona/polímero, y
- el tamaño de la partícula de risperidona.

Algunos aspectos clave, donde las composiciones de la invención muestran mejoras en relación al estado de la técnica, son:

- Estabilidad, mediante el uso de un producto sólido para reconstitución previa a la inyección;
- Perfil farmacocinético:

- Inicio: Las composiciones de la invención muestran niveles de plasma terapéuticos desde el primer día, evitando las 2 a 3 semanas de tiempo de latencia que muestra el producto de risperidona comercializado a largo plazo.
- 5 – Duración: Las composiciones de la invención pueden permitir un incremento en el intervalo entre administraciones, al compararlo con productos de risperidona comercializados a largo plazo.
- Niveles: Las composiciones de la invención inducen más niveles constantes en plasma, y con menores diferencias entre la $C_{máx}$ y la $C_{mín}$ en comparación al producto de risperidona comercializado actualmente a largo plazo.

10 En consecuencia, un primer aspecto de la invención se centra en una composición inyectable de liberación controlada, que incluye:

un fármaco antipsicótico que es risperidona y/o sus derivados 9-OH-risperidona

un polímero biocompatible consistente en un copolímero basado en ácido glicólico y láctico con grupos carboxílicos terminales protegidos que posee

una relación de monómero de ácido láctico a glicólico en el rango de 50:50 a 75:25, y

15 una relación en masa polímero/fármaco entre un 15 y un 40% expresado como el peso del porcentaje del fármaco con respecto al fármaco más el polímero;

al menos un disolvente miscible en agua con un momento dipolar en el rango de 3,9-4,3 D, caracterizado por que dicho disolvente es DMSO (dimetilsulfóxido)

20 el polímero biocompatible posee una viscosidad inherente intrínseca en el rango de 0,16-0,60 dl/ g, medido en cloroformo a 25° C y con una concentración del 0,1%; y con la concentración del polímero biocompatible comprendida en el rango 25%-50%, porcentaje de peso del polímero basado en una solución polimérica total;

la viscosidad de la solución que incluyen el polímero y el disolvente se encuentra entre 0,5 y 7,0 Pa.s;

25 la relación en masa risperidona/polímero se encuentra entre el 15 y el 40%, expresado como el porcentaje del fármaco con respecto al fármaco más la cantidad de polímero; siendo la distribución del tamaño de la partícula de risperidona como sigue:

- un valor $d_{0,1}$ de 10 micras: menos del 10% de las partículas son menores de 10 micras;
- un valor $d_{0,9}$ de 225 micras: menos del 10% de las partículas son mayores de 225 micras, y
- un valor $d_{0,5}$ en el rango de 60-130 micras.

30 donde $d_{0,5}$ indica el valor medio del tamaño de partícula que divide a la población exactamente en dos mitades iguales, estando un 50% de la distribución por encima de este valor, y un 50% por debajo. En general, a lo largo de la presente memoria descriptiva, un valor denominado " $d_{0,X}$ " representa la fracción en masa del fármaco con tamaños de partícula por debajo del valor especificado, teniendo un rango de 0,0 a 1,0. Según esta definición, un valor de $d_{0,1}$ de 10 micras significa que el 10% de la masa total de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula igual o inferior a 10 micras.

35 Un segundo aspecto de la invención se centra en el uso de tales composiciones para el tratamiento de la esquizofrenia o los trastornos bipolares en el cuerpo humano.

40 Así, un tercer aspecto de la invención se centra en un kit farmacéutico apropiado para la formación *in situ* de un implante biodegradable en el cuerpo que incluye las composiciones mencionadas, en las que el fármaco de risperidona y el polímero biocompatible se encuentran en el primer recipiente, y el disolvente miscible en agua en un segundo recipiente aparte. Estos recipientes pueden ser jeringas, estando la mezcla de los contenidos del primer y secundorecipiente en conexión directa o indirecta, moviendo después los émbolos de las jeringas, hacia adelante y hacia atrás.

Exposición detallada de la invención

45 Las composiciones de la invención comprenden al menos un polímero o matriz de polímero, un disolvente y un fármaco.

El **polímero** o matriz de polímero es, preferentemente, una matriz de polímero biocompatible y biodegradable. Para no causar daño grave al organismo tras la administración, se prefieren polímeros biocompatibles y no tóxicos para el cuerpo humano; de carácter no carcinogénico, y que no provoquen una inflamación importante de tejido. Se

5 prefieren polímeros biodegradables para provocar una degradación natural debido a los procesos corporales, de forma que se desechen fácilmente y no se acumulen en el organismo. Las matrices poliméricas preferidas en la práctica de esta invención son seleccionadas a partir de copolímeros de ácido poliglicólico y poliláctida con grupos terminales carboxílicos protegidos mezclados en una relación de 50:50 a 75:25 con viscosidad inherente intrínseca y preferiblemente en el rango de 0,16-0,60 dl/g, e incluso mejor en el rango de 0,25-0,48 dl/g, medido en cloroformo a 25°C y con una concentración del 0,1%. La concentración del componente polimérico en las composiciones de la invención se comprenden preferiblemente en el rango del 25 al 50% (expresado como el porcentaje de peso de polímero basado en un componente de solución polimérica total) e incluso mejor entre el 30 y el 40%.

10 Para el propósito de la presente invención, y a lo largo de esta especificación, el término viscosidad inherente o intrínseca (η_{inh}) del polímero se define como la relación del logaritmo natural de la viscosidad relativa, η_r , partida por la concentración de masa del polímero, c; es decir:

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

y la viscosidad relativa (η_r) es la relación de la viscosidad de la solución η partida por la viscosidad del disolvente η_s ; es decir:

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

15 Si no se especifica de otro modo, los valores de viscosidad intrínseca, a lo largo de la presente especificación, serán entendidos como medidos a 25°C en cloroformo y con una concentración del 0,1%. El valor de viscosidad intrínseca es considerado, en la presente especificación y tal y como se acepta comúnmente en la técnica, como un indicador indirecto del peso molecular del polímero. De esta forma, la reducción en la viscosidad intrínseca de un polímero, medida con una concentración dada en un determinado disolvente, con la misma composición de monómero y los mismos grupos terminales, es entendida como indicación de una reducción en el peso molecular del polímero (IUPAC. Basic definitions of terms relating to polymers 1974. Pure Appl. Chem. 40, 477-491 (1974).

20 El **fármaco** es preferiblemente risperidona y/o 9-OH-risperidona

El fármaco es, al menos en parte,

25 preferiblemente suspendido en el disolvente. La solubilidad del fármaco en el disolvente es preferiblemente menor de 90 mg/ml, preferiblemente mucho menor de 65 mg/ml, y preferiblemente más baja de 10 mg/ml. Como principal ventaja a esta baja solubilidad, encontramos que la ráfaga inicial del fármaco se reduce considerablemente cuando el disolvente se difunde en el medio acuoso externo. Además, en las composiciones finales de la invención, se prefiere un fármaco con una concentración de entre el 4 y el 16 % en peso, expresado como el porcentaje del fármaco en relación al peso de la composición total. Es más preferible que el contenido del fármaco esté entre el 7 y el 15%, y aún más preferible aproximadamente el 13% , en relación al peso de la composición total.

30 Uno de los factores que contribuye a la liberación inicial de la composición de la invención radica en la viscosidad de la solución polimérica. La "solución polimérica", definida como la combinación de la matriz del polímero y el disolvente, donde es disuelto, posee una viscosidad preferida en el rango de 0,5-7,0 Pa.s, más preferiblemente entre 0.6-3.3 Pa.s, y aún más preferida sobre 0,7-2,0 Pa.s.

35 Un segundo factor que contribuye a la liberación inicial de las composiciones de la invención radica en la relación en masa risperidona/polímero. Los rangos preferibles para esta relación en masa, expresada como el porcentaje del peso del fármaco en relación al contenido en peso de fármaco más polímero deben estar en un rango del 15-40% de peso, más preferiblemente entre el 25-35% yaún más preferiblemente sobre el 33%.

40 Finalmente, un tercer factor que contribuye al control de la liberación inicial de las composiciones de la invención radica en el tamaño de la partícula del fármaco. Las partículas grandes proporcionan un superficie más pequeña por unidad de peso, reduciendo, de este modo, la liberación inicial (rbrusca), aunque la liberación se puede, entonces, retrasar hasta el comienzo de la degradación de la matriz polimérica. Por otra parte, las partículas pequeñas provocan más saltos de liberación brusca debido a una difusión más fácil del fármaco desde las partículas pequeñas durante el endurecimiento del implante, seguido de niveles de continuos de liberación del fármaco debido a la combinación de los procesos de difusión del fármaco y el desgaste del implante. Por consiguiente, en una realización preferida de la invención, se usa una amplia distribución del tamaño de partícula, en combinación con tamaños de partículas grandes y pequeños en diferentes proporciones, para reducir la liberación brusca inicial y mantener una liberación constante del fármaco mediante la difusión de partículas pequeñas en la primera fase y la liberación gradual de partículas más grandes mientras el polímero se degrada. Por ejemplo, una distribución preferida del tamaño de partícula sería: no más del 10% del volumen total de partículas en partículas que tienen menos de un tamaño de 10 micras y no más del 10% del volumen total en partículas que tienen un tamaño mayor a 225 micras. Además, el valor de $d_{0,5}$ es preferible en el rango de 60-130 micras.

55 Además de los factores anteriores, se prefieren usar las siguientes relaciones de masa entre los componentes de las composiciones y según la invención:

La relación de masa entre las cantidades de solución polimérica (polímero + disolvente) y risperidona en las composiciones de la invención se sitúa preferiblemente entre 15 a 5, más preferiblemente entre 13,5 a 6,5 y siendo aún más preferible entre 7 y 6,5. De forma más preferible esta relación en masa es alrededor de 6,66 como indican los ejemplos siguientes (véase Ejemplo 12).

- 5 La relación en masa entre las cantidades de disolvente y risperidona (mg de disolvente/ mg de risperidona) en las composiciones de la invención se sitúa preferiblemente entre 12 a 4, más preferiblemente entre 9,5 a 4 y aún más preferible entre 5 y 4. De forma más preferibles esta relación en masa es alrededor de 4,66 (véase el ejemplo 13 siguiente). Esta relación define la tasa de endurecimiento del implante mediante la difusión del disolvente y, en consecuencia, la precipitación del polímero. De ahí que este parámetro también esté relacionado con la proporción de fármaco disuelto/dispersado en la solución polimérica y, por consiguiente, controle si se difunde más fármaco desde el implante o no.

- 10 Opcionalmente, un agente alcalino con baja solubilidad en agua; por ejemplo, siendo menor de 0,02 mg/ml, puede incluirse dentro de la matriz del polímero, preferiblemente con una relación molar $>2/5$ (fármaco/agente alcalino). Los agentes alcalinizantes preferibles son hidróxidos alcalinos o alcalino-térreos como el hidróxido de magnesio. El tamaño de la partícula de hidróxido de magnesio está, por debajo de 10 micras.

- 15 Otro aspecto de la invención se centra en un kit que incluye un primer recipiente, preferiblemente jeringas, viales, dispositivos o cartuchos, todos ellos siendo desechables o no, que contienen un polímero en su forma sólida, preferiblemente liofilizado, como el PLGA y la risperidona (conteniendo adicionalmente o no $Mg(OH)_2$) en las cantidades apropiadas, y un segundo recipiente, al igual que el anterior, preferiblemente jeringas, viales, dispositivos o cartuchos, todos ellos siendo desechables o no, que contiene el disolvente miscible en agua. Cuando es necesario, los contenidos de ambos recipientes se combinan, por ejemplo a través de un conector o usando jeringas con ensamblado tipo macho/hembra, y se mezclan uno con el otro para que, según la invención, las composiciones se reconstituyan, por ejemplo al mover hacia delante y hacia atrás los émbolos de las jeringas. En una forma de realización preferible, los recipientes se conectan a través de un dispositivo conector.

- 25 En una de realización preferible, las composiciones de liberación controlada inyectables de la invención comprenden además $Mg(OH)_2$ en una relación molar entre $2/3$ y $2/5$, expresada como la relación molar del fármaco a $Mg(OH)_2$.

- 30 En una realización adicional preferible, la composición de liberación controlada inyectable es estéril como producto terminado. En otra forma de realización preferible, el polímero biocompatible es esterilizado previamente a su proceso de llenado aséptico, preferiblemente mediante un proceso de llenado aséptico mediante irradiación en el rango de 5-25 kGy. Todavía en otra forma de realización, el polímero biocompatible es esterilizado previamente disuelto en un disolvente mediante un proceso de filtración en un filtro con un tamaño de poros de 0,22 μm .

- 35 En otra forma de realización preferible, en la composición de liberación controlada inyectable, al menos el fármaco y/o el polímero biocompatible de la composición han sido sometidos a procesos de esterilización terminales, preferiblemente por irradiación en el rango de 5-25 kGy.

Descripción breve de las figuras

- Fig. 1: Perfil de liberación *in vitro* de la risperidona para la composición del Ejemplo comparativo 1 (risperidona, polímero y un disolvente insoluble en agua).
- 40 Fig. 2: Niveles en plasma *in vitro* de la risperidona más 9-OH-risperidona después de la inyección de la composición del Ejemplo comparativo 1 (risperidona, polímero y un disolvente insoluble en agua) en conejos.
- Fig. 3: Perfil de liberación *in vitro* de la risperidona para la composición del Ejemplo comparativo 1 (risperidona, polímero y disolventes solubles en agua que tienen un diferente momento dipolar).
- Fig. 4: Perfil de liberación *in vitro* de la risperidona para la composición del Ejemplo 2 (risperidona, polímero y un disolvente soluble en agua que tiene una alta solubilidad para risperidona).
- 45 Fig. 5: Niveles en plasma *in vivo* de la risperidona más 9-OH-risperidona después de la inyección de la composición del Ejemplo 2 (risperidona, polímero y un disolvente soluble en agua que tiene una alta solubilidad para risperidona) en conejos.
- Fig. 6: Perfil de liberación *in vitro* de la risperidona para la composición del Ejemplo 3 (risperidona, polímero y disolventes solubles en agua que tienen una solubilidad de moderada a baja para risperidona).
- 50 Fig. 7: Perfil de liberación *in vitro* de la risperidona para las composiciones del Ejemplo 4 (diferentes concentraciones de polímero con respecto al disolvente).
- Fig. 8: Perfil de liberación *in vitro* de la risperidona para las composiciones del Ejemplo 5 (baja concentración de polímero de un disolvente que tiene una alta solubilidad para risperidona).

- Fig. 9: Niveles en plasma *in vivo* de la risperidona más 9-OH-risperidona después de la inyección de la composición del Ejemplo 5 (baja concentración de polímero de un disolvente que tiene una alta solubilidad para risperidona) en conejos.
- 5 Fig. 10: Niveles en plasma *in vivo* de la risperidona más 9-OH-risperidona después de la inyección de la composición del Ejemplo 6 (concentración intermedia de polímero con respecto al disolvente) en conejos.
- Fig. 11: Niveles en plasma *in vivo* de la risperidona más 9-OH-risperidona después de la inyección de las composiciones del Ejemplo 7 (diferentes cargas de fármaco) en conejos.
- Fig. 12: Perfil de liberación *in vitro* de la risperidona para la Composición B del Ejemplo 8 (diferentes tamaños de partícula).
- 10 Fig. 13: Niveles en plasma *in vivo* de la risperidona más 9-OH-risperidona después de la inyección de la Composición A del Ejemplo 8 (diferentes tamaños de partícula) en conejos.
- Fig. 14: Niveles en plasma *in vivo* de la risperidona más 9-OH-risperidona después de la inyección de la Composición B del Ejemplo 8 (diferentes tamaños de partícula) en conejos.
- 15 Fig. 15: Niveles en plasma *in vivo* de la risperidona más 9-OH-risperidona después de la inyección de la Composición B del Ejemplo 8 (diferentes tamaños de partícula) en perros.
- Fig. 16: Perfil de liberación *in vitro* de la risperidona para las composiciones del Ejemplo 9 (diferentes viscosidades de la solución polimérica).
- Fig. 17: Niveles en plasma *in vivo* de la risperidona más 9-OH-risperidona después de la inyección de las composiciones del Ejemplo 9 (diferentes viscosidades de la solución polimérica) en conejos.
- 20 Fig. 18: Niveles en plasma *in vivo* de la risperidona más 9-OH-risperidona después de la inyección de las composiciones del Ejemplo 9 (diferentes viscosidades de la solución polimérica) en conejos.
- Fig. 19: Niveles en plasma *in vivo* de la risperidona más 9-OH-risperidona después de la inyección de las composiciones del Ejemplo 9 (diferentes viscosidades de la solución polimérica) en conejos.
- 25 Fig. 20: Perfil de liberación *in vitro* de la risperidona para las composiciones del Ejemplo 10 (diferentes relaciones de masa fármaco/polímero en DMSO como disolvente).
- Fig. 21: Niveles en plasma *in vivo* de risperidona más 9-OH-risperidona después de la inyección de las composiciones del Ejemplo 10 (diferentes relaciones de masa fármaco/polímero) en conejos.
- Fig. 22: Niveles en plasma *in vivo* de risperidona más 9-OH-risperidona después de la inyección de las composiciones del Ejemplo 10 (diferentes relaciones de masa fármaco/polímero) en conejos.
- 30 Fig. 23: Niveles en plasma *in vivo* de risperidona más 9-OH-risperidona después de la inyección de las composiciones del Ejemplo 10 (diferentes relaciones de masa fármaco/polímero) en perros.
- Fig. 24: Niveles en plasma *in vivo* de risperidona más 9-OH-risperidona después de la inyección de las composiciones del Ejemplo 11 (diferentes relaciones de masa solución polimérica/fármaco) en conejos.
- 35 Fig. 25: Niveles en plasma *in vivo* de risperidona más 9-OH-risperidona después de la inyección de las composiciones del Ejemplo 12 (diferentes relaciones de masa disolvente/fármaco) en conejos.
- Fig. 26: Niveles en plasma *in vivo* de la risperidona más 9-OH-risperidona después de la inyección de las composiciones del Ejemplo 13 (suma opcional de Mg(OH)₂) en conejos.
- Fig. 27: Perfil de liberación *in vitro* de risperidona para las composiciones del Ejemplo 14 (diferentes métodos de reconstitución).
- 40 Fig. 28: Niveles en plasma *in vivo* de la risperidona más 9-OH-risperidona después de la inyección de las composiciones del Ejemplo 14 (diferentes métodos de reconstitución) en conejos.
- Fig. 29: Niveles en plasma *in vivo* de la risperidona más 9-OH-risperidona después de la inyección de las composiciones del Ejemplo 14 (diferentes métodos de reconstitución) en perros.
- 45 Fig. 30: Perfil de liberación *in vitro* de risperidona para las composiciones del Ejemplo 15 (esterilización por irradiación).
- Fig. 31: Perfil de liberación *in vitro* de risperidona para las composiciones del Ejemplo 15 (esterilización por irradiación).

Fig. 32: Niveles en plasma *in vivo* de la risperidona más 9-OH-risperidona después de la inyección de las composiciones del Ejemplo 15 (esterilización por irradiación) en conejos.

Fig. 33: Niveles en plasma *in vivo* de la risperidona más 9-OH-risperidona después de la inyección de las composiciones del Ejemplo 15 (esterilización por irradiación) en conejos.

- 5 Fig. 34: Niveles en plasma *in vivo* de la risperidona más 9-OH-risperidona después de la inyección de las composiciones del Ejemplo 2 comparativo (composiciones obtenidas a través de procedimientos de la técnica anterior) en perros.

Ejemplos

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

- 10 En el sentido de la siguiente invención, sin limitación y en conexión con los ejemplos *in vivo*, se entiende por "estallido inicial o liberación brusca inicial" está indicada la suma de los niveles plasmáticos de risperidona más aquellos de 9-OH-risperidona, suma que a lo largo de la memoria se denomina "el resto activo" suma, desde el momento de la inyección hasta el tercer día después de la administración. También siguiendo el sentido de esta invención, sin limitación y en conexión con los ejemplos, los niveles aceptables plasmáticos del resto activo durante
- 15 la fase de estallido inicial están por debajo de 100 ng/ml en los perros Beagle y en los conejos blancos de Nueva Zelanda, cuando las dosis administradas son 2,5 mg/kg de risperidona en perros y 5 mg/kg de risperidona en conejos.

Ejemplo comparativo 1: Composición implantable que incluye un disolvente insoluble en agua (ejemplo no de acuerdo con la invención).

- 20 En el ejemplo presente, la composición de la formulación implantable fue como sigue:

Ingrediente	Cantidad (mg)
Resomer [®] RG752S (polímero)	100
Risperidona	25
Benzoato de bencilo (disolvente)	233,3

RG752S, polímero de ácido láctico/glicólico en 75:25 (Boehringer Ingelheim)

La formulación implantable de risperidona se preparó disolviendo completamente el polímero en el disolvente para después suspender el fármaco en la solución polimérica mencionada.

Perfil de liberación in vitro:

- 25 La liberación de risperidona a partir de la formulación de este ejemplo fue evaluada de acuerdo al siguiente procedimiento: la cantidad de formulación correspondiente a 25 mg de risperidona fue inyectada de jeringas prellenadas en matraces que tienen un medio de liberación precalentado y usando una aguja de calibre 21G. El medio de liberación fue 250 ml de tampón fosfato pH= 7,4. Los matraces se colocaron en un horno a 37° C y se mantuvieron en agitación horizontal a 50 rpm. En los los tiempos tiempos programados con anterioridad (2h, 1d, 3d,
- 30 6d, 8d, 10d, 13d, 17d, 21d, 23d, 28d, 31d, 35d, 42d), se recolectaron 5 ml de medio de liberación y se reemplazó por tampón fresco, y la cantidad de risperidona presente en la muestra fue determinada mediante espectrofotometría UV. El perfil de la risperidona liberada a partir de los implantes en este ejemplo se muestra en la Figura 1. Los resultados se expresan como % de risperidona liberada de los implantes en función del tiempo.

- 35 Como se observa en la Figura 1, la liberación de risperidona durante las primeras 24 horas está cerca del 20% de la cantidad inyectada y se acerca al 50% en las primeras 48 horas. Este hallazgo no concuerda con paradigmas previos como la US 6.673.767, ya que este disolvente de baja miscibilidad en agua no controla claramente la difusión inicial de risperidona desde la matriz del polímero.

Niveles en plasma in vivo después de administración intramuscular en conejos de Nueva Zelanda:

- 40 La composición de risperidona de este ejemplo fue inyectada intramuscularmente a conejos blancos de Nueva Zelanda con un peso medio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a la dosis de 15 mg de risperidona y la composición se colocó intramuscularmente en la pata posterior izquierda utilizando una jeringuilla con una aguja de calibre 20G. Hubo un número total de 3 conejos. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron en los tiempos: 0, 4h, 1d, 2d, 3d, 5d, 7d, 10d, 14d, 17d, 21d, 24d y 28d.

- 45 La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al compuesto activo de risperidona fue evaluada midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles

en plasma del compuesto activo de risperidona se muestra en la Figura 2. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función del tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona. Como se observa en esta Figura, la inyección de una cantidad de composición equivalente a 15 mg de risperidona en conejos blancos de Nueva Zelanda originó niveles altos de concentración inicial en plasma, seguido de una rápida disminución, con niveles plasmáticos no significativos desde el día 3 en adelante. Los 3 animales mostraron efectos secundarios graves en relación a los niveles muy altos en plasma del compuesto activo de risperidona, 15 minutos después de la inyección lo que demuestra un control sobre la liberación inicial del fármaco bastante deficiente de esta composición...

10 **Ejemplo 1:** Estudio de diferentes disolventes solubles en agua con momentos dipolares diferentes.

En el ejemplo presente, la composición de la formulación implantable fue como sigue:

Ingrediente	Composición 1	Composición 2	Momento dipolar del disolvente (D)
	Cantidad (mg)		
Resomer [®] RG503 (polímero)	100	100	
Risperidona	25	25	
Dimetil-sulfóxido (disolvente)	233,3	--	3,96
1,4-dioxano (disolvente)	--	233,3	0,45

RG503, polímero de ácido láctico/glicólico en 50:50 (Boehringer Ingelheim)

15 Esta formulación de risperidona implantable se preparó mediante la disolución completa del polímero en cualquiera de los disolventes miscibles en agua citados, con momento dipolar diferente (DMSO ó 1,4-dioxano), para después suspender el fármaco en la solución polimérica mencionada.

Perfil de liberación in vitro:

20 La liberación de risperidona a partir de las formulaciones de este ejemplo fue evaluada de acuerdo al siguiente procedimiento: la cantidad de formulación correspondiente a 25 mg de risperidona fue inyectada de jeringas prellenadas en matraces mediante una aguja 21G, seguido de una cuidadosa suma de un medio de liberación precalentado. El medio de liberación fue 250 ml de tampón fosfato de pH= 7,4. Los matraces se colocaron en un horno a 37° C y se mantuvieron en agitación horizontal a 50 rpm. En los tiempos programados con anterioridad (2h, 30 1d, 3d, 6d, 8d, 10d, 13d, 17d, 21d, 23d, 28d, 31d, 35d, 42d), se obtuvieron 5 ml de medio de liberación y se reemplazó por tampón fresco, y la cantidad de risperidona presente en la muestra fue determinada mediante espectrofotometría UV.

25 El perfil de la risperidona liberada a partir de las formulaciones se muestra en la Figura 3. Los resultados se expresan como % de risperidona liberada de los implantes en función del tiempo. Como se observa en la Figura 3, y en comparación con la Figura 1 (correspondiente al Ejemplo comparativo 1), el uso de disolventes miscibles en agua frente a disolventes no miscibles en agua en las composiciones implantables de la invención permite un control más preciso de la difusión inicial de risperidona a partir de la matriz del polímero. El ejemplo presente también muestra la influencia del momento dipolar del disolvente en la liberación de risperidona desde las composiciones implantables de la invención: El uso de disolventes con momento dipolar inferior (dioxano) provoca una difusión mayor de risperidona que con disolventes caracterizados por momento dipolar más elevado (DMSO) con un coeficiente de difusión alrededor de 3,9-4,3; tales disolventes reducen marcadamente la difusión del fármaco durante 2 semanas.

35 **Ejemplo 2:** Estudio de disolventes con una alta solubilidad para la risperidona:

En el ejemplo presente, la composición de la formulación implantable fue como sigue:

Ingrediente	Cantidad (mg)
Resomer [®] RG752S (polímero)	100
Risperidona	25
Alcohol bencílico (disolvente)	233,3

RG752S, polímero de ácido láctico/glicólico en 75:25 (Boehringer Ingelheim)

La formulación de risperidona implantable de este ejemplo fue preparada al disolver completamente el polímero en un disolvente miscible en agua con una alta solubilidad para la risperidona (alcohol bencílico) para después suspender el fármaco en la solución polimérica mencionada.

5 *Perfil de liberación in vitro:*

La liberación de risperidona a partir de la formulación de este ejemplo fue evaluada de acuerdo al siguiente procedimiento: la cantidad de formulación correspondiente a 25 mg de risperidona fue inyectada de jeringas prellenadas en matraces que tienen un medio de liberación precalentado y usando una aguja de calibre 21G. El medio de liberación fue 250 ml de tampón fosfato de pH= 7,4. Los matraces se colocaron en un horno a 37° C y se mantuvieron en agitación horizontal a 50 rpm. En los tiempos programados con anterioridad (2h, 1d, 3d, 6d, 8d, 10d, 13d, 17d, 21d, 23d, 28d, 31d, 35d, 42d), se obtuvieron 5 ml de medio de liberación y se reemplazó por tampón fresco, y la cantidad de risperidona presente en la muestra fue determinada mediante espectrofotometría UV.

El perfil de la risperidona liberada a partir de la formulación se muestra en la Figura 4. Los resultados se expresan como % de risperidona liberada de los implantes en función del tiempo. Como se observa en la Figura 4, el uso de disolventes con una alta solubilidad para la risperidona, como en el ejemplo presente, origina una difusión inicial alta de risperidona y una liberación del fármaco a partir de la matriz del polímero cercana al 30% en los primeros 3 días y a lo largo de la primera semana.

Niveles en plasma in vivo después de administración intramuscular en conejos de Nueva Zelanda

La composición de risperidona de este ejemplo fue inyectada intramuscularmente a conejos blancos de Nueva Zelanda con un peso medio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a la dosis de 15 mg de risperidona y la composición se colocó intramuscularmente en la pata posterior izquierda utilizando una jeringuilla con una aguja de calibre 20G. Hubo un número total de 3 conejos. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron en los tiempos: 0, 4h, 1d, 2d, 3d, 5d, 7d, 10d, 14d, 17d, 21d, 24d y 28d.

La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al compuesto activo de risperidona fue evaluada midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles en plasma del compuesto activo de risperidona se muestra en la Figura 5. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función del tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona. Como se observa en la citada Figura, la inyección de la composición en la prueba, en una cantidad equivalente a 15 mg de risperidona en conejos blancos de Nueva Zelanda originó niveles muy altos de concentración inicial en plasma, seguido de una rápida disminución, con niveles en plasma no significativos desde el día 5 en adelante. Los 3 animales mostraron efectos secundarios en relación a los niveles muy altos en plasma del compuesto activo de risperidona, 15 minutos después de la inyección, lo que demuestra que esta composición, que comprende un disolvente que posee una alta solubilidad para la risperidona, produce un control muy deficiente sobre la liberación inicial del fármaco. .

35 **Ejemplo 3:** Estudio de disolventes con diferente solubilidad para la risperidona:

En el caso presente, la formulación implantable de risperidona fue preparada disolviendo completamente el polímero Resomer®RG503 (RG503, ácido láctico/glicólico en 50:50, Boehringer Ingelheim) en diferentes disolventes (NMP, PEG y DMSO) teniendo una solubilidad de intermedia a baja (en todos los casos por debajo de 65 mg/ml) para risperidona y posteriormente suspendiendo la risperidona en el disolvente respectivo.

40 *Perfil de liberación in vitro:*

La liberación de risperidona a partir de las formulaciones de este ejemplo fue evaluada de acuerdo al siguiente procedimiento: la cantidad de formulación correspondiente a 25 mg de risperidona fue inyectada de jeringas prellenadas en matraces mediante una aguja 21G, seguido de la cuidadosa suma de un medio de liberación precalentado. El medio de liberación fue 250 ml de tampón fosfato de pH= 7,4. Los matraces se colocaron en un horno a 37° C y se mantuvieron en agitación horizontal a 50 rpm. En los tiempos programados con anterioridad (2h, 1d, 3d, 6d, 8d, 10d, 13d, 17d, 21d, 23d, 28d, 31d, 35d, 42d), se obtuvieron 5 ml de medio de liberación y se reemplazó por tampón fresco, y la cantidad de risperidona presente en la muestra fue determinada mediante espectrofotometría UV.

El perfil de la risperidona liberada a partir de las formulaciones se muestra en la Figura 6. Los resultados se expresan como % de risperidona liberada de las formulaciones en función del tiempo. Como se observa en la Figura 6, el uso de un disolvente con una solubilidad inferior a risperidona (en comparación con la alta solubilidad indicada en la Figura 4 del Ejemplo 2) ofrece una difusión inicial controlada de risperidona desde la matriz del polímero y una liberación controlada de hasta al menos 28 días. Por lo tanto, el uso de disolvente que poseen una baja solubilidad para risperidona, como el DMSO, tal y como se ve en el ejemplo presente, permite un control más preciso del fármaco liberado durante la difusión del disolvente y la precipitación del polímero.

Ejemplo 4: Estudio de diferentes concentraciones de polímero en relación al disolvente

En el ejemplo presente, las composiciones de las formulaciones implantables fueron como sigue:

	Composición 1	Composición 2	Composición 3	Composición 4
Ingrediente	Cantidad (%)			
Resomer® RG503 (polímero)	10	20	30	40
Dimetil-sulfóxido (disolvente)	90	80	70	60

RG503, ácido láctico/glicólico 50:50 (Boehringer Ingelheim)

5 Las formulaciones implantables de risperidona se prepararon disolviendo completamente el polímero en el disolvente, en diferentes proporciones, para después suspender el fármaco en la solución polimérica mencionada.

Perfil de liberación in vitro:

10 La liberación de risperidona a partir de las formulaciones de este ejemplo fue evaluada de acuerdo al siguiente procedimiento: la cantidad de formulación correspondiente a 25 mg de risperidona fue inyectada de jeringas prellenadas en matraces mediante una aguja 21G, seguido de la cuidadosa suma de un medio de liberación precalentado. El medio de liberación fue 250 ml de tampón fosfato con pH= 7,4. Los matraces se colocaron en un horno a 37° C y se mantuvieron en agitación horizontal a 50 rpm. En los tiempos programados con anterioridad (2h, 1d, 3d, 6d, 8d, 10d, 13d, 17d, 21d, 23d, 28d, 31d, 35d, 42d), se obtuvieron 5 ml de medio de liberación y se reemplazó por tampón fresco, y la cantidad de risperidona presente en la muestra fue determinada mediante espectrofotometría UV.

15 El perfil de la risperidona liberada a partir de las formulaciones de este ejemplo se muestra en la Figura 7. Los resultados se expresan como % de risperidona liberada de las formulaciones en función del tiempo. Como se observa en la Figura 7, el uso de soluciones de matriz de polímero que poseen una concentración baja de polímero (10% p/p), produce una extremada alta liberación inicial de risperidona, por lo que el control de la risperidona es muy complicado. Aunque un incremento en la concentración de un 20% (p/p) mejora notablemente la capacidad de control de la risperidona liberada de la matriz del polímero, todavía no es bastante para controlar completamente la liberación de la difusión inicial de la risperidona, que se encuentra en torno al 15% durante las primeras 24 horas. Las concentraciones de polímero al 30 y al 40% (p/p) llevan a un control eficiente de liberación inicial del fármaco, logrando perfiles de liberación controlada de hasta 35 a 42 días.

25 **Ejemplo 5:** Estudio de una concentración baja de polímero (10%) con respecto al disolvente, donde el disolvente tiene una muy alta solubilidad para risperidona.

En el ejemplo presente, la composición de la formulación implantable fue como sigue:

Ingrediente	Cantidad (mg)
Resomer®RG752S (polímero)	100
Risperidona	25
Alcohol bencílico (disolvente)	900

RG752S, polímero de ácido láctico/glicólico en 75:25 (Boehringer Ingelheim)

30 La formulación de risperidona implantable fue preparada al disolver completamente el polímero en un disolvente con una muy alta solubilidad para la risperidona (alcohol bencílico) para después suspender el fármaco en la solución polimérica mencionada. La concentración del polímero con respecto al disolvente fue baja (10%).

Perfil de liberación in vitro:

35 La liberación de risperidona a partir de la formulación de este ejemplo fue evaluada de acuerdo al siguiente procedimiento: la cantidad de formulación correspondiente a 25 mg de risperidona fue inyectada de jeringas prellenadas en matraces que tienen un medio de liberación precalentado y usando una aguja de calibre 21G. El medio de liberación fue 250 ml de tampón fosfato de pH= 7,4. Los matraces se colocaron en un horno a 37° C y se

mantuvieron en agitación horizontal a 50 rpm. En los tiempos con anterioridad (2h, 1d, 3d, 6d, 8d, 10d, 13d, 17d, 21d, 23d, 28d, 31d, 35d, 42d), se obtuvieron 5 ml de medio de liberación y se reemplazó por tampón fresco, y la cantidad de risperidona presente en la muestra fue determinada mediante espectrofotometría UV.

5 El perfil de la risperidona liberada a partir de los implantes se muestra en la Figura 8. Los resultados se expresan como % de risperidona liberada de la formulación en función del tiempo. Como se observa en la Figura 8 y en consonancia con los resultados mostrados en la Figura 7 del Ejemplo 4, una concentración del polímero del 10% (p/p) en la solución polimérica no es bastante para conservar la risperidona en las formulaciones implantables; induciendo, por ello, una difusión inicial de risperidona demasiado alta durante los primeros días.

Niveles en plasma in vivo después de administración intramuscular en conejos de Nueva Zelanda

10 La composición de risperidona fue inyectada intramuscularmente a conejos blancos de Nueva Zelanda con un peso medio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a la dosis de 15 mg de risperidona y la composición se colocó intramuscularmente en la pata posterior izquierda utilizando una jeringuilla con una aguja de calibre 20G. Hubo un número total de 3 conejos. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron en los tiempos: 0, 4h, 1d, 2d, 3d, 5d, 7d, 10d, 14d, 17d, 21d, 24d y 28d.

15 La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al compuesto activo de risperidona fue evaluada midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles en plasma del compuesto activo de risperidona se muestra en la Figura 9. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función de un tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona. Como se observa en la Figura
20 mencionada, la inyección de una cantidad de formulación equivalente a 15 mg de risperidona en conejos blancos de Nueva Zelanda originó niveles muy altos liberados en plasma, seguido de una rápida disminución, con niveles plasmáticos no significativos desde el día 5 en adelante. Los 3 animales mostraron efectos secundarios en relación a los niveles muy altos en plasma del compuesto activo de risperidona, 15 minutos después de la inyección, lo que muestra un control muy bajo de la liberación inicial del fármaco lograda con esta composición, la cual incluye una
25 baja concentración de polímero en la matriz polimérica .

Ejemplo 6: Estudio de concentraciones intermedias de polímero (25%) con respecto al disolvente.

En el ejemplo presente, las composiciones de la formulación implantable fueron como sigue:

Ingrediente	Cantidad (mg)
Resomer®RG503 (polímero)	41,7
Risperidona	25
Polietilenglicol 300 (disolvente)	125

RG503, polímero de ácido láctico/glicólico en 50:50 (Boehringer Ingelheim)

30 Las formulaciones implantables de risperidona se prepararon disolviendo completamente el polímero en el disolvente para después suspender el fármaco en la solución polimérica mencionada. La concentración del polímero con respecto al disolvente fue intermedia (25%).

Niveles en plasma in vivo después de administración intramuscular en conejos de Nueva Zelanda

35 La composición de risperidona fue inyectada intramuscularmente a conejos blancos de Nueva Zelanda con un peso medio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a la dosis de 15 mg de risperidona y la composición se colocó intramuscularmente en la pata posterior izquierda utilizando una jeringuilla con una aguja de calibre 20G. Hubo un número total de 3 conejos. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron en los tiempos: 0, 4h, 1d, 2d, 3d, 5d, 7d, 10d, 14d, 17d, 21d, 24d, 28d, 31d, 35d, 38d y 42d.

40 La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al compuesto activo de risperidona fue evaluada midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles en plasma del compuesto activo de risperidona se muestra en la Figura 10. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función de un tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona. Como se observa de la Figura mencionada, la inyección de una cantidad de formulación equivalente a 15 mg de risperidona en conejos blancos de Nueva Zelanda originó niveles iniciales moderados y liberados en plasma, seguido de una rápida
45 disminución hasta el día 2, y niveles plasmáticos constantes hasta, al menos, los 24 días. Los resultados obtenidos en este ejemplo están en consonancia con los del Ejemplo 4, donde las concentraciones de polímero de un 20% (p/p) o superiores, con respecto a la solución polimérica, son capaces de controlar la difusión inicial de risperidona y alcanzar una liberación prolongada con el tiempo.

Ejemplo 7: Estudio de diferentes cargas de fármaco

La formulación implantable de risperidona de este ejemplo fue preparada disolviendo completamente el polímero Resomer®RG503 (RG503, ácido láctico/glicólico en 50:50, Boehringer Ingelheim) en DMSO y después dispersando el fármaco en la cantidad apropiada para obtener la carga final de dicho fármaco entre el 7-13% (p/p) (peso de risperidona en relación al peso total de composición)

Niveles en plasma in vivo después de administración intramuscular en conejos de Nueva Zelanda

La formulación de risperidona de este ejemplo fue inyectada intramuscularmente a conejos blancos de Nueva Zelanda con un peso medio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a la dosis de 15 mg de risperidona y la composición se colocó intramuscularmente en la pata posterior izquierda utilizando una jeringuilla con una aguja de calibre 20G. Hubo un número total de 3 conejos. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron en los tiempos: 0, 4h, 1d, 2d, 3d, 5d, 7d, 10d, 14d, 17d, 21d, 24d, 28d, 31d, 35d, 38d y 42d.

La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al compuesto activo de risperidona fue evaluada midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles en plasma del compuesto activo de risperidona se muestra en la Figura 11. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función de un tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona. Como se observa en la Figura mencionada, la inyección de una cantidad de composición equivalente a 15 mg de risperidona en conejos blancos de Nueva Zelanda originó niveles iniciales en plasma moderados y controlados. Un incremento en la carga del fármaco se relaciona con una difusión y liberación iniciales del fármaco más bajas, provocando, como resultado, una disminución en los niveles plasmáticos iniciales. Por consiguiente, se prefiere una alta carga del fármaco en formulaciones a largo plazo, para conseguir un mejor equilibrio de los niveles plasmáticos durante el periodo total de liberación del fármaco. En términos generales, es preferible un rango entre el 4 y el 16% para la carga del fármaco, y un rango más preferible sería entre el 7 y el 13%, expresado como el porcentaje del peso del fármaco con respecto a la composición total.

Ejemplo 8: Estudio de diferentes tamaños de partícula.

En el ejemplo presente, se probaron las siguientes composiciones de formulaciones implantables según la invención:

Composición A:

Ingrediente	Cantidad (mg)
Resomer®RG503 (polímero)	100
Risperidona	25
Dimetil-sulfóxido (disolvente)	233,3

Composición B:

Ingrediente	Cantidad (mg)
Resomer®RG503 (polímero)	50
Risperidona	25
Dimetil-sulfóxido (disolvente)	166,7

RG503, polímero de ácido láctico/glicólico en 50:50 (Boehringer Ingelheim)

Las formulaciones implantables de risperidona se prepararon disolviendo completamente el polímero en el disolvente para después suspender el fármaco en la solución polimérica mencionada. Las siguientes distribuciones del diferente tamaño de partículas de risperidona fueron evaluadas para la misma formulación:

- De 25 a 350 micras: d0,1, 25 micras y d0,9, 350 micras (no más del 10% de las partículas del fármaco con un tamaño de partícula menor de 25 micras, y no más del 10% de las partículas mayores de 350 micras).
- De 25 a 225 micras: d0,1, de 25 micras y d0,9, de 225 micras (no más del 10% de las partículas del fármaco con un tamaño de partícula menor de 25 micras, y no más del 10% de las partículas mayores de 225 micras).

- De 90 a 150 micras: cribadas entre 90-150 micras
- De 45 a 90 micras: cribadas entre 45-90 micras
- molidas, <10 micras: fármaco molido para d0,9 10 micras (no más del 10% de las partículas mayores de 10 micras).

5 *Perfil de liberación in vitro:*

La liberación de risperidona a partir de las formulaciones correspondientes a la Composición B fue evaluada de acuerdo al siguiente procedimiento: la cantidad de formulación correspondiente a 25 mg de risperidona fue inyectada de jeringas prellenadas en matraces mediante una aguja 21G después de la cuidadosa suma de un medio de liberación precalentado. El medio de liberación fue 250 ml de tampón fosfato de pH= 7,4. Los matraces se colocaron en un horno a 37° C y se mantuvieron en agitación horizontal a 50 rpm. En los tiempos programados con anterioridad (2h, 1d, y periódicamente hasta un máximo de 35d), se obtuvieron 5 ml de medio de liberación y se reemplazó por tampón fresco, y la cantidad de risperidona presente en la muestra fue determinada mediante espectrofotometría UV.

El perfil de la risperidona liberada a partir de los implantes en este ejemplo se muestra en la Figura 12. Los resultados se expresan como % de risperidona liberada de los implantes en función del tiempo. Como se observa en la Figura 12, las pequeñas partículas de fármaco (menores a 10 micras) favorecieron la difusión del fármaco *in vitro* durante los primeros días después de la administración de la formulación implantable, mientras que el uso de una mezcla de tamaños de partícula, incluyendo partículas más pequeñas y más grandes, redujeron la difusión inicial.

Niveles en plasma in vivo después de administración intramuscular en conejos de Nueva Zelanda

Las formulaciones de risperidona correspondientes a las Composiciones A y B de este ejemplo fueron inyectadas intramuscularmente a conejos blancos de Nueva Zelanda con un peso medio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a la dosis de 15 mg de risperidona y la composición se colocó intramuscularmente en la pata posterior izquierda utilizando una jeringuilla con una aguja de calibre 20G. Hubo un número total de 3 conejos. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron en los tiempos: 0, 4h, 1d, 2d, 3d, 5d, 7d, 10d, 14d, 17d, 21d, 24d, 28d, 31d, 35d, 38d y 42d.

La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al compuesto activo de risperidona fue evaluada midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles en plasma del compuesto activo de risperidona se muestra en las Figuras 13 y 14 para las Composiciones A y B, respectivamente. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función de un tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona. Como se observa en las Figuras mencionadas, la inyección de una cantidad de las Composiciones A y B correspondiente a un equivalente de 15 mg de risperidona para conejos blancos de Nueva Zelanda originó niveles iniciales en plasma moderados y controlados seguido por significantes niveles plasmáticos hasta, al menos, los 21 días. Los tamaños de partícula más pequeños producen una subida inicial de los niveles plasmáticos y reducen el intervalo de niveles en plasma terapéuticos. El uso de tamaños de partículas superiores, evitando, así, las más pequeñas, resultó en una drástica reducción del efecto de la ráfaga inicial, disminuyendo la difusión del fármaco, y con el consiguiente retraso en la liberación del fármaco hasta que se degrada la matriz del polímero. Como muestra la Figura 14, el uso de una mezcla controlada de los tamaños de partícula del fármaco indujo una liberación inicial más controlada durante la fase de difusión, seguido por un incremento en los niveles plasmáticos, en cuanto empieza la degradación del polímero.

Niveles en plasma in vivo después de administración intramuscular en perros Beagle

Las formulaciones de risperidona de la Composición B de este ejemplo fueron inyectadas intramuscularmente a perros Beagle con un peso medio de 10 kg. La cantidad inyectada correspondió a la dosis de 25 mg de risperidona y la composición se colocó intramuscularmente en la pata posterior izquierda utilizando una jeringuilla con una aguja de calibre 20G. Hubo un número total de 3 perros. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron en los tiempos: 0, 4h, 1d, 2d, 3d, 5d, 7d, 10d, 14d, 17d, 21d, 24d, 28d, 31d, 35d, 38d y 42d.

La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al compuesto activo de risperidona fue evaluada midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles en plasma del compuesto activo de risperidona se muestra en la Figura 15. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función de un tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona.

La inyección de las formulaciones de risperidona correspondientes a la Composición B de este ejemplo en una cantidad equivalente a 25 mg de risperidona en perros Beagle originó niveles iniciales en plasma controlados, a lo que siguieron significantes niveles plasmáticos hasta, al menos, los 28 días, como se observa en la Figura 15. Como se indicó anteriormente en relación a la administración intramuscular de la Composición B en conejos (Figuras 13 y 14), la administración de la misma composición en perros reveló el mismo efecto variable dependiendo del tamaño

de partícula del fármaco: Las partículas pequeñas (<10 micras) indujeron unos niveles iniciales en plasma más elevados y una disminución relativamente rápida en comparación con las mezclas de tamaños de partículas que incluyen tanto partículas pequeñas como grandes (entre 25 y 225 micras), cuya combinación es capaz de reducir los niveles iniciales en plasma y favorecer un nivel plasmático más constante a lo largo del tiempo.

5 **Ejemplo 9:** Estudio de la viscosidad de la solución polimérica:

Las formulaciones implantables de risperidona de este ejemplo fueron preparadas disolviendo completamente el polímero en DMSO o NMP como el disolvente para después suspender el fármaco en la solución polimérica mencionada. Las siguientes fueron las formulaciones para lograr soluciones poliméricas con diferentes viscosidades:

Tipo de polímero	Polímero (%)	Viscosidad de la solución polimérica (Pa.s)
Resomer®RG503	10	0,03
Resomer®RG752S	30	0,10
Resomer®RG503	20	0,18
Resomer®RG752S	40	0,43
Resomer®RG753S	30	0,66
Resomer®RG503	30	1,12
Resomer®RG503	35	2,73
Resomer®RG504	30	6,12
Resomer®RG503	40	6,77

- 10 RG752S y RG753S, polímero de ácido láctico/glicólico en 75:25 (Boehringer Ingelheim)
 RG503 y RG504, polímero de ácido láctico/glicólico en 50:50 (Boehringer Ingelheim)

Perfil de liberación in vitro:

- 15 La liberación de risperidona a partir de las formulaciones fue evaluada de acuerdo al siguiente procedimiento: la cantidad de formulación correspondiente a 25 mg de risperidona fue inyectada de jeringas prellenadas en matraces mediante una aguja 21G después de la cuidadosa suma de un medio de liberación precalentado. El medio de liberación fue 250 ml de tampón fosfato de pH= 7,4. Los matraces se colocaron en un horno a 37° C y se mantuvieron en agitación horizontal a 50 rpm. En los tiempos programados con anterioridad (2h, 1d, y periódicamente hasta un máximo de 42d), se obtuvieron 5 ml de medio de liberación y se reemplazó por tampón fresco, y la cantidad de risperidona presente en la muestra fue determinada mediante espectrofotometría UV.

- 20 El perfil de la risperidona liberada a partir de los implantes en este ejemplo se muestra en la Figura 16. Los resultados se expresan como % de risperidona liberada de los implantes en función del tiempo. Como se observa en la Figura 16, las bajas viscosidades de la solución de polímero (0,03 Pa.s) llevan a una difusión inicial alta y rápida, además de completamente incontrolable, de la risperidona (0,18 Pa.s). Por otra parte, las viscosidades de la solución de polímero en el rango de 1,12 a 6,77 resultaron en una difusión del fármaco *in vitro* bien controlada
 25 durante los primeros días y después de la administración de la formulación implantable, seguido de tasas moderadas de liberación del fármaco hasta los 35 a 42 días.

Niveles en plasma in vivo después de administración intramuscular en conejos de Nueva Zelanda

- 30 Las composiciones de risperidona de este ejemplo fueron inyectadas intramuscularmente a conejos blancos de Nueva Zelanda con un peso medio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a la dosis de 15 mg de risperidona y la composición se colocó intramuscularmente en la pata posterior izquierda utilizando una jeringuilla con una aguja de calibre 20G. Hubo un número total de 3 conejos. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron en los tiempos: 0, 4h, 1d, 2d, 3d, 5d, 7d, 10d, 14d, 17d, 21d, 24d, 28d.

- 35 La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al compuesto activo de risperidona fue evaluada midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles en plasma del compuesto activo de risperidona se muestra en las Figuras 17, 18 y 19. Los resultados se expresan

como la suma de las concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función de un tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona. Como se observa en las Figuras mencionadas, la inyección de una cantidad de formulación correspondiendo a 15 mg de risperidona en conejos blancos de Nueva Zelanda con composiciones que tienen una baja viscosidad (0,1 Pa.s) de la solución polimérica, originó altos niveles iniciales en plasma, pero una rápida disminución de dichos niveles. Una viscosidad intermedia de solución de polímero (0,43 Pa.s), provoca todavía altos niveles iniciales en plasma, aunque su disminución es más moderada que con una viscosidad inferior. Por el contrario, la viscosidad más alta de las soluciones poliméricas resultaron en niveles iniciales de plasma controlados y seguidos por niveles plasmáticos significantes hasta, al menos, los 21 días, cuando la viscosidad supera los 0,5 Pa.s. En términos generales, para la viscosidad de la solución del polímero, se prefiere un rango entre 0,5 y 7,0 Pa.s, e incluso un rango más preferible entre 0,7 y 2,0 Pa.s.

Ejemplo 10: Estudio de diferentes relaciones de masa fármaco/polímero

Las formulaciones implantables de risperidona fueron preparadas disolviendo completamente el polímero Resomer[®]RG503 en el disolvente para después dispersar el fármaco en las cantidades apropiadas para, así, obtener las relaciones de masa fármaco/polímero, expresadas como el porcentaje del peso de risperidona en cuanto a los pesos del polímero + la risperidona:

Relación de masas Risperidona/Polímero [Risperidona/(Polímero+Risperidona) (%p/p)]				
11,6	15	20	33,3	37,5

Perfil de liberación in vitro:

La liberación de risperidona a partir de las formulaciones de este ejemplo fue evaluada de acuerdo al siguiente procedimiento: la cantidad de formulación correspondiente a 25 mg de risperidona fue inyectada de jeringas prellenadas en matraces mediante una aguja 21G, seguido de la cuidadosa suma de un medio de liberación precalentado. El medio de liberación fue 250 ml de tampón fosfato de pH= 7,4. Los matraces se colocaron en un horno a 37° C y se mantuvieron en agitación horizontal a 50 rpm. En los tiempos programados con anterioridad (2h, 1d, y periódicamente hasta un máximo de 42d), se obtuvieron 5 ml de medio de liberación y se reemplazó por tampón fresco, y la cantidad de risperidona presente en la muestra fue determinada mediante espectrofotometría UV.

El perfil de la risperidona liberada a partir de las formulaciones se muestra en la Figura 20. Los resultados se expresan como % de risperidona liberada de la formulación en función del tiempo. Como se observa en la Figura 20, y como es esperado, el uso de una cantidad más alta de polímero para la misma cantidad de fármaco -o-, en otras palabras, una menor relación entre el fármaco y (fármaco+polímero)- permite una reducción en la liberación inicial de risperidona *in vitro* debido a la presencia de más polímero para atrapar el fármaco y evitar su difusión inicial. El rango total para la relación risperidona/polímero presentado en este ejemplo muestra una aceptable difusión inicial de risperidona y un tiempo de liberación mayor de 28 días

Niveles en plasma in vivo después de administración intramuscular en conejos de Nueva Zelanda

Las composiciones de risperidona de este ejemplo fueron inyectadas intramuscularmente a conejos blancos de Nueva Zelanda con un peso medio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a la dosis de 15 mg de risperidona y la composición se colocó intramuscularmente en la pata posterior izquierda utilizando una jeringuilla con una aguja de calibre 20G. Hubo un número total de 3 conejos. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron en los tiempos: 0, 4h, 1d, 2d, 3d, 5d, 7d, 10d, 14d, 17d, 21d, 24d, 28d, 31d, 35d, 38d y 42d.

La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al compuesto activo de risperidona fue evaluada midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles en plasma del compuesto activo de risperidona se muestra en las Figuras 21 y 22. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función de un tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona. Como se observa en las Figuras mencionadas, la inyección de una cantidad de formulación correspondiente a 15 mg de risperidona en conejos blancos de Nueva Zelanda originó, en todos los casos presentados en este ejemplo, niveles iniciales plasmáticos moderados y bien controlados desde el primer día, seguido de niveles constantes al menos hasta el día 21. Debido a que una baja en masa fármaco/polímero es capaz de reducir la liberación inicial del fármaco, proporcionando un bajo nivel inicial plasmático (11,6%), parece que el fármaco inicialmente retenido se difunde, finalmente, durante los días siguientes. Por otra parte, las relaciones más altas en masa fármaco/polímero son también sorprendentemente capaces de controlar la liberación inicial del fármaco, resultando en niveles más constantes (15-33,3%). De todas formas, parece que el aumento de la relación de masa fármaco/polímero hasta un nivel muy elevado (37,5%), aunque todavía suscita un perfil de niveles plasmáticos bueno, sin embargo no aporta una mejora al control de la liberación del fármaco y consiguientemente en el perfil del nivel plasmático en comparación a aquellos obtenidos con los más moderados (33,3%). En términos generales, para la relación de masa

risperidona/polímero, se prefiere un rango entre el 15 y 40%, e incluso un rango más preferible entre el 25 y 35%. Un valor mucho más preferible sería el 33%

Niveles en plasma in vivo después de administración intramuscular en perros Beagle

5 Las formulaciones de risperidona de este ejemplo y correspondientes a las relaciones de masa fármaco/polímero de 20 y 33,3% fueron inyectadas intramuscularmente a perros Beagle con un peso medio de 10 kg. La cantidad inyectada correspondió a la dosis de 25 mg de risperidona y la composición se colocó intramuscularmente en la pata posterior izquierda utilizando una jeringuilla con una aguja de calibre 20G. Hubo un número total de 3 perros. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron en los tiempos: 0, 4h, 1d, 2d, 3d, 5d, 7d, 10d, 14d, 17d, 21d, 24d, 28d, 31d, 35d, 38d y 42d.

10 La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al compuesto activo de risperidona fue evaluada midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles en plasma del compuesto activo de risperidona se muestra en la Figura 23. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función de un tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona. Como se observa en la
15 Figura mencionada, la inyección de una cantidad correspondiente a 25 mg de risperidona a perros Beagle originó niveles iniciales en plasma moderados y controlados, con niveles sostenidos de hasta, al menos, 35 días. Como se describió previamente para los conejos, una relación mayor en masa fármaco/polímero resultó sorprendentemente en un mejor control de la liberación del fármaco, proporcionando, así, una difusión inicial controlada y seguido por una liberación más constante, para que se obtuvieran niveles plasmáticos más equilibrados.

20 **Ejemplo 11:** Estudio de diferentes relaciones de masa solución polimérica/fármaco

Las formulaciones implantables de risperidona, en este ejemplo, fueron preparadas disolviendo completamente el polímero Resomer®RG503 (RG503, ácido láctico/glicólico en 50:50, Boehringer Ingelheim) en dimetil-sulfóxido y después dispersando el fármaco en la mencionada solución polimérica ajustada a diferentes relaciones de masa
25 solución polimérica/fármaco (p/p): 6,6%, 10%, 15% y 19%, expresado como el porcentaje de peso de la solución polimérica con respecto al fármaco.

Niveles en plasma in vivo después de administración intramuscular en conejos de Nueva Zelanda

La composición de risperidona de este ejemplo fue inyectada intramuscularmente a conejos blancos de Nueva Zelanda con un peso medio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a la dosis de 15 mg de risperidona y la composición se colocó intramuscularmente en la pata posterior izquierda utilizando una jeringuilla con una aguja de
30 calibre 20G. Hubo un número total de 2 conejos. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron en los tiempos: 0, 4h, 1d, 2d, 3d, 5d, 7d, 10d, 14d, 17d, 21d, 24d, 28d, 31d, 35d, 38d y 42d.

La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al compuesto activo de risperidona fue evaluada midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles en plasma del compuesto activo de risperidona se muestra en la Figura 24. Los resultados se expresan como la
35 suma de las concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función de un tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona. Como se muestra en la Figura mencionada, la inyección de una cantidad de la formulación correspondiente a 15 mg de risperidona en conejos blancos de Nueva Zelanda resultó en niveles iniciales plasmáticos bien controlados 4 horas después de la administración, manteniéndose, dichos niveles plasmáticos, hasta los 28 días en todos los casos de solución polimérica/risperidona; aunque cuanto menor era la relación solución polimérica/risperidona, más constantes eran los niveles alcanzados.

Ejemplo 12: Estudio de diferentes relaciones disolvente/fármaco

Las formulaciones implantables de risperidona fueron preparadas disolviendo completamente el polímero Resomer®RG503 (RG503, ácido láctico/glicólico en 50:50, Boehringer Ingelheim) en dimetil-sulfóxido y después dispersando el fármaco en la mencionada solución polimérica ajustada a diferentes relaciones de masa solución disolvente/fármaco entre el 4,6 y el 11,4 % (p/p), expresado como el porcentaje de peso del disolvente con respecto
45 al fármaco.

Niveles en plasma in vivo después de administración intramuscular en conejos de Nueva Zelanda

Las composiciones de risperidona de este ejemplo fueron inyectadas intramuscularmente a conejos blancos de Nueva Zelanda con un peso medio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a la dosis de 15 mg de risperidona y la composición se colocó intramuscularmente en la pata posterior izquierda utilizando una jeringuilla con una aguja de calibre 20G. Hubo un número total de 2 conejos. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron en los tiempos: 0, 4h, 1d, 2d, 3d, 5d, 7d, 10d, 14d, 17d, 21d, 24d, 28d, 31d, 35d, 38d y 42d.

La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al compuesto activo de risperidona fue evaluada midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles

en plasma del compuesto activo de risperidona se muestra en la Figura 25. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función de un tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona. Como se muestra en la Figura mencionada, la inyección de una cantidad de la formulación correspondiente a 15 mg de risperidona en conejos blancos de Nueva Zelanda resultó en niveles iniciales plasmáticos 4 horas después de la administración, continuando, dichos niveles plasmáticos, hasta los 28 días en todas las relaciones de disolvente/risperidona, aunque cuanto menor era la relación disolución/risperidona, más constantes eran los niveles alcanzados.

Ejemplo 13: Estudio de la suma de un modulador de pH.

Las mismas formulaciones implantables de risperidona fueron preparadas disolviendo completamente el polímero en el disolvente (DMSO) para después dispersar el fármaco en la solución polimérica mencionada, con la suma opcional de un agente alcalino como el hidróxido de magnesio.

Ingrediente	Cantidad (mg)	
	Sin agente alcalino	Agente alcalino
Resomer [®] RG503 (polímero)	100	100
Risperidona	25	25
Dimetil-sulfóxido (disolvente)	233,3	233,3
Hidróxido de magnesio	--	8,3

RG503, polímero de ácido láctico/glicólico en 50:50 (Boehringer Ingelheim)

Niveles en plasma in vivo después de administración intramuscular en conejos de Nueva Zelanda

Las composiciones de risperidona de este ejemplo fueron inyectadas intramuscularmente a conejos blancos de Nueva Zelanda con un peso medio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a la dosis de 15 mg de risperidona y la composición se colocó intramuscularmente en la pata posterior izquierda utilizando una jeringuilla con una aguja de calibre 20G. Hubo un número total de 2 conejos. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron en los tiempos: 0, 4h, 1d, 2d, 3d, 5d, 7d, 10d, 14d, 17d, 21d, 24d, 28d, 31d, 35d, 38d y 42d.

La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al compuesto activo de risperidona fue evaluada midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles en plasma del compuesto activo de risperidona se muestra en la Figura 26. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función de un tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona. Como se observa en la Figura mencionada, la inyección de una cantidad de formulación correspondiente a 15 mg de risperidona a conejos blancos de Nueva Zelanda originó niveles iniciales en plasma a partir de 4h después de la administración y hasta, al menos, los 23 días. Sin embargo, con el uso de un agente alcalino dentro de la matriz del polímero, se logran unos niveles plasmáticos más sostenidos a partir de 4h después de la administración, consiguiéndose una extensión de tiempo hasta al menos 32 días en las que se observan niveles plasmáticos terapéuticos de risperidona. .

Ejemplo 14: Estudio de preparación de formulaciones.

Las formulaciones implantables de risperidona fueron preparadas con la siguiente composición:

Ingrediente	Cantidad (mg)
Resomer [®] RG503 (polímero)	50
Risperidona	25
Dimetil-sulfóxido (disolvente)	166,7

RG503, polímero de ácido láctico/glicólico en 50:50 (Boehringer Ingelheim)

La risperidona seleccionada para las composiciones de este ejemplo mostraron una distribución de tamaño de partícula habitual entre 25 y 225 micras (no más del 10% de las partículas del fármaco con un tamaño de partícula menor de 25 micras, y no más del 10% de las partículas mayores de 225 micras). Se aplicaron tres métodos diferentes para la preparación de la composición:

A) Vial. La solución polimérica se preparó pesando las cantidades apropiadas del polímero y el disolvente y

mezclándolo con una agitadora vorticial hasta que el polímero estuvo completamente disuelto en el disolvente. A continuación, se añadió una cantidad apropiada de risperidona a la solución polimérica y se obtuvo una suspensión homogénea mediante una agitadora vorticial.

5 B) Jeringas. Tanto la risperidona, como el polímero y el disolvente se pesaron independientemente en jeringas. Se preparó entonces la solución polimérica al conectar las jeringas respectivas mediante un conector de fluidos para que el disolvente se trasladara de la jeringuilla que lo alberga hasta la jeringuilla que contiene el polímero, y así, se realizaron varios ciclos de avance y retroceso de una a otra jeringuilla apretando sus émbolos correspondientes. En cuanto el polímero estuvo completamente disuelto en el disolvente, se conectó la tercera jeringuilla que contenía la risperidona, y se obtuvo, entonces, una suspensión homogénea mediante varios ciclos
10 adicionales.

C) Liofilización El polímero y la risperidona se liofilizaron en una jeringuilla prellenada y el disolvente se introdujo en la segunda jeringuilla. Las jeringas se conectaron mediante un conector de fluidos y, entonces, el disolvente se trasladó a la jeringuilla que contenía la mezcla liofilizada de polímero/risperidona, para finalmente repetir varios ciclos de avance/retroceso hasta lograrse una suspensión homogénea.

15 Los métodos B y C de la preparación también se pueden realizar mediante una conexión directa de las jeringas utilizando las de tipo luer macho/hembra.

Perfil de liberación in vitro:

La liberación de risperidona a partir de las formulaciones que corresponden a los tres métodos diferentes fue evaluada de acuerdo al siguiente procedimiento: la cantidad de formulación correspondiente a 25 mg de risperidona
20 fue inyectada de jeringas prellenadas en matraces mediante una aguja 21G, seguido por la cuidadosa suma de un medio de liberación precalentado. El medio de liberación fue 250 ml de tampón fosfato de pH= 7,4. Los matraces se colocaron en un horno a 37° C y se mantuvieron en agitación horizontal a 50 rpm. En los tiempos programados (2h, 1d, 3d, 7d, 10d, 14d, 17d, 21d, 24d, 28d, 31d y 35d), se obtuvieron 5 ml de medio de liberación y se reemplazó por tampón fresco; la cantidad de risperidona presente en la muestra fue determinada mediante espectrofotometría UV.

25 El perfil de la risperidona liberada a partir de los implantes se muestra en la Figura 27. Los resultados se expresan como % de risperidona liberada de la formulación en función del tiempo. Como se observa en la Figura 27, el perfil de liberación de las formulaciones implantadas, y preparado por los tres métodos diferentes, fue el mismo durante las primeras 2 semanas. Sin embargo, después de 14 días, el método A de preparación (vial) originó una tasa de liberación ligeramente más lenta, probablemente debido a la alta porosidad de los implantes formados por los otros 2
30 métodos y por el aire introducido en la formulación durante el proceso de preparación.

Niveles en plasma in vivo después de administración intramuscular en conejos de Nueva Zelanda

Las composiciones de risperidona de este ejemplo fueron inyectadas intramuscularmente a conejos blancos de Nueva Zelanda con un peso medio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a la dosis de 15 mg de risperidona y la composición se colocó intramuscularmente en la pata posterior izquierda utilizando una jeringuilla con una aguja
35 de calibre 20G. Hubo un número total de 2 conejos. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron en los tiempos: 0, 4h, 1d, 2d, 3d, 5d, 7d, 10d, 14d, 17d, 21d, 24d, 28d, 31d, 35d, 38d y 42d.

La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al compuesto activo de risperidona fue evaluada midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles en plasma del compuesto activo de risperidona se muestra en la Figura 28. Los resultados se expresan como la
40 suma de las concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función de un tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona. Como se observa en la Figura mencionada, la inyección de una cantidad de formulación correspondiente a 15 mg de risperidona a conejos blancos de Nueva Zelanda originó niveles iniciales plasmáticos a partir de 4h después de la administración y hasta, al menos, los 28 días. Los métodos consistían en la preparación de una formulación prellenada en diferentes
45 recipientes por su mezcla (Métodos B y C) provocaron niveles iniciales plasmáticos ligeramente más altos. Esto podría explicarse por una porosidad más elevada y, por ello, una difusión inicial más elevada, de las formulaciones implantables preparadas por estos dos métodos al compararlos con el Método A (preparación dentro de un vial). Este hecho podría ser también consecuencia de sus niveles plasmáticos más elevados durante la primera semana después de la administración.

Niveles en plasma in vivo después de administración intramuscular a perros Beagle

Las formulaciones de risperidona de este ejemplo fueron también inyectadas intramuscularmente a perros Beagle con un peso medio de 10 kg. La cantidad inyectada correspondió a la dosis de 25 mg de risperidona y la composición se colocó intramuscularmente en la pata posterior izquierda utilizando una jeringuilla con una aguja de calibre 20G. Hubo un número total de 3 perros. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron en
55 los tiempos: 0, 4h, 1d, 2d, 3d, 5d, 7d, 10d, 14d, 17d, 21d, 24d, 28d, 31d, 35d, 38d y 42d.

La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al compuesto activo de risperidona fue evaluada midiendo

tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles en plasma del compuesto activo de risperidona se muestra en la Figura 29. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función de un tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona. Como puede verse en la mencionada Figura, la inyección de una cantidad de formulación correspondiente a 25 mg de risperidona a perros Beagle originó niveles plasmáticos iniciales bien controlados con niveles continuados de hasta, al menos, 35 días; usando diferentes métodos de preparación como una elaboración anterior de solución polimérica seguida de la adición del fármaco (vial, método A) o mediante la preparación directa a partir de componentes sólidos (jeringas, método B).

10 **Ejemplo 15:** Estudio del efecto de esterilización mediante método de irradiación.

En el ejemplo presente, la composición de las formulaciones implantables de risperidona fue como sigue y manteniendo siempre las mismas cantidades de fármaco, polímero y disolvente:

Composición	Irradiación (kGy)	Relación polímero láctico/	Grupo terminal en	Peso molecular medio	Viscosidad de la solución del polímero	Disolvente
A	0	50:50	protegido	27.020	1,62	DMSO
B	10	50:50	protegido	23.189	1,30	DMSO
C	15	50:50	protegido	22.182	1,00	DMSO
D	25	50:50	protegido	20.991	0,81	DMSO
E	0	50:50	protegido	39.708	5,97	DMSO
F	25	50:50	protegido	27.891	1,78	DMSO

15 Las formulaciones implantables fueron preparadas mediante disolución directa de 2 jeringas prellenadas, primero una con la mezcla de risperidona y polímero, y la segunda con el disolvente. Las jeringas se conectaron.

Las jeringas que contenían las mezclas de polímero más risperidona fueron esterilizadas mediante radiación β en el rango de 10 a 25 kGy. Como se indicó en la tabla, se probaron dos diferentes polímeros: uno es un polímero 50:50 protegido y con una M_r media de 27,020 g/mol, no irradiado o irradiado a 10, 15 ó 25 kGy; y el otro, un polímero 50:50 protegido y con una M_r media de 39,708 g/mol, no irradiado o irradiado a 25 kGy.

20 Las formulaciones A y E recibieron irradiaciones de esterilización que dieron pie a diferentes composiciones debidas a diferentes pérdidas de peso molecular del polímero durante el proceso; sin embargo, la viscosidad inherente no resultó por debajo de 0,25 dl/g en ningún caso, y la viscosidad de la solución del polímero se mantuvo en el rango de 0,5 a 7 Pa.s, estudiado previamente como adecuado para este tipo de formulaciones implantables de larga duración (Ejemplo 9).

25 *Perfil de liberación in vitro:*

La liberación de risperidona de las composiciones de este ejemplo fue evaluada de acuerdo al siguiente procedimiento. La cantidad de formulación correspondiente a 25 mg de risperidona fue inyectada de jeringas prellenadas en matraces, que tenían un medio de liberación precalentado, mediante una aguja 21G. El medio de liberación fue 250 ml de tampón fosfato de pH= 7,4. Los matraces se colocaron en un horno a 37° C y se mantuvieron en agitación horizontal a 50 rpm. En los tiempos programados con anterioridad (2h, 1d, y periódicamente hasta 28 días), se obtuvieron 5 ml de medio de liberación y se reemplazó por tampón fresco, y la cantidad de risperidona presente en la muestra fue determinada mediante espectrofotometría UV. El perfil de la risperidona liberada a partir de los implantes en este ejemplo se muestra en la Figura 30 y en la Figura 31. Los resultados se expresan como % de fármaco liberado de los implantes en función del tiempo.

35 Como se observa en la Figura 30, la liberación de risperidona de la misma formulación, ya fuera no irradiada (composición A) o irradiada a diferentes niveles (composiciones B, C y D) en el rango de 10 a 25 kGy, originó perfiles muy parecidos porque las viscosidades de la solución del polímero estaban todavía dentro del rango establecido y preferible de 0,7 a 2,0 Pa.s. La Figura 31 muestra como el otro polímero con una M_r más elevada (39,708 g/mol) (composición E) que presenta un perfil de liberación ligeramente más lento, una vez irradiado (composición F), presenta un perfil de liberación cercano al polímero con M_r mas baja y no irradiado (composición

A), debido a la pérdida de peso molecular durante el proceso de esterilización, que lleva a una composición con un parámetro clave de viscosidad de la solución del polímero a estar dentro de los rangos preferibles de 0,7 a 2,0 Pa.s.

Niveles en plasma in vivo después de administración intramuscular en conejos de Nueva Zelanda:

5 Las composiciones de risperidona A, B, C, D y G de este ejemplo fueron inyectadas intramuscularmente a conejos blancos de Nueva Zelanda con un peso medio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a la dosis de 15 mg de risperidona, y la composición se colocó intramuscularmente en la pata posterior izquierda utilizando una jeringuilla con una aguja 20G. Hubo un número total de 3 conejos por cada composición. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron en: 0, 4h, 1d, 2d, 5d, 7d, 10d y periódicamente hasta los 28 días.

10 La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al compuesto activo de risperidona fue evaluada midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles plasmáticos del compuesto activo de risperidona se muestra en la Figura 32 y en la Figura 33. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función de un tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona. Como se observa en estas Figuras, la inyección de una cantidad de composición equivalente a 15 mg de risperidona en conejos blancos de Nueva Zelanda originó niveles plasmáticos muy similares tal y como podría predecirse, ya que el comportamiento *in vitro* fue muy similar después de la radiación. La Figura 32 no reveló ningún cambio llamativo en los niveles plasmáticos del compuesto activo de la risperidona, cuando una formulación conteniendo un polímero de peso molecular medio de 27,020 g/mol (composición A), fue irradiado a 10, 15 ó 25 kGy (composiciones B, C y D, respectivamente) ya que el parámetro clave del tipo viscosidad de la solución del polímero está todavía dentro del rango previamente determinado como preferible de 0,7 a 2,0 Pa.s.

20 Un polímero de peso molecular más elevado (39,708 g/mol), con una viscosidad de la solución del polímero fuera del rango preferible (5,97 Pa.s, composición E), tras irradiación a 25 kGy (ya que los polímeros de peso molecular más elevado sufren proporcionalmente pérdidas de peso molecular más elevadas durante la radiación) conduce a un polímero con viscosidad inherente más baja pero siendo todavía una viscosidad adecuada de la solución del polímero de 1,78 Pa.s (composición F). Ese polímero de peso molecular más elevado, después de la irradiación de 25 kGy, resultó estar extremadamente cercano al más bajo sin radiación alguna (composición A) y en ambos: el peso molecular y la viscosidad de la solución del polímero; cumpliendo consecuentemente el parámetro de viscosidad de la solución del polímero, de este modo, con la materialización de adecuados sistemas implantables de larga duración en consonancia con la presente invención, e experimentando un comportamiento muy similar *in vivo* (perfiles de niveles plasmáticos) como muestra la Figura 33.

Ejemplo comparativo 2 (no según la invención)

Las formulaciones implantables de risperidona fueron preparadas según los procedimientos descritos en la patente US 5.688.801.

Niveles en plasma in vivo después de administración intramuscular en perros Beagle

35 Las formulaciones de risperidona de este ejemplo fueron inyectadas intramuscularmente a perros Beagle con un peso medio de 10 kg después de resuspensión de micropartículas en 2 ml de un 2,5% (en peso) de una solución de celulosa de carboximetilo en agua. La cantidad inyectada correspondió a la dosis de 25 mg de risperidona y la composición se colocó intramuscularmente en la pata posterior izquierda. Hubo un número total de 6 perros. Después de la inyección, los niveles plasmáticos se obtuvieron en los tiempos: 0, 1d, 2d, 6d, 9d, 13d, 15d, 17d, 19d, 40 21d, 23d, 26d, 29d, 33d, 35d, 42d y 56d.

La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al compuesto activo de risperidona fue evaluada midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles en plasma del compuesto activo de risperidona se muestra en la Figura 34. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función de un tiempo, ya que la actividad terapéutica de 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de risperidona. Como se ve en la Figura mencionada, los resultados de esta prueba mostraron que la administración de risperidona en micropartículas preformadas, según procedimientos descritos en la técnica anterior, no logra proporcionar niveles plasmáticos significantes del compuesto activo de la risperidona en perros, hasta la tercera semana posterior a la administración. Los niveles plasmáticos observados entre los 6 animales también mostraron una baja reproducibilidad, y el aumento fue normalmente observado a partir, aproximadamente, del día 21 hasta aproximadamente el día 28 después de la administración, para, después, disminuir a una tasa similar, proporcionando, de esta forma, un pico de nivel plasmático con una extensión aproximada de 2 semanas. Estos perfiles son completamente diferentes a los perfiles observados en los ejemplos según la invención, y demuestra una clara diferencia en los niveles plasmáticos obtenidos con la composición (según la invención), al compararlos con aquellos obtenidos según la técnica anterior.

55 A partir de los experimentos anteriores, se puede concluir que la viscosidad de la solución polimérica (polímero + disolvente) muestra sorprendentemente una influencia más intensa en el control de la liberación del fármaco, que en otros factores diversos que pudieran, posiblemente, ser considerados como poseedores de un efecto mayor; siendo por ejemplo: la naturaleza del polímero o su concentración. Este es un resultado inesperado a la vez que

sorprendente a la luz de la técnica anterior.

5 También, se puede concluir señalando que cuando se elimina una porción específica del polímero con una cantidad constante de risperidona, -o, en otras palabras, cuando la relación en masa fármaco/polímero se ve incrementada-, la liberación inicial es más baja y consecuentemente los perfiles del nivel plasmático se vuelven planos. Este efecto es, de igual forma, sorprendente, ya que la presencia de una cantidad de polímero más baja podría estar relacionada *a priori* con una capacidad más baja para retener el fármaco y proporcionar un peor control de liberación inicial.

REIVINDICACIONES

1. - Composición estéril inyectable de liberación controlada , que comprende:
al menos, un fármaco antipsicótico que es risperidona y/o 9-OH-risperidona en cualquier combinación de los mismos;
- 5 al menos un polímero biocompatible que es un copolímero basado en ácido glicólico y láctico con grupos carboxílicos terminales protegidos que posee una relación de monómero de ácido láctico a ácido glicólico en el rango de 50:50 a 75:25, y una relación en masa fármaco/polímero entre el 15 y el 40% expresado como el porcentaje del peso del fármaco con respecto al fármaco más el polímero;
al menos un disolvente miscible en agua con un momento dipolar en el rango de 3,9-43 D,
- 10 caracterizado porque
dicho disolvente es DMSO (dimetilsulfóxido),
el polímero biocompatible posee una viscosidad inherente intrínseca en el rango de 0,16-0,60 dl/ g, medido en cloroformo a 25° C y a una concentración del 0,1%; y la concentración del polímero biocompatible está comprendida en el rango 25%-50% en porcentaje de peso del polímero sobre la base de la solución polimérica total;
- 15 la viscosidad de la solución que comprende el polímero y el disolvente se encuentra entre 0,5 y 7,0 Pa.s; y la distribución del tamaño de partícula del fármaco es como sigue:
- menos del 10% de partículas más pequeñas que 10 micras;
 - menos del 10% de partículas mayores que 225 micras;
 - un valor $d_{0,5}$ en el rango de 60-130 micras.
- 20 2.- La composición según la reivindicación 1, en la cual la solución que incluye el polímero y el disolvente miscible en agua posee una viscosidad en el rango de 0,7 a 2,0 Pa.s.
- 3.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual la proporción de masa fármaco/polímero está entre un 25 y un 35% expresado como el porcentaje del peso del fármaco con respecto al fármaco más el polímero.
- 25 4.- La composición según la reivindicación 3, en la cual la proporción en masa fármaco/polímero se sitúa alrededor del 33%.
- 5.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual la solubilidad del fármaco en el disolvente es inferior a 90 mg/ml.
- 30 6.- La composición según la reivindicación 5, en la cual la solubilidad del fármaco en el disolvente es inferior a 10 mg/ml.
- 7.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual la concentración de fármaco con respecto al peso total de la composición está entre un 4 y un 16% p/p%.
- 8.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual la relación en masa de la solución que incluye el polímero y el disolvente con respecto al fármaco es inferior al 15% p/p%.
- 35 9.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual la proporción de masa disolvente/fármaco es inferior a 11,4% p/p, expresado como el peso del porcentaje en peso del disolvente con respecto al fármaco.
- 10.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que incluye además $Mg(OH)_2$ en una relación molar entre 2/3 y 2/5, expresada como la relación molar de fármaco a $Mg(OH)_2$.
- 40 11.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes irradiada en el rango de 5 a 25 kGy.
- 12.- La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes para el tratamiento de la esquizofrenia o el trastorno bipolar en el cuerpo humano.
- 13.- Un kit farmacéutico para la formación *in situ* de un implante biodegradable en el cuerpo que incluye la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el cual el fármaco y el polímero biocompatible se incluyen en un primer contenedor, y el disolvente miscible en agua se incluye en un segundo contenedor aparte.
- 45 14.- Kit farmacéutico según la reivindicación 13, en la cual, al menos uno del primer y el segundo contenedor es

una jeringuilla, un vial, un dispositivo o un cartucho, siendo o no desechable.

15.- Kit farmacéutico según la reivindicación 14, en la cual los contenedores son conectables a través de un dispositivo conector.

5 16.- Kit farmacéutico según las reivindicaciones 13 o 15, en las cuales el contenido de al menos uno del primer o el segundo contenedor está liofilizado.

17.- Kit farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, irradiado en el rango de 5 a 25 kGy.

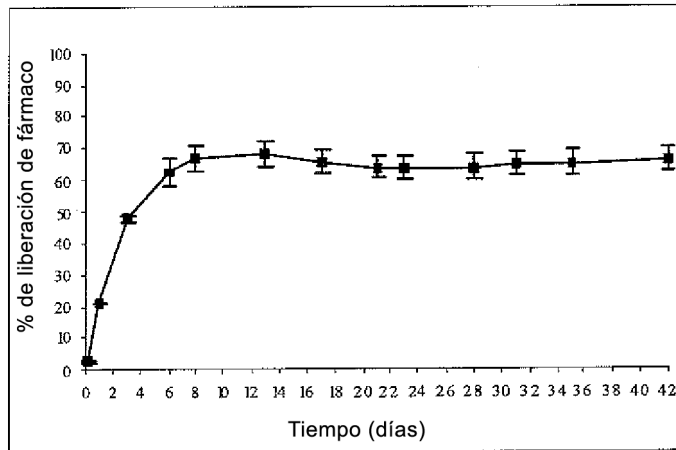


Figura 1

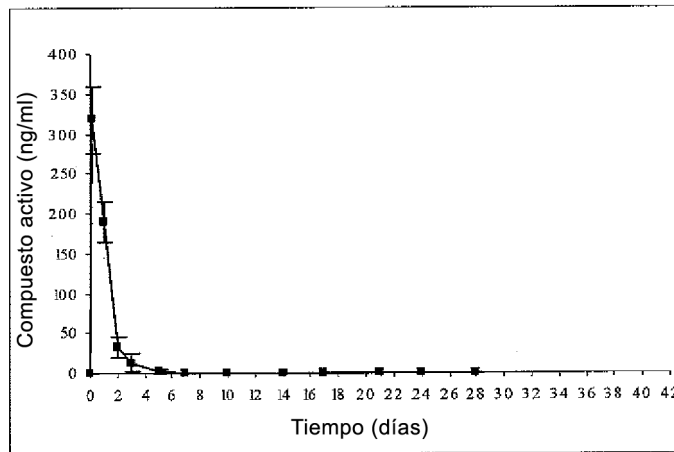


Figura 2

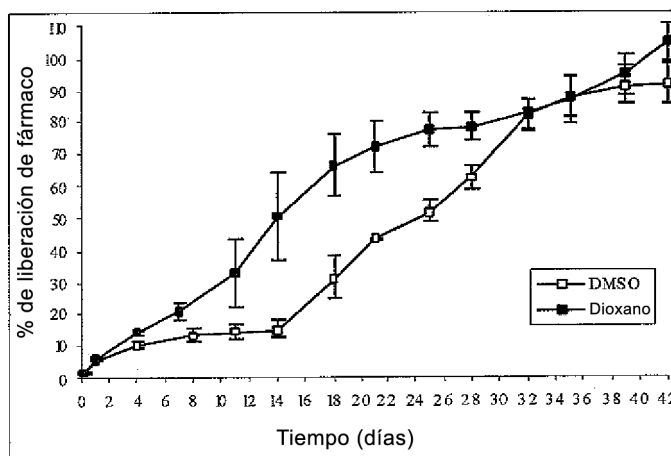


Figura 3

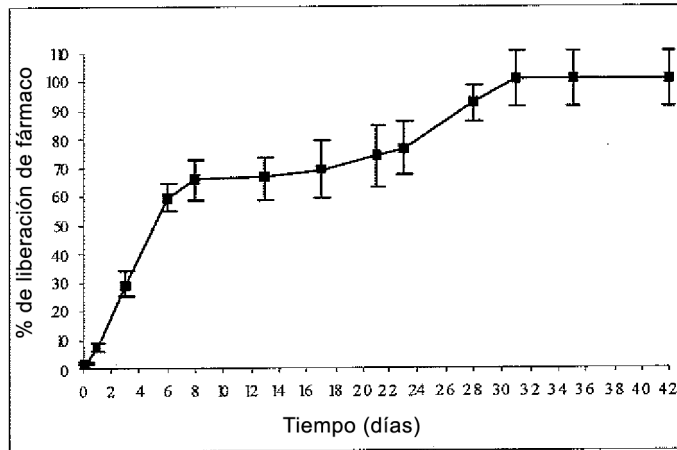


Figura 4

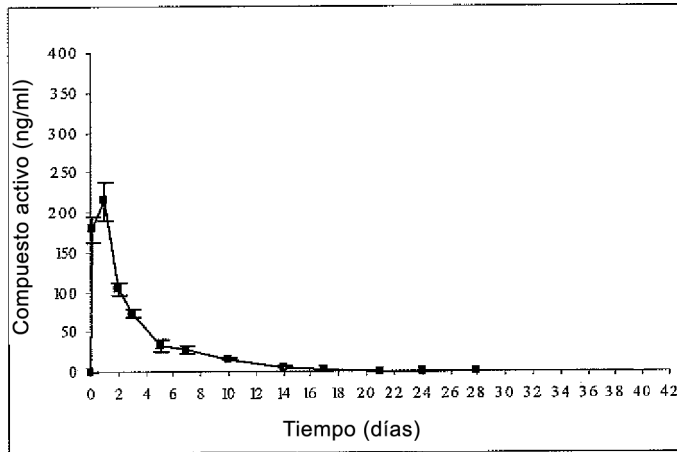


Figura 5

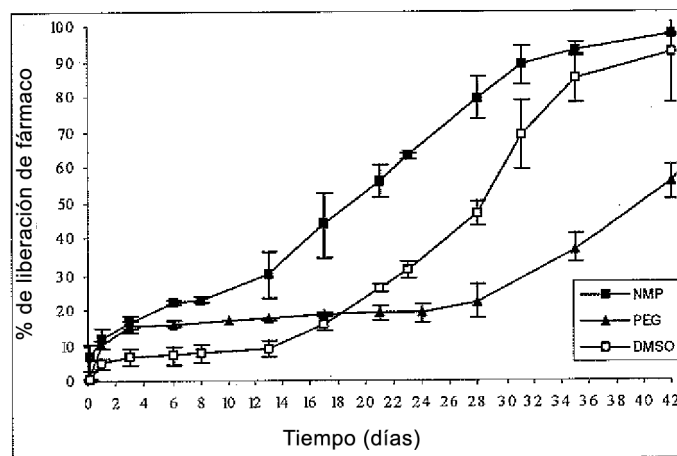


Figura 6

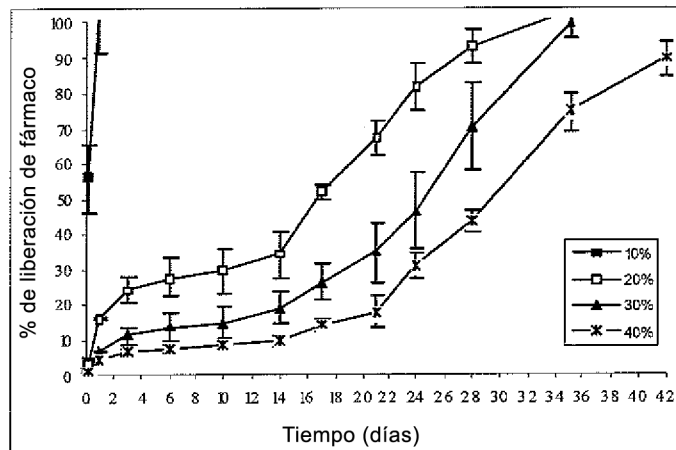


Figura 7

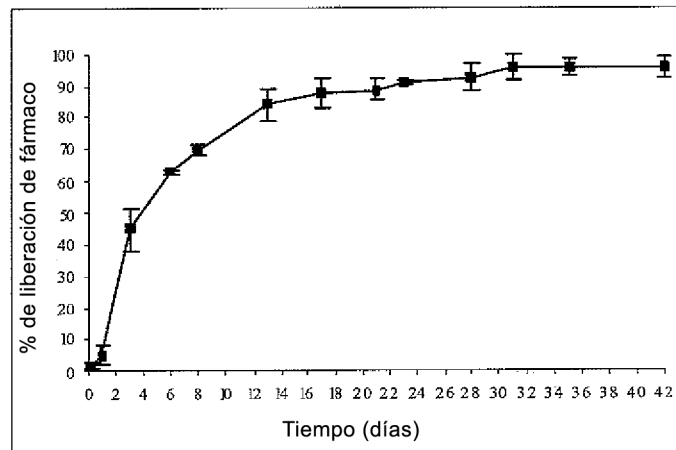


Figura 8

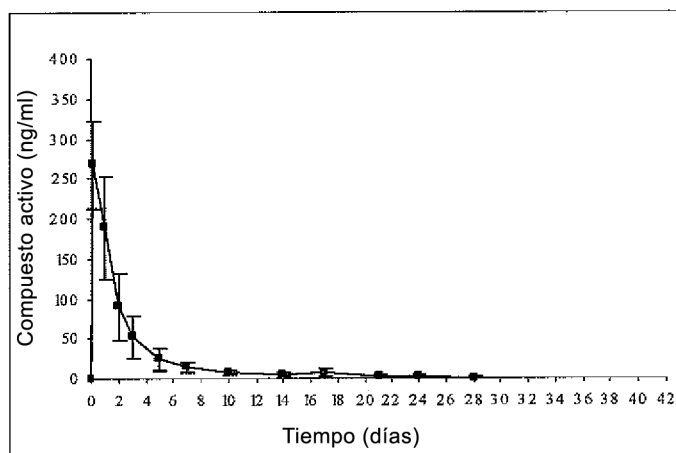


Figura 9

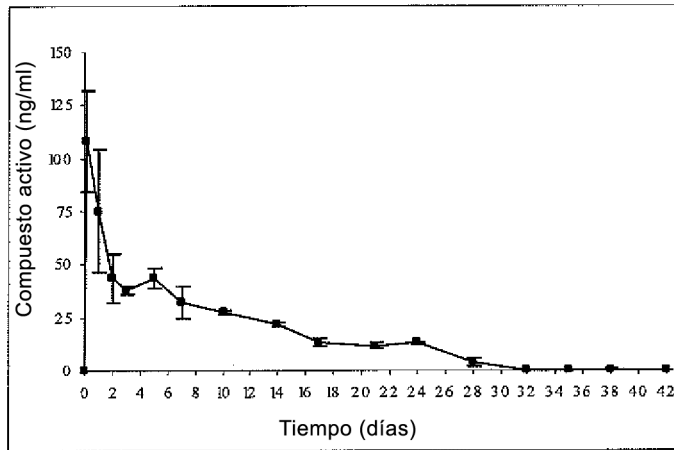


Figura 10

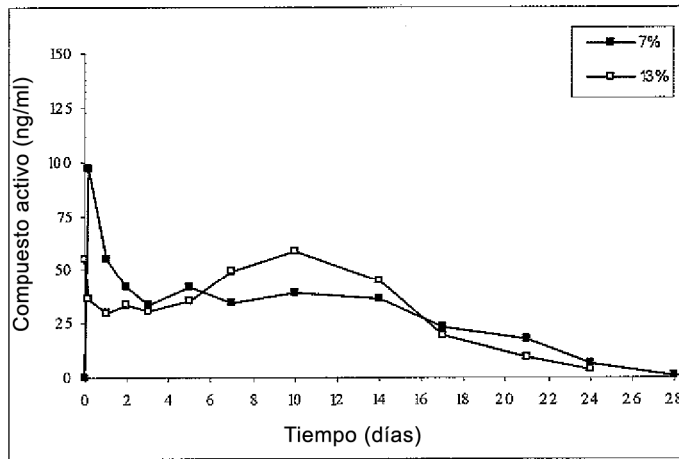


Figura 11

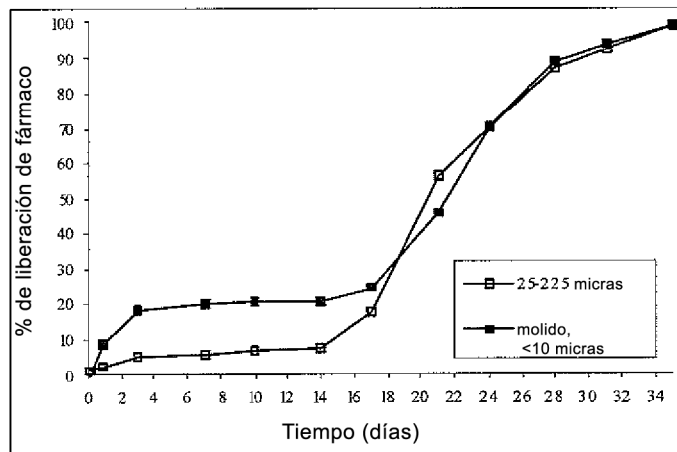


Figura 12

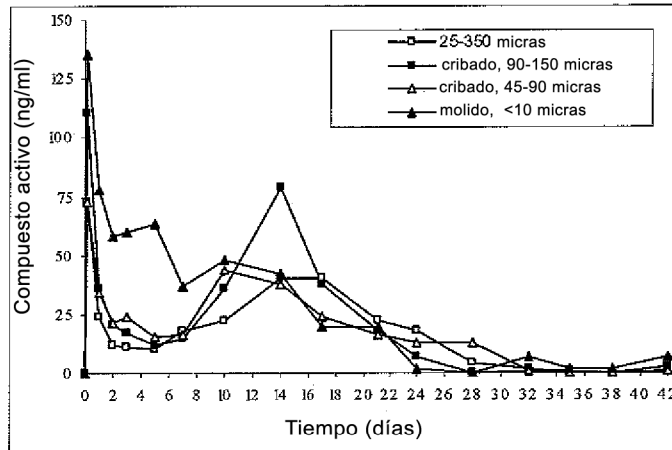


Figura 13

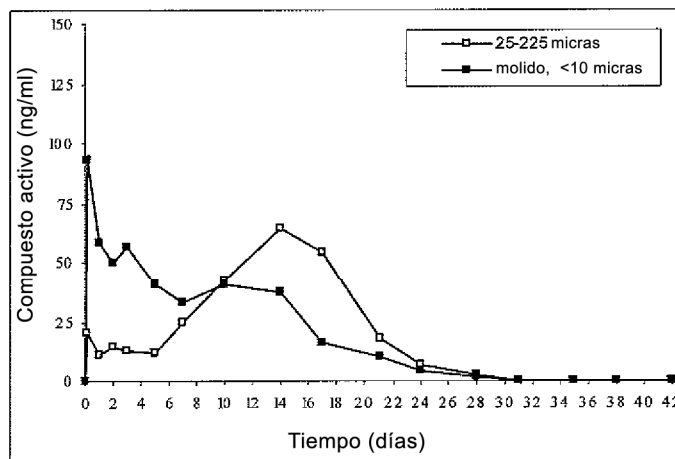


Figura 14

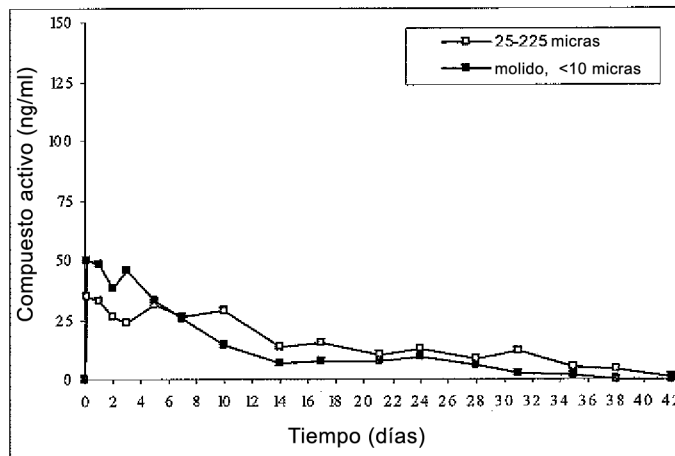


Figura 15

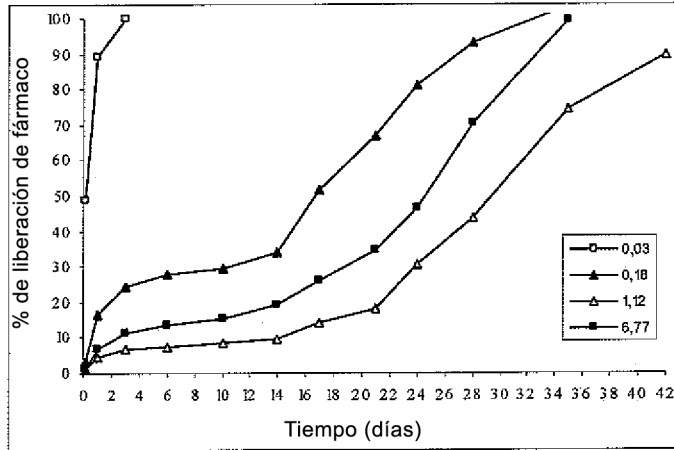


Figura 16

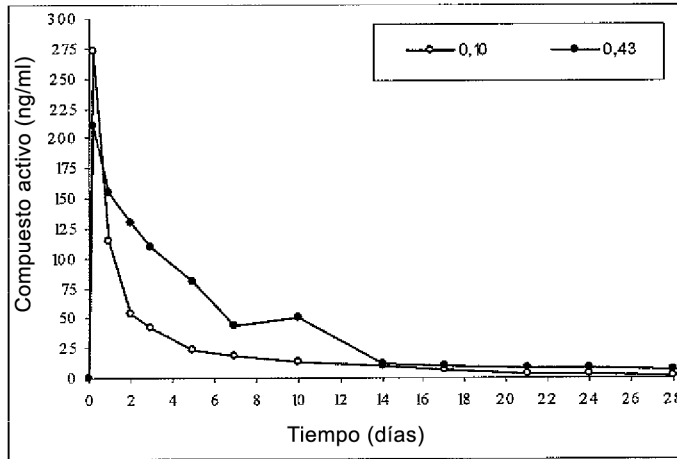


Figura 17

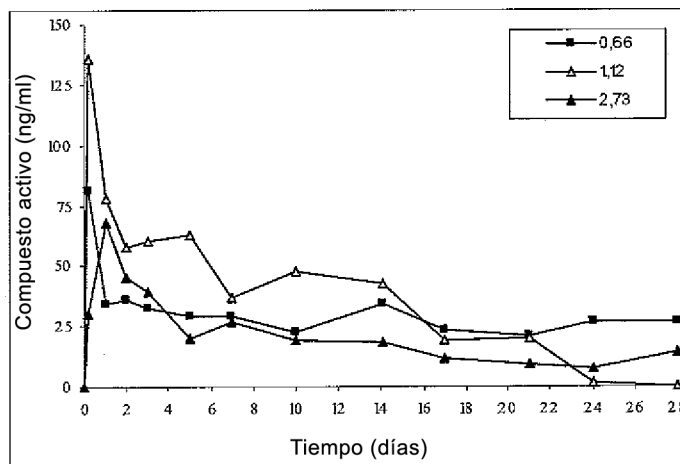


Figura 18

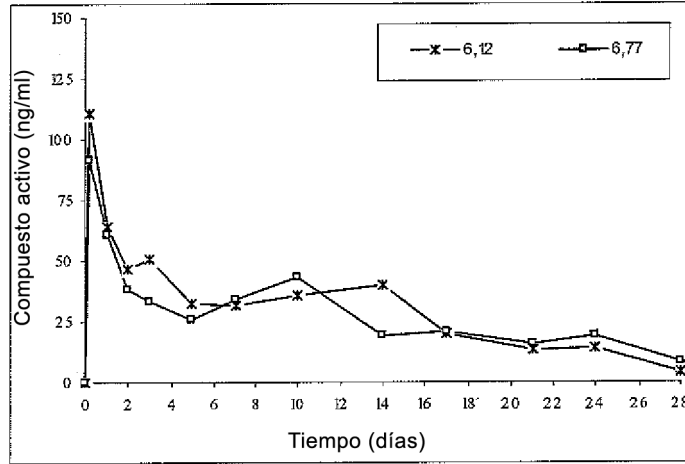


Figura 19

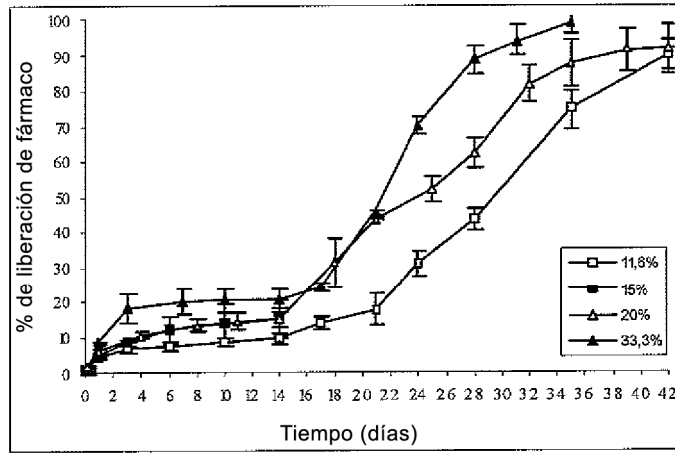


Figura 20

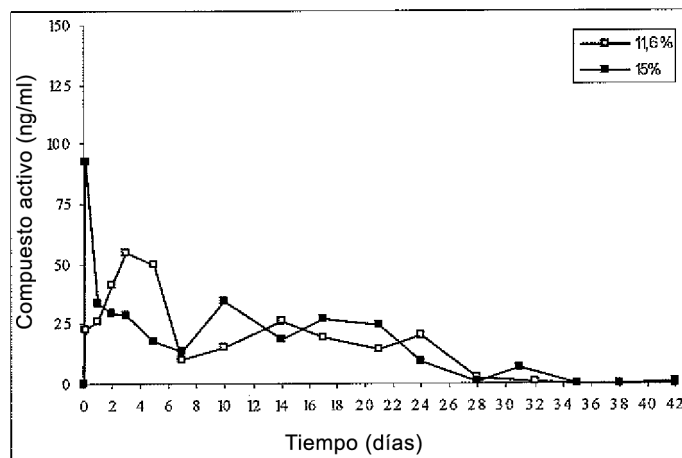


Figura 21

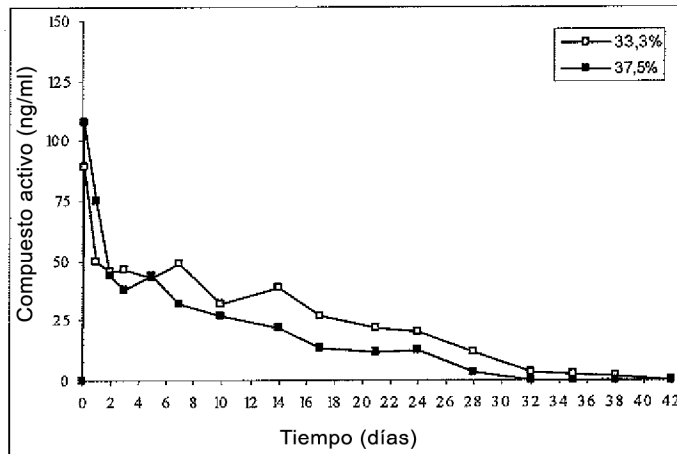


Figura 22

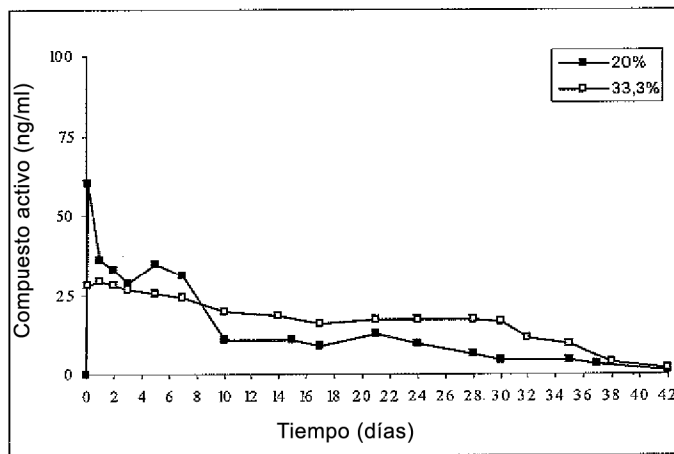


Figura 23

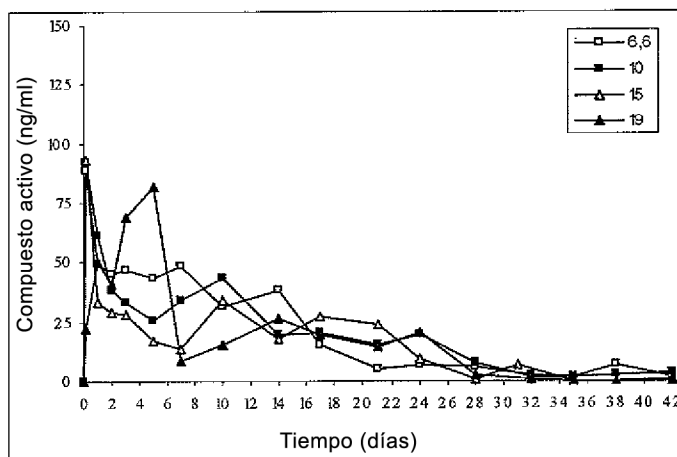


Figura 24

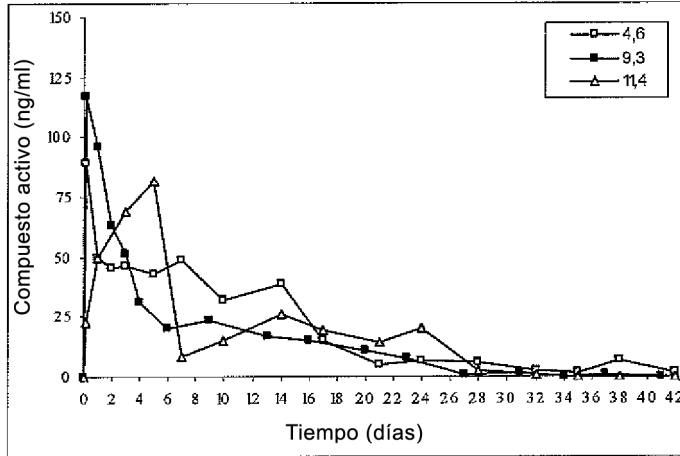


Figura 25

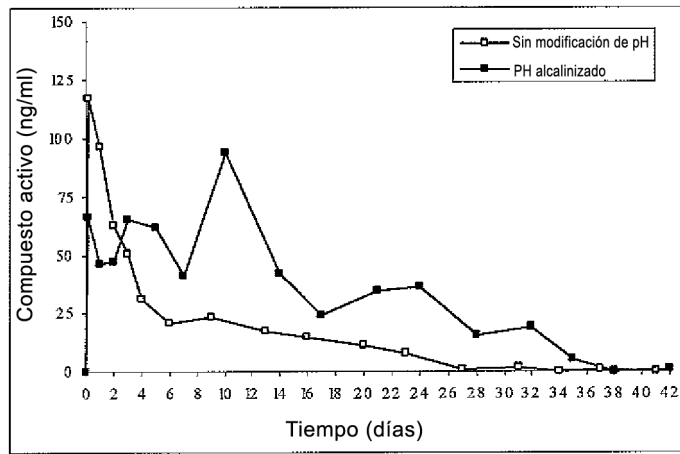


Figura 26

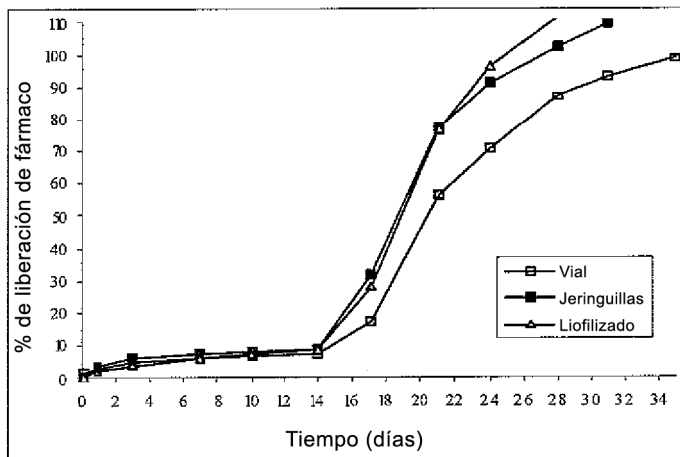


Figura 27

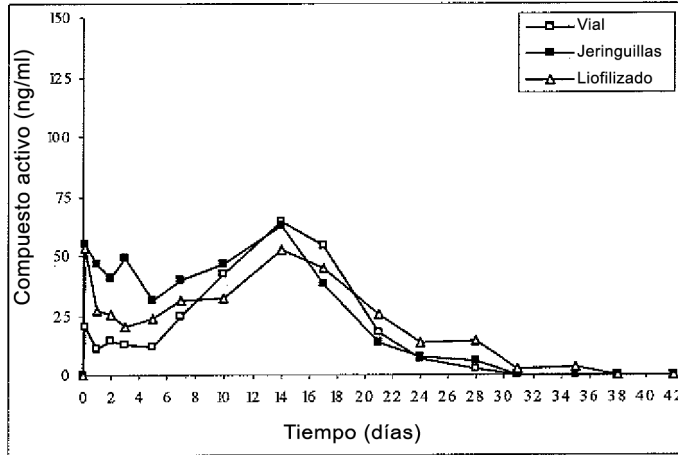


Figura 28

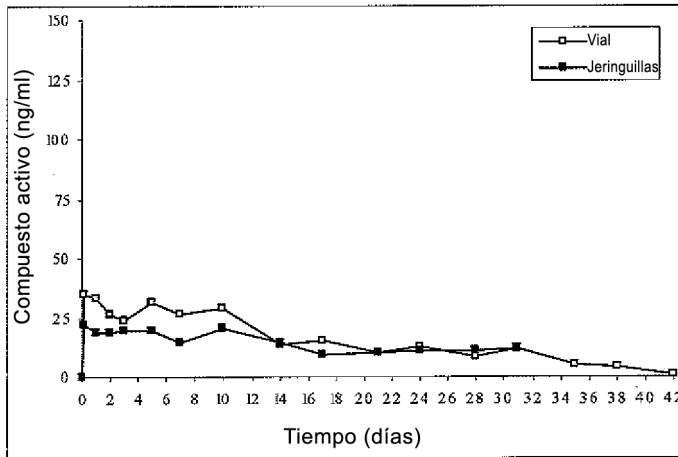


Figura 29

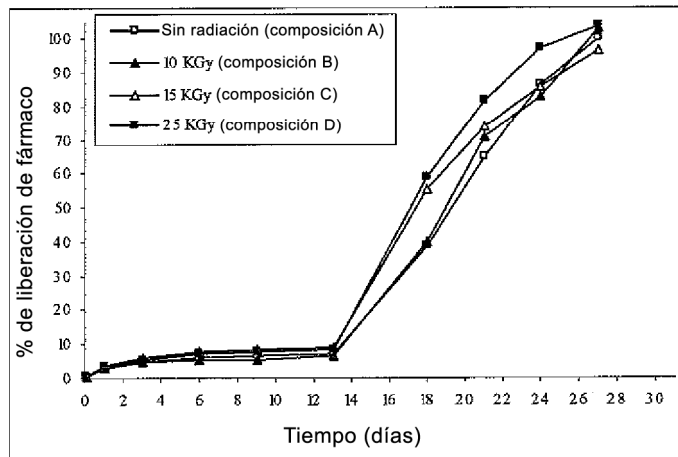


Figura 30

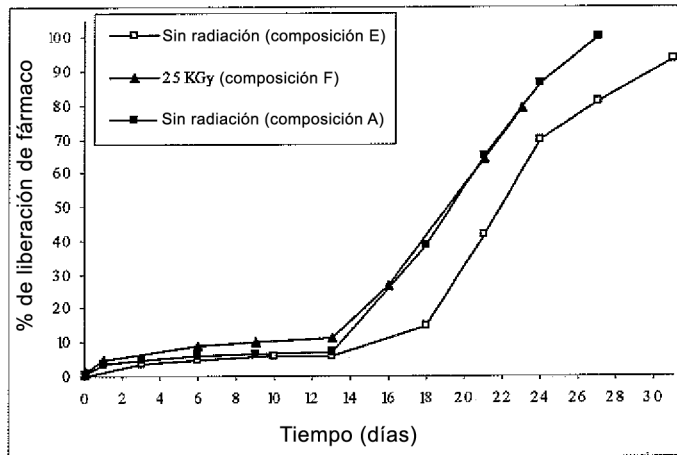


Figura 31

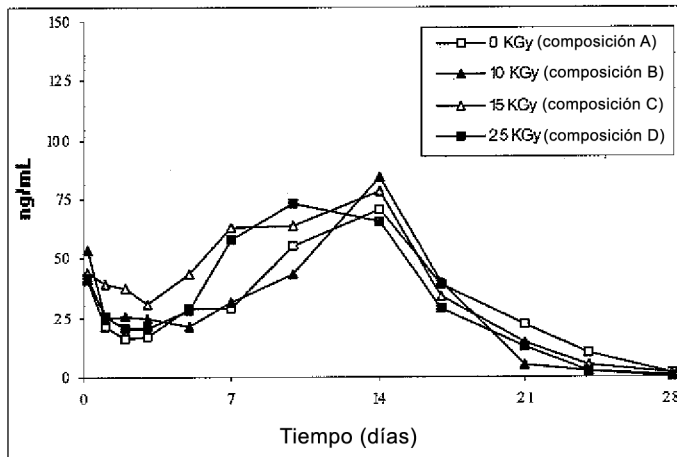


Figura 32

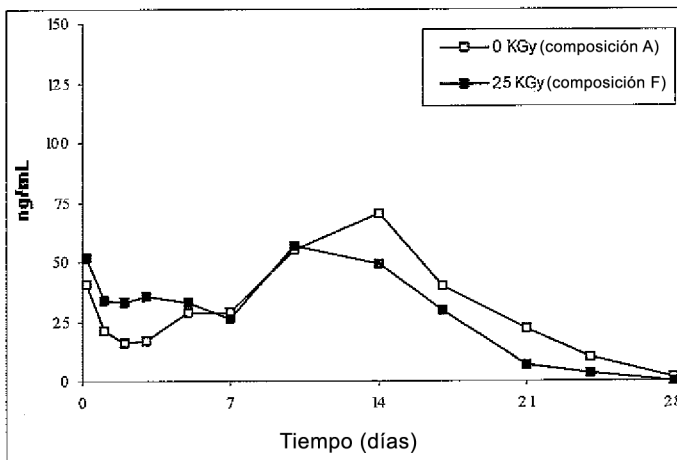


Figura 33

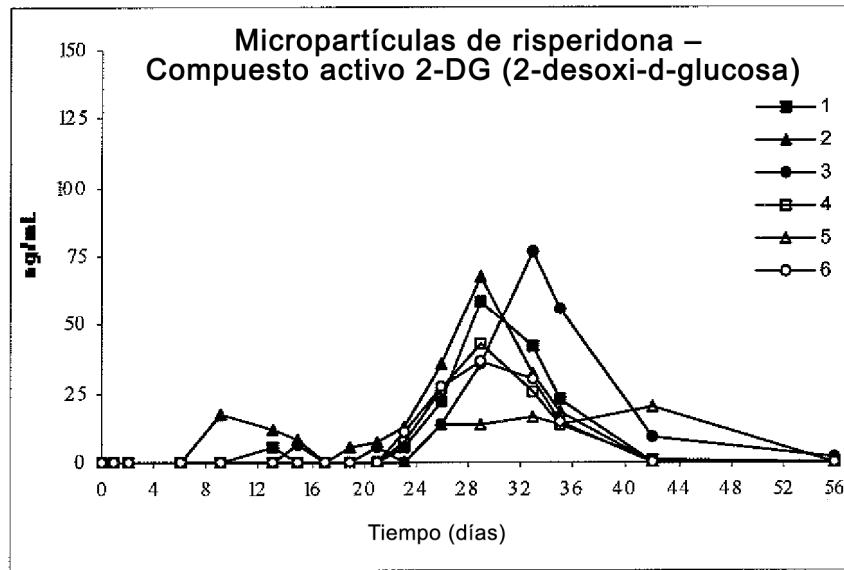


Figura 34