

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 497**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2012 PCT/CN2012/000473**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2012 WO12146052**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2012 E 12777430 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2701687**

54 Título: **Composición de risperidona de microesferas de liberación controlada**

30 Prioridad:

25.04.2011 CN 201110102840

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

31.03.2017

73 Titular/es:

**SHANDONG LUYE PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)
No. 9 Baoyuan Road Laishan District
Yantai, Shandong 264003, CN**

72 Inventor/es:

**SUN, KAOXIANG;
LIANG, RONGCAI;
WANG, QILIN;
WANG, WENYAN;
LIU, WANHUI y
LI, YOUXIN**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 607 497 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 de risperidona de microesferas de liberación controlada

Área

5 La presente invención pertenece al área de preparaciones farmacéuticas, y más particularmente hace referencia a una composición de risperidona de microesferas de liberación controlada y de acción prolongada, a un método para la preparación de la misma y al uso de la misma.

Antecedentes

10 La esquizofrenia es un grave trastorno mental incapacitante. Con el desarrollo de una intensa competitividad social, el rápido ritmo de vida y los cambios en la estructura familiar, las personas enfrentan mayor presión que antes, y consecuentemente los problemas de salud mental se vuelven más y más frecuentes. La esquizofrenia es la enfermedad más común entre los trastornos mentales. De acuerdo a las estadísticas, la frecuencia de la esquizofrenia en China es de un 6,55%, existen más de 7,8 millones de esquizofrénicos, y la tasa global de enfermedad asciende a tanto como un 1,5%.

15 Los fármacos antipsicóticos, también denominados neurolépticos, pueden controlar los síntomas mentales de la esquizofrenia de forma efectiva. Los fármacos antipsicóticos utilizados comúnmente, que aparecieron por primera vez en los años 50, tales como por ejemplo la clorpromazina o haloperidol, tienen un efecto farmacológico principal de bloquear el receptor D2 de la dopamina y son eficaces en el tratamiento de los síntomas positivos de la psicosis, pero pueden causar trastornos motores extrapiramidales, y no resultan válidos para los síntomas negativos y para el daño de la función cognitiva, estando acompañados de muchas reacciones adversas, también presentan una mayor toxicidad sobre el sistema cardiovascular y el hígado con mayores dosis de administración, y efectos secundarios significativos. Para superar estas deficiencias, desde los años 80, aparecieron nuevos fármacos antipsicóticos, cuyo efecto farmacológico principal es bloquear los receptores 5-HT_{2A} y D2. Las ventajas de los nuevos fármacos antipsicóticos no se encuentran solamente a la hora de tratar la exacerbación aguda de los pacientes psiquiátricos, sino también en el tratamiento de los síntomas extrapiramidales y la disquinesia tardía, que presentan pocos efectos secundarios sin el uso de agentes anticolinérgicos; la tolerancia y el cumplimiento del tratamiento son buenos; los efectos terapéuticos a la hora de mejorar los síntomas positivos y negativos y la función cognitiva son sólidos, las reacciones adversas del sistema extrapiramidal (EPS) pueden ser menores o pueden no generarse, y las reacciones adversas endocrinas pueden no ser generadas por el aumento de los niveles de prolactina.

30 La risperidona como fármaco representativo de los nuevos fármacos antipsicóticos, fue desarrollada por Janssen Pharmaceutica en Bélgica en 1984, bajo el nombre químico de 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2- α]pirimidin-4-ona, presenta un buen efecto terapéutico sobre los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, y la tasa de incidencia de reacciones adversas extrapiramidales es baja. Un metabolito de la risperidona, es decir, 9-hidroxi risperidona (paliperidona) tiene efectos farmacológicos similares a los de la risperidona. La risperidona y la 9-hidroxi risperidona juntas constituyen los ingredientes activos de fármacos antipsicóticos.

35 Las formas de dosificación clínicas de la risperidona comúnmente utilizadas comprenden comprimidos, soluciones orales, cápsulas, y comprimidos bucodispersables, etc. Para las formas de dosificación comunes de risperidona, los fármacos habitualmente han de tomarse cada día, lo que resulta difícil para alrededor de un 75% de los pacientes psiquiátricos. Este es además un factor muy importante que contribuye con el deterioro durante el tratamiento.

40 Para resolver dichos problemas, los investigadores han desarrollado activamente preparaciones de liberación controlada y acción prolongada de risperidona. Por ejemplo, la patente CN 1137756, cuyo contenido total se incorpora en la presente patente a modo de referencia, revela una composición de risperidona de microesferas de liberación controlada, preparada utilizando material de una matriz polimérica con un peso molecular de 100.000 a 300.000. El fármaco antipsicótico de acción prolongada Risperidal Consta (Nombre chino: HENGDE), que se desarrolló en base a la tecnología en CN1137756, apareció en el mercado en agosto de 2002. El producto se prepara encapsulando risperidona en un copolímero láctico-glicólico (PLGA) con un peso molecular de 150.000, suspendido en una solución, y administrado mediante inyección intramuscular una vez cada 2 semanas, evitando de ese modo la concentración pico-valle de la administración diaria, de manera efectiva. Sin embargo, únicamente una pequeña cantidad del fármaco en la preparación se libera el primer día, seguido de un periodo de latencia de liberación del fármaco después de 3 semanas, y con la degradación de la estructura de la microesfera, la mayoría de los fármacos se liberan de la 4ª a la 6ª semana [Chen Qinghua, Chen Gang, et al, pharmacokinetic characteristics and clinical application of risperidone long-acting injection, Chinese Pharmacy, 2006, 15 (15):1235-1238]. Por lo tanto, mientras que el fármaco se administra a los pacientes mediante inyección en las primeras 3 semanas, los pacientes también necesitan poder contar con los comprimidos de risperidona oral para lograr efectos terapéuticos, y

posteriormente el uso clínico no es conveniente y el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente es deficiente.

5 Chen Guoguang et al describen una composición de microesferas de risperidona preparada utilizando PLGA (50:50, peso molecular de 30.000) con una tasa de carga del fármaco del 18%, por la cual puede mantenerse una concentración estable del fármaco en sangre *in vivo* durante 5- 20 días [Chen Guoguang, Tang Jun, et al, study on risperidone biodegradable microspheres, Journal of China Pharmaceutical University, 2006, 37 (6):512-515]. Sin embargo, la tasa de carga del fármaco de esta composición de microesferas es baja, y también se acompaña de una liberación repentina cuando la tasa de carga del fármaco es baja.

10 La memoria CN101653422, cuyo contenido completo se incorpora en la presente patente a modo de referencia, revela una composición de microesferas de risperidona que puede producir una liberación controlada durante más de 4 semanas, y donde el periodo de latencia de liberación del fármaco se eliminó mejorando la tasa de carga del fármaco (por encima del 45%), lo que básicamente soluciona los problemas de liberación repentina. Sin embargo, la solicitud de patente CN101653422 tan solo verifica que el nivel de laboratorio (escala 5 L) puede lograr el objeto deseado. Se ha observado por parte del solicitante de la presente invención que los cristales del fármaco se precipitaron durante la producción en escala de las microesferas de risperidona proporcionadas en la CN101653422, la estabilidad de la preparación resultó deficiente, y el comportamiento de la liberación *in vivo* de las microesferas cambia sustancialmente después de un almacenaje de larga duración.

20 Zheng-Xing Su et al revela micropartículas de risperidona de liberación controlada que consiste en una mezcla de tres polímeros de PLGA diferentes: dos con agentes de terminación de cadena y uno sin ellos. [Zheng-Xing Su, Biodegradable poly (D,L-lactide-co-glycolide)(PLGA) microspheres for sustained release of risperidone: Zero-order release formulation, Pharmaceutical Development and Technology, 2011, 16(4), 377-384.]

25 Tal como se conoce bien, la producción industrializada a gran escala ha sido siempre el cuello de botella de la industrialización de la preparación de microesferas, y por lo tanto existe una necesidad urgente para proporcionar una formulación de microesferas de risperidona que sea estable en cuanto a la calidad y adecuada para la producción industrializada a gran escala.

Resumen

30 La presente revelación proporciona una composición farmacéutica de microesferas según se reivindica en la reivindicación 1. El contenido en peso del ingrediente activo en la composición farmacéutica se encuentra dentro de un rango de entre un 10% a un 60%, preferiblemente del 35% al 55%, más preferiblemente del 40% al 50%; y un contenido en peso del ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agentes de terminación de cadena en la composición farmacéutica se encuentra en un rango entre un 40% a un 90%, preferiblemente de un 45% a un 65%, más preferiblemente de un 50% a un 60%.

35 Las microesferas tal como se revelan en la presente patente son: pequeñas partículas esféricas, o de tipo esférico, que consisten en un fármaco disuelto y (o) dispersado de manera homogénea por todo el material polimérico, con un tamaño de partícula que se encuentra en un rango entre 1-500µm, y generalmente preparadas como suspensiones para su inyección.

40 Un copolímero láctido-glicólido también se conoce como ácido poli(láctico-co-glicólico), abreviado PLGA. Tal como se utiliza en la presente patente, el término "ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena" hace referencia a un ácido poli(láctico-co-glicólico) con un grupo terminal carboxilo, abreviado a continuación como PLGA.

45 Los dos copolímeros, es decir, los dos PLGAs, son PLGA sin agente de terminación de cadena con una elevada viscosidad intrínseca de 0,4-0,9 dl/g, preferiblemente, 0,45-0,8 dl/g, más preferiblemente, 0,45-0,55 dl/g, y un PLGA sin agente de terminación de cadena con una baja viscosidad intrínseca de 0,1-0,35 dl/g, preferiblemente, 0,1-0,3 dl/g, más preferiblemente, 0,2-0,3 dl/g. La relación de peso del PLGA sin agente de terminación de cadena con elevada viscosidad intrínseca, con respecto al PLGA sin agente de terminación de cadena con viscosidad intrínseca baja es de (50-95):(5-50), preferiblemente, (70-90):(10-30), más preferiblemente, 80:20. Una relación molar del láctido con respecto al glicólido en el PLGA sin agente de terminación de cadena con elevada viscosidad intrínseca, se encuentra en un rango de 65:35 a 90:10, preferiblemente, 75:25; y una relación molar de láctido con respecto al glicólido en el PLGA sin agente de terminación de cadena con viscosidad intrínseca baja, se encuentra en un rango de 50:50 a 75:25, preferiblemente, 50:50.

50 La viscosidad intrínseca del PLGA se determina preparando una solución a aproximadamente el 0,5% (p/v) de PLGA en cloroformo, y determinando la viscosidad intrínseca del PLGA a 30°C, utilizando un viscosímetro capilar de vidrio Cannon-Fenske.

5 Los dos PLGA pueden ser también un PLGA de alto peso molecular, con un peso molecular de 50.000-145.000, preferiblemente, 55.000-110.000, más preferiblemente, 55.000-85.000, y un PLGA de bajo peso molecular con un peso molecular de 4.000 a 45.000, preferiblemente, 4.000-35.000, más preferiblemente, 15.000-35.000. Una relación en peso del PLGA de alto peso molecular con respecto al PLGA de bajo peso molecular es (50-95):(5-50), preferiblemente, (70-90):(10-30), más preferiblemente, 80:20. Una relación molar de lactido con respecto al glicólido en el PLGA de alto peso molecular se encuentra dentro de un rango de 65:35 a 90:10, preferiblemente, 75:25; y una relación molar de lactido con respecto al glicólido en el PLGA de bajo peso molecular se encuentra dentro de un rango de 50:50 a 75:25, preferiblemente, 50:50. Tal como se utiliza en la presente patente, el término "peso molecular" hace referencia a "peso molecular promedio en peso", abreviado como "peso molecular".

10 Para una descripción conveniente, de aquí en adelante, la relación molar de lactido con respecto al glicólido en el PLGA y la viscosidad intrínseca del PLGA se expresan entre paréntesis después del término PLGA. Por ejemplo, "PLGA (75/25, 0,5A)" hace referencia a un copolímero lactido-glicólido con una viscosidad intrínseca de 0,5 dl/g y un grupo terminal carboxilo, en el que una relación molar del lactido con respecto al glicólido es de 75:25.

15 Particularmente, la relación en peso preferida del PLGA sin agente de terminación de cadena (75/25, 0,5A) de elevada viscosidad intrínseca, con respecto al PLGA sin agente de terminación de cadena (50/50, 0,25A) de baja viscosidad intrínseca, en la presente invención es de 80:20.

20 Específicamente, en la composición de microesferas de la presente invención, el contenido en peso preferido de risperidona es del 45% y el contenido en peso de PLGA sin agente de terminación de cadena es del 55%, la relación en peso de los dos PLGA es de 80:20, el peso molecular de los dos PLGA es de 55.000~85.000 y 15.000-35.000, la viscosidad intrínseca de los dos PLGA es de 0,45~0,55 dL/g y 0,2~0,3dL/g, y la relación molar de lactido con respecto al glicólido en los dos PLGA es de 75:25 y 50:50, respectivamente.

Tal como se utiliza en la presente patente, una tasa de carga de fármaco hace referencia a una tasa de carga del fármaco práctica, que se calcula mediante la fórmula: tasa de carga del fármaco = [cantidad de fármaco en microesferas / (cantidad de fármaco en microesferas + cantidad de polímero en microesferas)] X 100%.

25 La risperidona o la 9-hidroxi risperidona en las microesferas de liberación controlada de la presente invención puede estar presenta en forma de una sal. Un ácido que forma una sal con risperidona o la 9-hidroxi risperidona comprende un ácido inorgánico, por ejemplo, un ácido halogenado (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; o un ácido orgánico, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido hidroxiaacético, ácido 2-hidroxi propiónico, ácido pamoico, ácido 2-oxo propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido 2-butenedioico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido toluenosulfónico.

Las microesferas de liberación controlada de la presente invención pueden prepararse mediante un método convencional, por ejemplo, un método por emulsión-evaporación del disolvente, un método de secado por pulverización o un método de extracción con pulverización, etc.

35 Método por emulsión-evaporización del disolvente

40 La risperidona o una sal de la misma, o la 9-hidroxi risperidona o una sal de la misma y el PLGA se disuelven en un disolvente orgánico adecuado, el disolvente orgánico se inyecta en una solución acuosa preparada a partir de un polímero soluble en agua para emulsionar una dispersión, el disolvente orgánico se evapora, y el residuo se lava y se filtra para obtener microesferas. El disolvente orgánico puede seleccionarse de entre hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, cloruro de etilo, diclorometano, o tricloroetano), acetato de etilo, formiato de etilo, éter dietílico, ciclohexano, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos. El polímero soluble en agua puede seleccionarse de entre al menos un alcohol polivinílico (PVA), carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), pirrolidona de polivinilo (PVP), polimetacrilato de sodio y poliacrilato de sodio, o una combinación de dos o más de los mismos. La emulsión mediante dispersión puede ser realizada mediante agitación mecánica o mediante un mezclador estático.

Método de secado por pulverización

50 La risperidona o una sal de la misma o la 9-hidroxi risperidona o una sal de la misma y PLGA se disuelven en un disolvente orgánico adecuado y se filtra, y se utiliza un método de secado por pulverización convencional para preparar microesferas. El disolvente orgánico puede seleccionarse de entre diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, éter dietílico, acetona, alcohol bencílico, ácido acético glacial, o una combinación de los mismos.

Método de extracción con pulverización

5 La risperidona o una sal de la misma, o la 9-hidroxi risperidona o una sal de la misma y PLGA se disuelven en un disolvente orgánico adecuado para formar una solución, y a continuación la solución se pulveriza en un no disolvente orgánico (es decir, un disolvente orgánico en el que la risperidona o una sal de la misma, o la 9-hidroxi risperidona o una sal de la misma y PLGA no se disuelven) o agua, y se extrae el disolvente para formar las microesferas. El disolvente orgánico puede ser seleccionado de entre diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, éter dietílico, acetona, alcohol bencílico, ácido acético glacial, o una combinación de los mismos. El no disolvente orgánico puede seleccionarse de entre metanol, etanol, propanol, isopropanol, éter de petróleo, alcano, parafina, o una combinación de los mismos.

10 La presente revelación además proporciona un uso de las microesferas de risperidona en la preparación de fármacos antipsicóticos, en los que la psicosis comprende esquizofrenia aguda y esquizofrenia crónica, síntomas positivos significativos (por ejemplo, alucinaciones, delirios, trastorno mental, hostilidad, o sospecha) y síntomas negativos significativos (por ejemplo, respuesta lenta, indiferencia emocional, indiferencia social, o hipología) de otros estados psicóticos, y síntomas afectivos (por ejemplo, depresión, sentimiento de culpabilidad, o ansiedad) relacionados con la esquizofrenia, preferiblemente, esquizofrenia, ansiedad, depresión, dolor de cabeza periódico, etc.

15 En otra realización, la presente divulgación divulga un método para el tratamiento de la psicosis mediante la administración de una formulación de las microesferas de risperidona descritas en la presente patente. La psicosis comprende esquizofrenia aguda y esquizofrenia crónica, síntomas positivos significativos (por ejemplo, alucinaciones, delirios, trastorno mental, hostilidad, o sospecha) y síntomas negativos significativos (por ejemplo, respuesta lenta, indiferencia emocional, indiferencia social, o hipología) de otros estados psicóticos, y síntomas afectivos (por ejemplo, depresión, sentimiento de culpabilidad, o ansiedad) relacionados con la esquizofrenia, preferiblemente, esquizofrenia, ansiedad, depresión, dolor de cabeza periódico, etc.

20 Las microesferas de acuerdo con una realización de la presente invención pueden estar presentes en forma de un polvo estéril. El polvo estéril puede contener la composición de microesferas de risperidona y manitol, y puede prepararse mediante lavado de la composición de liberación controlada con agua para su inyección, transfiriendo la composición de liberación controlada a una placa liofilizada, añadiendo manitol y una cantidad apropiada de agua para inyección, colocando la placa liofilizada en un liofilizador para su liofilización, sometiendo el producto liofilizado a tamizado y mezclado, sub-ensavado estéril, y terminación de cadena para obtener el polvo estéril. Antes de la administración del fármaco a un paciente, el polvo estéril se suspende en un disolvente estable de la dispersión. El disolvente de la dispersión se selecciona de al menos uno de entre un agente de suspensión, un regulador de pH, un agente de ajuste isoosmótico, un tensioactivo, y agua para inyección. Si el agente de suspensión puede seleccionarse de al menos uno de entre carboximetilcelulosa sódica, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, alginato de sodio, y glicerol. El agente de ajuste isoosmótico puede seleccionarse de al menos uno de entre cloruro de sodio, glucosa, manitol y glucitol. El tensioactivo es un tensioactivo no iónico, por ejemplo, series de polisorbato (por ejemplo, polisorbato 80 o polisorbato 60), o series de poloxámero (por ejemplo, poloxámero 188).

25 La composición de microesferas de liberación controlada de risperidona de acuerdo a un modo de realización de la presente invención, se administra habitualmente por vía parenteral, por ejemplo, por inyección intramuscular, inyección subcutánea, inyección intradérmica, inyección intraperitoneal y así sucesivamente. Para un paciente con un peso corporal de 60 kg, una dosis de administración es de 12,5-150 mg cada vez, en base a la risperidona. Es decir, una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de microesferas de liberación controlada de risperidona es de 0,2-2,5 mg de risperidona/kg de peso corporal, preferiblemente 0,4-1,7 mg de risperidona/kg de peso corporal.

30 La composición de microesferas de liberación controlada presenta las siguientes ventajas: 1) proporciona una liberación inmediata después de introducirse en el organismo, sin una fase de latencia de liberación del fármaco, en una carga tanto alta como baja del fármaco, 2) conduce a una producción en escala (escala por encima de 75 L) y sin que se precipiten cristales del fármaco durante la producción; 3) es sumamente estable, y por lo tanto el comportamiento de liberación *in vivo* no cambiará después de un almacenamiento de largo periodo.

Breve descripción de los dibujos

35 La Fig. 1-1 es una imagen de microscopio electrónico de barrido de microesferas de risperidona de la CN101653422, en las que los cristales del fármaco se precipitan.

La Fig. 1-2 es una imagen de microscopio electrónico de barrido de las microesferas de risperidona de la realización 6, en la que no se precipitan cristales del fármaco, que indica que las microesferas de risperidona de acuerdo con una realización de la presente invención son adecuadas para una producción industrializada a gran escala.

55 La Fig. 2 muestra las curvas de tiempo-concentración del fármaco en sangre (preparado de acuerdo a la CN101653422) para la liberación *in vivo*, antes y después de ser almacenado durante 6 meses, que indica que el

comportamiento de liberación del fármaco *in vivo* de las microesferas de risperidona en CN101653422 después de ser almacenado durante 6 meses cambia sustancialmente y la calidad de las microesferas divulgadas en CN101653422 no es estable.

5 La Fig. 3 muestra las curvas de tiempo-concentración del fármaco en sangre de la liberación *in vivo* de las microesferas de risperidona de la realización 1, antes y después de ser almacenado durante 6 meses, que indica que el comportamiento de liberación del fármaco *in vivo* de las microesferas de risperidona de la realización 1, después de ser almacenado durante 6 meses, no cambia sustancialmente y la calidad de las microesferas de risperidona, de acuerdo con una realización de la presente revelación, es mucho más estable.

10 La Fig. 4 muestra las curvas de tiempo-concentración del fármaco en sangre de la liberación *in vivo* de las microesferas de risperidona de la realización 3, antes y después de ser almacenado durante 6 meses, que indica que el comportamiento de liberación del fármaco de las microesferas de risperidona de la realización 3, después de ser almacenado durante 6 meses no cambia sustancialmente y la calidad de las microesferas de risperidona de acuerdo con una realización de la presente revelación es mucho más estable.

15 La Fig. 5 muestra las curvas de tiempo-concentración del fármaco en sangre de la liberación *in vivo* de las microesferas de risperidona de la realización 4, antes y después de ser almacenado durante 6 meses, que indica que el comportamiento de liberación del fármaco de las microesferas de risperidona de la realización 4, después de ser almacenado durante 6 meses no cambia sustancialmente y la calidad de las microesferas de risperidona de acuerdo con una realización de la presente revelación es mucho más estable.

20 La Fig. 6 muestra las curvas de tiempo-concentración del fármaco en sangre de la liberación *in vivo* de las microesferas de risperidona de la realización 6, antes y después de ser almacenado durante 6 meses, que indica que el comportamiento de liberación del fármaco de las microesferas de risperidona de la realización 6, después de ser almacenado durante 6 meses, no cambia sustancialmente y la calidad de las microesferas de risperidona de acuerdo con una realización de la presente revelación es mucho más estable.

25 La Fig. 7 muestra las curvas de tiempo-concentración del fármaco en sangre de la liberación *in vivo* de las microesferas de risperidona de la realización 7, antes y después de ser almacenado durante 6 meses, que indica que el comportamiento de liberación del fármaco *in vivo* de las microesferas de risperidona de la realización 7, después de ser almacenado durante 6 meses no cambia sustancialmente y la calidad de las microesferas de risperidona de acuerdo con una realización de la presente revelación es mucho más estable.

30 La Fig. 8 muestra las curvas de tiempo-concentración del fármaco en sangre de la liberación *in vivo* de las microesferas de risperidona de la realización 9, antes y después de ser almacenado durante 6 meses, que indica que el comportamiento de liberación del fármaco *in vivo* de las microesferas de risperidona de la realización 9, después de ser almacenado durante 6 meses no cambia sustancialmente y la calidad de las microesferas de risperidona de acuerdo con una realización de la presente revelación es mucho más estable.

35 Fig. 9 muestra las curvas de tiempo-concentración del fármaco en sangre de la liberación *in vivo* de las microesferas de risperidona de la realización de Ensayo 2, que indica que un fármaco puede aún ser liberado inmediatamente después de introducirse en el organismo, incluso cuando la tasa de carga del fármaco de las microesferas de risperidona, de acuerdo con una realización de la presente revelación, es tan baja como de aproximadamente un 20%, sin una fase de latencia de liberación.

Descripción detallada

40 Tal como se describe en la presente patente, diversas realizaciones están dirigidas a composiciones farmacéuticas que comprenden: un componente activo seleccionado de entre risperidona, una sal de la misma 9-hidroxi risperidona y una sal de la misma; y una mezcla polimérica que consiste en un primer ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena y un segundo ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena, en donde un contenido en peso del componente activo en la composición farmacéutica se encuentra dentro de un rango de un 10% a un 60%, preferiblemente del 35% al 55%, más preferiblemente del 40% al 50%; un contenido en peso de la mezcla polimérica en la composición farmacéutica se encuentra en un rango desde un 40% a un 90%, preferiblemente del 45% al 65%, más preferiblemente del 50% al 60%; y la composición farmacéutica está presente en forma de microesferas.

50 En la composición farmacéutica de una realización de la presente realización, el primer ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena presenta una elevada viscosidad intrínseca de 0,4-0,9 dl/g, preferiblemente 0,45-0,8 dl/g, más preferiblemente 0,45-0,55 dl/g, y el segundo ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena tiene una baja viscosidad intrínseca de 0,1-0,35 dl/g, preferiblemente 0,1-0,3 dl/g, más preferiblemente 0,2-0,3 dl/g; y una relación en peso del primer ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena con respecto al segundo ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena

es de (50-95):(5-50), preferiblemente (70-90):(10-30), más preferiblemente 80:20; y una relación molar de láctido con respecto al glicólido en el primer ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena se encuentra en un rango de 65:35 a 90:10, preferiblemente 75:25; y una relación molar de láctido con respecto al glicólido en el segundo ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena se encuentra en un rango de 50:50 a 75:25, preferiblemente 50:50.

En la composición farmacéutica de otra realización de la presente revelación, el primer ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena presenta un peso molecular promedio en peso de 50.000-145.000, preferiblemente 55.000-110.000, más preferiblemente 55.000-85.000 y el segundo ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena presenta un peso molecular promedio en peso de 4.000 a 45.000, preferiblemente 4.000-35.000, más preferiblemente 15.000-35.000; y una relación en peso del primer ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena con respecto al segundo ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena es de (50-95):(5-50), preferiblemente (70-90):(10-30), más preferiblemente 80:20; y una relación molar de láctido con respecto al glicólido en el primer ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena se encuentra en un rango de 65:35 a 90:10, preferiblemente 75:25; y una relación molar de láctido con respecto al glicólido en el segundo ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena se encuentra en un rango de 50:50 a 75:25, preferiblemente 50:50.

En la composición farmacéutica de una realización preferida de la presente revelación, el contenido en peso de risperidona es del 45%, el contenido en peso de la mezcla polimérica es del 55%, la relación en peso del primer PLGA sin agente de terminación de cadena con respecto al segundo PLGA sin agente de terminación de cadena es de 80:20, el peso molecular del primer PLGA sin agente de terminación de cadena es de 55.000~85.000 y el peso molecular del segundo PLGA sin agente de terminación de cadena es de 15.000-35.000, la viscosidad intrínseca del primer PLGA sin agente de terminación de cadena es de 0,45~0,55 dL/g y la viscosidad intrínseca del segundo PLGA sin agente de terminación de cadena es de 0,2~0,3dL/g, y una relación molar de láctido con respecto al glicólido en el primer PLGA sin agente de terminación de cadena es de 75:25 y una relación molar de láctido con respecto al glicólido en el segundo PLGA sin agente de terminación de cadena es de 50:50.

En la composición farmacéutica de una realización de la presente revelación, una sal de risperidona o 9-hidroxi risperidona se selecciona de entre una sal de ácido orgánico y una sal de ácido inorgánico; donde la sal de ácido inorgánico se selecciona de entre clorhidrato, hidrobromato, nitrato, sulfato y fosfato; y donde la sal de ácido orgánico se selecciona de entre acetato, propionato, hidroxiacetato, 2-hidroxi propionato, pamoato, 2-oxo propionato, oxalato, malonato, succinato, 2-butenodioato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato y toluenosulfonato.

La presente revelación además proporciona un uso de cualquiera de las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en la preparación de antipsicóticos, en donde una psicosis comprende esquizofrenia aguda y esquizofrenia crónica, síntomas positivos significativos y síntomas negativos significativos de otros estados psicóticos, y síntomas afectivos relacionados con la esquizofrenia.

Otra realización de la presente revelación proporciona una formulación de microesferas de liberación controlada para su inyección, que comprende cualquiera de las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente; y las microesferas se suspenden en un disolvente de dispersión farmacéuticamente aceptable; el disolvente de dispersión se selecciona de entre un agente de suspensión, un regulador de pH, un agente de ajuste isoosmótico, un tensioactivo, agua, y suero salino fisiológico; y en donde el agente de suspensión se selecciona de entre carboximetilcelulosa sódica, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, alginato sódico, y glicerol; y en donde el agente de ajuste isoosmótico se selecciona de entre cloruro sódico, glucosa, manitol, y glicitol; y en donde el tensioactivo es un tensioactivo no iónico y se selecciona de entre series de polisorbato y series de poloxámero.

La presente revelación se ilustrará adicionalmente mediante las siguientes realizaciones y realizaciones de ensayo, que no limitarán el alcance de la presente invención en forma alguna.

Realización 1

Se pesaron 72 g de PLGA (75/25, 0,52A) con un peso molecular de 74.000, 18 g de PLGA (50/50, 0,25A) con un peso molecular de 25.000 y 110 g de risperidona y se disolvieron en 1000 ml de diclorometano con agitación para preparar una solución transparente. La solución transparente se añadió a un hervidor para la preparación de microesferas que contenía 100 L de una solución de PVA (al 0,5%) enfriada a 6°C mediante una bomba peristáltica. Un agitador y un homogeneizador se iniciaron, y a continuación la solución transparente se emulsionó de forma homogénea a 380 rpm durante 1 min. A continuación, la velocidad de rotación del homogeneizador se redujo, y un disolvente orgánico se evaporó durante 3-5 h. El residuo se filtró con un tamiz, se lavó con agua desionizada, y se liofilizó para obtener microesferas en polvo. No se precipitaron cristales. Las microesferas presentaron una tasa de carga del fármaco del 45,9% y una eficacia de encapsulación del 83,5%.

Realización 2

67,5 g de PLGA (75/25, 0,42A) con un peso molecular de 55.000, 7,5 g de PLGA (50/50, 0,25A) con un peso molecular de 25.000 y 75 g de risperidona se pesaron y se disolvieron en 750 ml de diclorometano con agitación para preparar una solución transparente. La solución transparente se añadió a un hervidor para la preparación de microesferas que contenía una solución de 75 L de PVA (al 0,5%) enfriada a 6°C mediante una bomba peristáltica. Un agitador y un homogeneizador se iniciaron, y a continuación la solución transparente se emulsionó de forma homogénea a 380 rpm durante 1 min. A continuación, la velocidad de rotación del homogeneizador se redujo, y un disolvente orgánico se evaporó durante 3-5 h. El residuo se filtró con un tamiz, se lavó con agua desionizada, y se liofilizó para obtener microesferas en polvo. No se precipitaron cristales. Las microesferas presentaron una tasa de carga del fármaco del 40,2% y una eficacia de encapsulación del 80,4%.

Realización 3

56 g de PLGA (75/25, 0,90A) con un peso molecular de 125.000, 24 g de PLGA (50/50, 0,25A) con un peso molecular de 25.000 y 120 g de risperidona se pesaron y se disolvieron en 1000 ml de diclorometano con agitación para preparar una solución transparente. La solución transparente se añadió a un hervidor para la preparación de microesferas que contenía una solución de 100 L de PVA (al 0,5%) enfriada a 6°C mediante una bomba peristáltica. Un agitador y un homogeneizador se iniciaron, y a continuación la solución transparente se emulsionó de forma homogénea a 380 rpm durante 1 min. A continuación, la velocidad de rotación del homogeneizador se redujo, y un disolvente orgánico se evaporó durante 3-5 h. El residuo se filtró con un tamiz, se lavó con agua desionizada, y se liofilizó para obtener microesferas en polvo. No se precipitaron cristales. Las microesferas presentaron una tasa de carga del fármaco del 51,5% y una eficacia de encapsulación del 85,8%.

Realización 4

Se pesaron 64,125 g de PLGA (75/25, 0,52A) con un peso molecular de 74.000, 3,375 g de PLGA (50/50, 0,10A) con un peso molecular de 4.200 y 82,5 g de risperidona y se disolvieron en 750 ml de diclorometano con agitación para preparar una solución transparente. La solución transparente se añadió a un hervidor para la preparación de microesferas que contenía 75 L de una solución de PVA (al 0,5%) enfriada a 6°C, mediante una bomba peristáltica. Un agitador y un homogeneizador se iniciaron, y a continuación la solución transparente se emulsionó de forma homogénea a 380 rpm durante 1 min. A continuación, la velocidad de rotación del homogeneizador se redujo, y un disolvente orgánico se evaporó durante 3-5 h. El residuo se filtró con un tamiz, se lavó con agua desionizada, y se liofilizó para obtener microesferas en polvo. No se precipitaron cristales. Las microesferas presentaron una tasa de carga del fármaco del 45,5% y una eficacia de encapsulación del 82,7%.

Realización 5

Se pesaron 63 g de PLGA (75/25, 0,52A) con un peso molecular de 74.000, 27 g de PLGA (50/50, 0,35A) con un peso molecular de 40.000 y 60 g de risperidona y se disolvieron en 750 ml de diclorometano con agitación para preparar una solución transparente. La solución transparente se añadió a un hervidor para la preparación de microesferas que contenía 75 L de una solución de PVA (al 0,5%) enfriada a 6°C, mediante una bomba peristáltica. Un agitador y un homogeneizador se iniciaron, y a continuación la solución transparente se emulsionó de forma homogénea a 380 rpm durante 1 min. A continuación, la velocidad de rotación del homogeneizador se redujo, y un disolvente orgánico se evaporó durante 3-5 h. El residuo se filtró con un tamiz, se lavó con agua desionizada, y se liofilizó para obtener microesferas en polvo. No se precipitaron cristales. Las microesferas presentaron una tasa de carga del fármaco del 33,1% y una eficacia de encapsulación del 82,8%.

Realización 6

42 g de PLGA (65/35, 0,55A) con un peso molecular de 85.000, 10,5 g de PLGA (50/50, 0,25A) con un peso molecular de 25.000 y 97,5 g de risperidona se pesaron y se disolvieron en 750 ml de diclorometano con agitación para preparar una solución transparente. La solución transparente se añadió a un hervidor para la preparación de microesferas que contenía una solución de 75 L de PVA (al 0,5%) enfriada a 6°C, mediante una bomba peristáltica. Un agitador y un homogeneizador se iniciaron, y a continuación la solución transparente se emulsionó de forma homogénea a 380 rpm durante 1 min. A continuación, la velocidad de rotación del homogeneizador se redujo, y un disolvente orgánico se evaporó durante 3-5 h. El residuo se filtró con un tamiz, se lavó con agua desionizada, y se liofilizó para obtener microesferas en polvo. No se precipitaron cristales. Las microesferas presentaron una tasa de carga del fármaco del 55,0% y una eficacia de encapsulación del 84,6%.

Realización 7

57,75 g de PLGA (90/10, 0,45A) con un peso molecular de 67.000, 24,75 g de PLGA (50/50, 0,25A) con un peso molecular de 25.000 y 67,5 g de risperidona se pesaron y se disolvieron en 750 ml de diclorometano con agitación

para preparar una solución transparente. La solución transparente se añadió a un hervidor para la preparación de microesferas que contenía una solución de 75 L de PVA (al 0,5%) enfriada a 6°C mediante una bomba peristáltica. Un agitador y un homogeneizador se iniciaron, y a continuación la solución transparente se emulsionó de forma homogénea a 380 rpm durante 1 min. A continuación, la velocidad de rotación del homogeneizador se redujo, y un disolvente orgánico se evaporó durante 3-5 h. El residuo se filtró con un tamiz, se lavó con agua desionizada, y se liofilizó para obtener microesferas en polvo. No se precipitaron cristales. Las microesferas presentaron una tasa de carga del fármaco del 35,8% y una eficacia de encapsulación del 79,6%.

Realización 8

68,25 g de PLGA (85/15, 0,71A) con un peso molecular de 110.000, 36,75 g de PLGA (50/50, 0,25A) con un peso molecular de 25.000 y 45 g de risperidona se pesaron y se disolvieron en 750 ml de diclorometano con agitación para preparar una solución transparente. La solución transparente se añadió a un hervidor para la preparación de microesferas que contenía una solución de 75 L de PVA (al 0,5%) enfriada a 6°C mediante una bomba peristáltica. Un agitador y un homogeneizador se iniciaron, y a continuación la solución transparente se emulsionó de forma homogénea a 380 rpm durante 1 min. A continuación, la velocidad de rotación del homogeneizador se redujo, y un disolvente orgánico se evaporó durante 3-5 h. El residuo se filtró con un tamiz, se lavó con agua desionizada, y se liofilizó para obtener microesferas en polvo. No se precipitaron cristales. Las microesferas presentaron una tasa de carga del fármaco del 23,9% y una eficacia de encapsulación del 79,7%.

Realización 9

54 g de PLGA (75/25, 0,52A) con un peso molecular de 74.000, 13,5 g de PLGA (75/25, 0,20A) con un peso molecular de 25.000 y 82,5 g de risperidona se pesaron y se disolvieron en 750 ml de diclorometano con agitación para preparar una solución transparente. La solución transparente se añadió a un hervidor para la preparación de microesferas que contenía una solución de 75 L de PVA (al 0,5%) enfriada a 6°C mediante una bomba peristáltica. Un agitador y un homogeneizador se iniciaron, y a continuación la solución transparente se emulsionó de forma homogénea a 380 rpm durante 1 min. A continuación, la velocidad de rotación del homogeneizador se redujo, y un disolvente orgánico se evaporó durante 3-5 h. El residuo se filtró con un tamiz, se lavó con agua desionizada, y se liofilizó para obtener microesferas en polvo. No se precipitaron cristales. Las microesferas presentaron una tasa de carga del fármaco del 45,3% y una eficacia de encapsulación del 82,4%.

Realización 10

60 g de PLGA (85/15, 0,71A) con un peso molecular de 110.000, 60 g de PLGA (50/50, 0,25A) con un peso molecular de 25.000 y 30 g de risperidona se pesaron y se disolvieron en 750 ml de diclorometano con agitación para preparar una solución transparente. La solución transparente se añadió a un hervidor para la preparación de microesferas que contenía una solución de 75 L de PVA (al 0,5%) enfriada a 6°C mediante una bomba peristáltica. Un agitador y un homogeneizador se iniciaron, y a continuación la solución transparente se emulsionó de forma homogénea a 380 rpm durante 1 min. A continuación, la velocidad de rotación del homogeneizador se redujo, y un disolvente orgánico se evaporó durante 3-5 h. El residuo se filtró con un tamiz, se lavó con agua desionizada, y se liofilizó para obtener microesferas en polvo. No se precipitaron cristales. Las microesferas presentaron una tasa de carga del fármaco del 13,9% y una eficacia de encapsulación del 69,5%.

Realización 11

48 g de PLGA (75/25, 0,61A) con un peso molecular de 92.000, 12 g de PLGA (65/35, 0,12A) con un peso molecular de 5.000 y 140 g de risperidona se pesaron y se disolvieron en 1000 ml de diclorometano con agitación para preparar una solución transparente. La solución transparente se añadió a un hervidor para la preparación de microesferas que contenía una solución de 100 L de PVA (al 0,5%) enfriada a 6°C mediante una bomba peristáltica. Un agitador y un homogeneizador se iniciaron, y a continuación la solución transparente se emulsionó de forma homogénea a 380 rpm durante 1 min. A continuación, la velocidad de rotación del homogeneizador se redujo, y un disolvente orgánico se evaporó durante 3-5 h. El residuo se filtró con un tamiz, se lavó con agua desionizada, y se liofilizó para obtener microesferas en polvo. No se precipitaron cristales. Las microesferas presentaron una tasa de carga del fármaco del 60,6% y una eficacia de encapsulación del 84,3%.

Realización 12

54 g de PLGA (75/25, 0,52A) con un peso molecular de 74.000, 13,5 g de PLGA (50/50, 0,25A) con un peso molecular de 25.000 y 85,65 g de 9-hidroxi risperidona se pesaron y se disolvieron en 750 ml de diclorometano con agitación para preparar una solución transparente. La solución transparente se añadió a un hervidor para la preparación de microesferas que contenía una solución de 75 L de PVA (al 0,5%) enfriada a 6°C mediante una bomba peristáltica. Un agitador y un homogeneizador se iniciaron, y a continuación la solución transparente se emulsionó de forma homogénea a 380 rpm durante 1 min. A continuación, la velocidad de rotación del

homogeneizador se redujo, y un disolvente orgánico se evaporó durante 3-5 h. El residuo se filtró con un tamiz, se lavó con agua desionizada, y se liofilizó para obtener microesferas en polvo. No se precipitaron cristales. Las microesferas presentaron una tasa de carga del fármaco del 45,9% y una eficacia de encapsulación del 83,5%.

Realización 13

- 5 64,8 g de PLGA (75/25, 0,52A) con un peso molecular de 74.000, 16,2 g de PLGA (50/50, 0,25A) con un peso molecular de 25.000 y 192,6 g de risperidona ácido pamoico se pesaron y se disolvieron en 750 ml de diclorometano con agitación para preparar una solución transparente. La solución transparente se añadió a un hervidor para la preparación de microesferas que contenía una solución de 75 L de PVA (al 0,5%) enfriada a 6°C mediante una bomba peristáltica. Un agitador y un homogeneizador se iniciaron, y a continuación la solución transparente se emulsionó de forma homogénea a 380 rpm durante 1 min. A continuación, la velocidad de rotación del homogeneizador se redujo, y un disolvente orgánico se evaporó durante 3-5 h. El residuo se filtró con un tamiz, se lavó con agua desionizada, y se liofilizó para obtener microesferas en polvo. No se precipitaron cristales. Las microesferas presentaron una tasa de carga del fármaco del 45,9% y una eficacia de encapsulación del 83,5%.

Realización 14

- 15 Las microesferas obtenidas en la realización 1 se lavaron con agua para inyección y se transfirieron a una placa liofilizada. Se añadieron 4 g de manitol y una cantidad de agua apropiada, y la placa liofilizada se colocó en un liofilizador para su liofilización. El producto liofilizado se sometió a un tamizado y mezclado, sub-ensado estéril, y terminación de cadena para obtener microesferas de liberación controlada de risperidona para inyección.

Ensayo comparativo 1: Producción en escala de las microesferas de risperidona reveladas en CN101653422 (75L)

- 20 1) Materiales del Ensayo

Risperidona, PLGA (75/25, 0,52A) con un peso molecular de 74.000

2) Método y Resultados:

- 25 60 g de PLGA (75/25, 0,52A) con un peso molecular de 74.000, 90 g de risperidona se pesaron y se disolvieron en 750 ml de diclorometano con agitación para preparar una solución transparente. La solución transparente se añadió a un hervidor para la preparación de microesferas que contenía una solución de 75 L de PVA (al 0,5%) enfriada a 6°C mediante una bomba peristáltica. Un agitador y un homogeneizador se iniciaron, y a continuación la solución transparente se emulsionó de forma homogénea a 380 rpm durante 1 min. A continuación, la velocidad de rotación del homogeneizador se redujo, y un disolvente orgánico se evaporó durante 3-5 h. El residuo se filtró con un tamiz, se lavó con agua desionizada, y se liofilizó para obtener microesferas en polvo. Después de que se observaran al microscopio, se descubrieron cristales del fármaco, tal como se muestra en la Fig. 1-1.

En contraste, las microesferas obtenidas en las realizaciones 1-10 de acuerdo con la presente revelación, cuando se observaron al microscopio, mostraron que no se precipitaron cristales del fármaco. La Fig. 1-2 es una imagen de microscopio electrónico de barrido de las microesferas de risperidona de la realización 6.

- 35 Los resultados indican que las microesferas de risperidona de acuerdo con una realización de la presente revelación son más adecuadas para una producción industrializada a gran escala.

Ensayo comparativo 2: Ensayo de estabilidad de una realización de la presente revelación en comparación con la CN101653422

1) Materiales del ensayo

Fármacos de ensayo:

- 40 Presente revelación: las microesferas de risperidona obtenidas en las realizaciones 1, 3, 4, 6, 7, 9 fueron almacenadas durante 0 meses y 6 meses respectivamente.

- 45 CN101653422: las microesferas de risperidona obtenidas en la realización 3 en la CN101653422 se almacenaron durante 0 meses y 6 meses. Se pesaron 4,0 g de PLGA (75/25, 0,52A) con un peso molecular de 74.000 y 6,0 g de risperidona y se disolvieron en 50 ml de diclorometano con agitación para preparar una solución transparente. La solución transparente se añadió a un hervidor para la preparación de microesferas que contenía una solución de 5000 ml de PVA (0,5%) enfriada a 6°C con agitación de alta velocidad mediante una bomba peristáltica, y una dispersión emulsionada a 1000 rpm durante 1 min. A continuación, la velocidad de rotación se ajustó a 300 rpm, la

velocidad de rotación de una paleta de agitación fue de 150 rpm, y cualquier disolvente se eliminó mediante evaporación durante 6 h. El residuo se filtró con un tamiz, se lavó con agua desionizada 5 veces, y se liofilizó para obtener microesferas en polvo. Las microesferas presentaron una tasa de carga de fármacos del 50,7% y una eficacia de encapsulación del 84,5%.

- 5 Animales de ensayo: 56 perros Beagle sanos, 4 perros en cada grupo, 28-hembras -28-machos, con un peso corporal de 9,5-10,5 kg.

Instrumentos de ensayo: un espectrómetro de masas en tándem de triple cuadrupolo API 4000 equipado con una fuente de ionización de pulverización iónica y un software de procesamiento de datos Analyst 1.4, U.S., Applied Biosystem company; cromatógrafo de cromatografía líquida de alta eficacia Agilent 1100.

10 2) Método y resultados

Los animales de ensayo se dividieron aleatoriamente en 2 grupos (grupo de 0 meses y grupo de 6 meses), con 4 perros en cada grupo, se administró una dosis de 1,5 mg/kg (en base a la risperidona) mediante inyección intramuscular en cada Beagle, y después de la administración durante 0 h, 1 h, 3 h, 6 h, 1 d, 2 d, 3 d, 5 d, 7 d, 9 d, 11 d, 14 d, 16 d, 18 d, 21 d, 23 d, 25 d, y 28 d, se tomó una muestra de 3 ml de sangre, a través de una vena de la extremidad anterior de cada Beagle, se colocó en el tubo de centrifuga heparinizado inmediatamente, y se centrifuga durante 10 min (3600 rpm). Se separó plasma, y se almacenó en un refrigerador a -37°C para ser medido. Se midieron las concentraciones en sangre de fármaco de risperidona y un metabolito de la misma, es decir, 9-hidroxi risperidona, en plasma respectivamente, y los resultados se muestran en la Tabla 1 y las Figs. 2-8.

20 Puede verse a partir de los resultados que hubo cambios sustanciales en el comportamiento de liberación del fármaco *in vivo* de las microesferas de risperidona reveladas en la patente CN101653422 después de ser almacenadas durante 6 meses; pero el comportamiento de liberación del fármaco *in vivo* de las microesferas de risperidona de acuerdo a una realización de la presente revelación después de ser almacenadas durante 6 meses no cambia sustancialmente debido a la mejora en la estabilidad.

25 Tabla 1. Concentraciones del fármaco en sangre (ng/mL) en tiempos diferentes después de que las microesferas de acuerdo a una realización de la presente revelación y la patente CN101653422, después de ser almacenadas durante 6 meses, fueran administradas mediante inyección intramuscular en cada Beagle

Tiempo (día)	Realización 1		Realización 3		Realización 4		Realización 6	
	0 meses	6 meses	0 meses	6 meses	0 meses	6 meses	0 meses	6 meses
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,042	2,619	2,593	2,126	2,739	2,635	2,817	4,792	4,469
0,125	1,665	2,326	1,156	1,512	1,049	1,55	1,186	2,202
0,25	1,79	3,449	1,209	2,665	1,174	2,673	3,311	3,325
1	1,268	1,406	0,786	0,607	0,652	0,630	5,662	1,282
2	1,589	1,860	1,096	1,058	0,973	1,084	3,110	4,739
3	1,73	3,928	1,205	3,122	1,114	6,569	4,265	7,221
5	10,561	8,32	10,262	7,536	9,945	7,544	10,082	10,298
7	16,548	19,789	13,099	15,621	15,932	16,336	16,069	15,223
9	12,837	18,237	12,337	17,433	13,229	15,623	13,366	16,275
11	10,125	14,214	9,625	13,414	9,509	13,438	9,646	14,09
14	13,641	17,38	13,114	16,33	13,025	16,604	13,162	17,256
16	12,326	12,427	11,865	11,627	11,71	11,651	11,847	11,301
18	13,582	14,195	13,006	13,656	12,966	13,419	13,103	14,071
21	8,48	6,581	7,980	5,781	7,864	5,805	5,007	6,457
23	6,155	5,027	5,565	5,227	5,539	4,251	1,676	2,903
25	3,004	1,866	2,469	1,066	2,388	1,090	1,230	1,742

Tabla 1 (continuación)

Tiempo (día)	Realización 1		Realización 3		Realización 4		Realización 6	
	0 meses	6 meses	0 meses	6 meses	0 meses	6 meses	0 meses	6 meses
28	0,713	1,386	0,231	0,583	0,097	0,610	0,234	0,213
Tiempo (día)	Realización 7		Realización 9		CN101653422			
	0 meses	6 meses	0 meses	6 meses	0 meses	6 meses		
0	0	0	0	0	0	0		
0,042	2,098	2,661	4,496	4,112	2,919	2,369		
0,125	1,097	1,434	0,89	1,845	2,014	1,628		
0,25	1,15	1,562	3,015	2,968	2,795	1,76		
1	0,727	0,529	5,366	0,925	1,213	1,138		
2	1,037	0,98	2,814	4,382	1,497	0,804		
3	1,146	3,044	3,969	5,621	1,8595	0,62		
5	9,203	7,458	9,786	9,941	7,2195	5,335		
7	8,268	12,361	15,773	14,866	15,9145	5,314		
9	12,278	10,695	13,07	11,902	14,361	8,079		
11	9,566	13,336	9,35	10,356	12,0665	7,719		
14	13,055	11,252	12,866	13,231	16,868	13,095		
16	11,806	11,549	11,551	10,944	11,955	17,679		
18	12,947	13,578	10,32	9,967	12,998	20,781		
21	7,921	5,703	4,711	6,1	6,044	18,068		
23	5,506	5,149	1,38	2,546	3,026	9,215		
25	3,056	2,988	0,934	1,385	1,727	4,123		
28	1,265	1,658	0,063	0,123	1,3495	2,136		

5

Ensayo Comparativo 3. Resultados de liberación de las microesferas de risperidona de la presente revelación con diferentes tasas de carga del fármaco en los organismos de los perros, en comparación con los resultados de liberación de las microesferas de risperidona en la patente CN101653422 con diferentes tasas de carga del fármaco en los organismos de los perros

10 1) Materiales de ensayo

Fármacos de ensayo:

La presente revelación: las microesferas de risperidona con tasas de carga de fármaco del 13,9%, 23,9%, 33,1%, 40,2% obtenidas en las realizaciones 2, 5, 8, 10 respectivamente.

15 CN101653422: microesferas de risperidona con tasas de carga de fármaco del 45,5%, 40,3%, 35,6% obtenidas de acuerdo a las realizaciones 7-9 de la CN101653422, respectivamente.

Animales de ensayo: 24 perros Beagle sanos, 4 perros en cada grupo, 12-hembras -12-machos, con un peso corporal de 9,5-10,5 kg.

Instrumentos de ensayo: los mismos que los de la realización de ensayo 2.

2) Método y resultados

El método de ensayo es el mismo que en la realización de ensayo 2.

Los resultados de ensayo se mostraron en la Tabla 2 y la Fig. 9.

- 5 Los resultados muestran que, para las microesferas de risperidona en la patente CN101653422, el fármaco no puede ser liberado inmediatamente después de introducirse en un organismo cuando la tasa de carga del fármaco se encuentra por debajo del 45%, es decir, existe una fase de latencia. En contraste, para las microesferas de risperidona según una realización de la presente revelación, el fármaco puede ser aún liberado inmediatamente después de introducirse en un organismo, incluso cuando la tasa de carga del fármaco es tan baja como aproximadamente el 10%, es decir, no existe fase de latencia.
- 10

Tabla 2. Concentraciones del fármaco en sangre (ng/mL) en diferentes tiempos después de que las microesferas según una realización de la presente revelación y en la CN101653422, fueran administradas mediante inyección intramuscular en cada Beagle

Tiempo (día)	Tasa de carga Del fármaco	La presente revelación				CN101653422		
		13,9%	23,9%	33,1%	40,2%	35,6%	40,3%	45,5%
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,042	1,011	1,028	1,059	1,428	0,635	0,233	3,023	
0,125	2,365	2,846	2,991	1,367	0,621	0,412	2,566	
0,25	1,652	1,899	1,051	1,423	0,619	0,411	2,651	
1	2,368	2,486	2,628	3,577	0,617	0,405	3,553	
2	2,356	2,786	2,938	2,509	0,539	0,455	4,065	
3	2,669	2,895	3,047	3,416	0,432	0,636	4,322	
5	6,659	7,296	8,104	8,473	0,612	1,323	7,587	
7	11,026	12,018	12,169	12,538	1,321	6,036	14,852	
9	14,011	14,058	15,179	15,548	2,365	7,229	19,286	
11	13,102	13,022	15,469	13,838	5,691	11,292	16,963	
14	13,561	12,804	17,697	15,838	13,665	20,552	16,665	
16	14,667	15,556	17,707	18,076	29,053	30,026	18,337	
18	19,223	18,696	17,808	17,102	30,658	29,199	20,544	
21	14,003	13,085	10,822	10,191	20,511	15,236	12,802	
23	12,325	9,236	8,407	6,776	10,664	11,813	7,801	
25	9,166	8,805	6,957	5,364	6,366	5,221	4,503	
28	6,076	5,016	4,196	4,535	4,112	2,323	2,209	

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica, que comprende:

5 un componente activo seleccionado de entre risperidona o una sal de la misma, 9-hidroxi risperidona o una sal de la misma, y una mezcla polimérica que consiste en un primer ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena y un segundo ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena, en donde la relación en peso del primer ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena y el segundo ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena es de (50-95):(5-50); el primer ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena presenta una viscosidad intrínseca de 0,4-0,9 dl/g, un peso molecular promedio en peso de 50.000-145.000, una relación molar del lactido con respecto al glicólido de 65:35 a 90:10; el segundo ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena presenta una viscosidad intrínseca de 0,1-0,35 dl/g, un peso molecular promedio en peso de 4.000-45.000, una relación molar del lactido con respecto al glicólido de 50:50 a 75:25; un contenido en peso del ingrediente activo en la composición farmacéutica se encuentra dentro de un rango de un 10% a un 60%; un contenido en peso de la mezcla polimérica en la composición farmacéutica se encuentra dentro de un rango del 40% al 90%; y la composición farmacéutica está presente en forma de microsferas.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el primer ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena presenta una viscosidad intrínseca de 0,45-0,8 dl/g y el segundo ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena presenta una viscosidad intrínseca de 0,1-0,3 dl/g.

20 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en donde el primer ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena presenta una viscosidad intrínseca de 0,45-0,55 dl/g y el segundo ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena presenta una viscosidad intrínseca de 0,2-0,3 dl/g.

25 4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación molar del lactido con respecto al glicólido en el primer ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena es de 75:25; y la relación molar del lactido con respecto al glicólido en el segundo ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena es de 50:50.

30 5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena presenta un peso molecular promedio en peso de 55.000-110.000 y el segundo ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena presenta un peso molecular promedio en peso de 4.000-35.000.

6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena presenta un peso molecular promedio en peso de 55.000-85.000 y el segundo ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena presenta un peso molecular promedio en peso de 15.000-35.000.

35 7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación en peso del primer ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena con respecto al segundo ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena es de (70-90):(10-30).

40 8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación en peso del primer ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena con respecto al segundo ácido poli(láctico-co-glicólico) sin agente de terminación de cadena es de 80:20.

9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido en peso del componente activo en la composición farmacéutica se encuentra dentro de un rango del 35% al 55%; el contenido en peso de la mezcla polimérica en la composición farmacéutica se encuentra dentro de un rango del 45% al 65%.

45 10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido en peso del componente activo en la composición farmacéutica se encuentra dentro de un rango del 40% al 50%; el contenido en peso de la mezcla polimérica en la composición farmacéutica se encuentra dentro de un rango del 50% al 60%.

50 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el contenido en peso de risperidona es del 45%, el contenido en peso de la mezcla polimérica es del 55%, la relación en peso del primer PLGA sin agente de terminación de cadena con respecto al segundo PLGA sin agente de terminación de cadena es de 80:20, el peso molecular del primer PLGA sin agente de terminación de cadena es de 55.000 a 85.000 y el peso molecular del

- segundo PLGA sin agente de terminación de cadena es de 15.000 a 35.000, la viscosidad intrínseca del primer PLGA sin agente de terminación de cadena es de 0,45 a 0,55 dL/g y la viscosidad intrínseca del segundo PLGA sin agente de terminación de cadena es de 0,2 a 0,3dL/g, y una relación molar del láctido con respecto al glicólido en el primer PLGA sin agente de terminación de cadena es de 75:25 y una relación molar de láctido con respecto al glicólido en el segundo PLGA sin agente de terminación de cadena es de 50:50.
- 5
12. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sal de risperidona o 9-hidroxi risperidona se selecciona de entre una sal de ácido inorgánico y una sal de ácido orgánico; donde la sal de ácido inorgánico se selecciona de entre clorhidrato, hidrobromato, nitrato, sulfato y fosfato; y donde la sal de ácido orgánico se selecciona de entre acetato, propionato, hidroxiacetato, 2-hidroxi propionato, pamoato, 2-oxo propionato, oxalato, malonato, succinato, 2-butenodioato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato y toluenosulfonato.
- 10
13. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en el tratamiento de una psicosis que comprende esquizofrenia aguda y esquizofrenia crónica, síntomas positivos significativos y síntomas negativos significativos de otros estados psicóticos, y síntomas afectivos relacionados con la esquizofrenia.
- 15
14. Formulación de microesferas de liberación controlada para su inyección, que comprende la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-13.
- 20
15. Formulación de microesferas de liberación controlada para su inyección según la reivindicación 14, en donde las microesferas son suspendidas en un disolvente de dispersión farmacéuticamente aceptable; el disolvente de dispersión se selecciona de entre un agente de suspensión, un regulador de pH, un agente de ajuste isoosmótico, un tensioactivo, agua, y suero salino fisiológico; y en donde el agente de suspensión se selecciona de entre carboximetilcelulosa sódica, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, alginato sódico, y glicerol; y en donde el agente de ajuste isoosmótico se selecciona de entre cloruro sódico, glucosa, manitol, y glucitol; y en donde el tensioactivo es un tensioactivo no iónico y se selecciona de entre series de polisorbato y series de poloxámero.

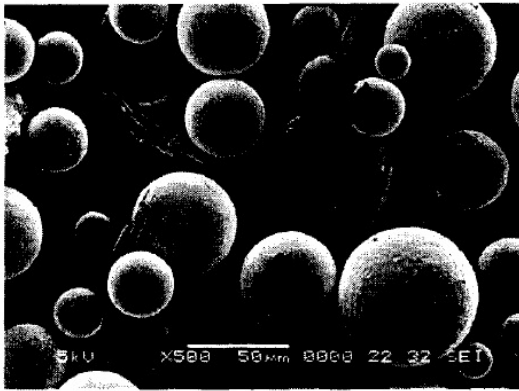


Fig.1-1

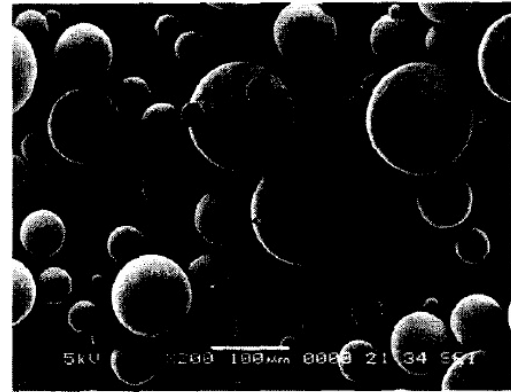


Fig.1-2

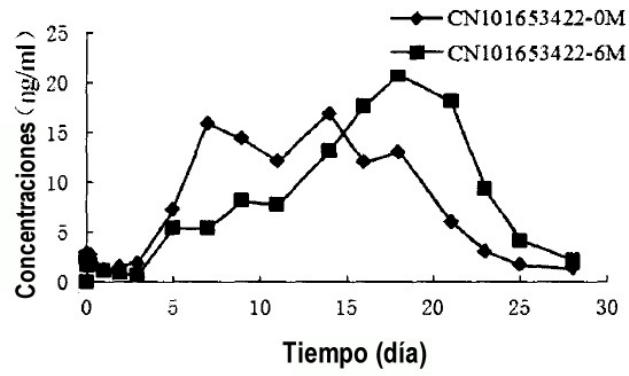


Fig.2

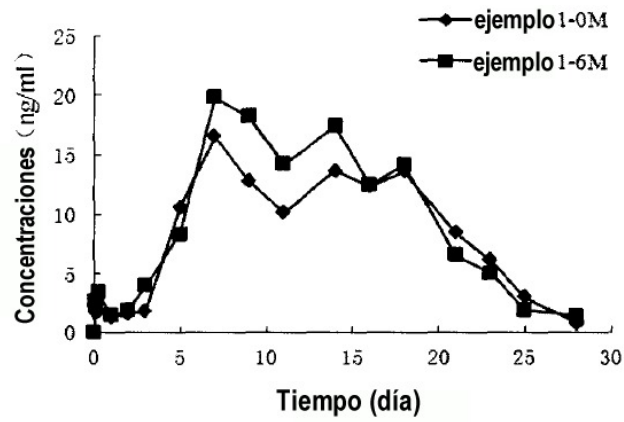


Fig.3

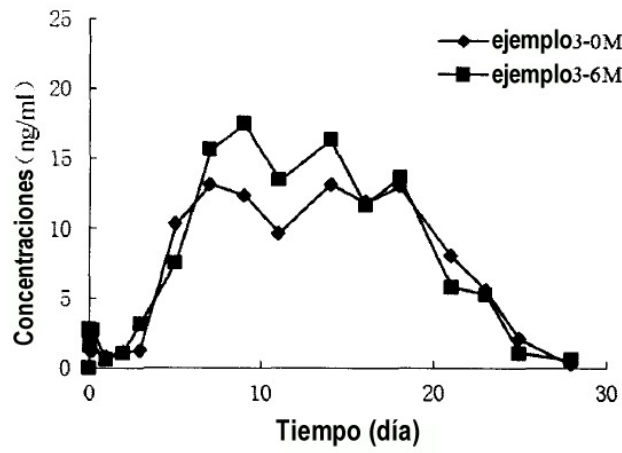


Fig.4

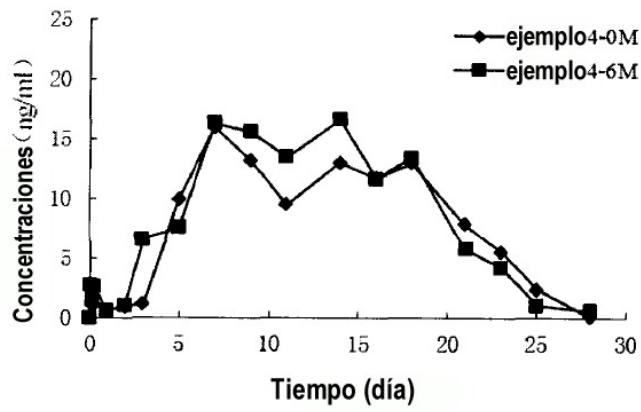


Fig.5

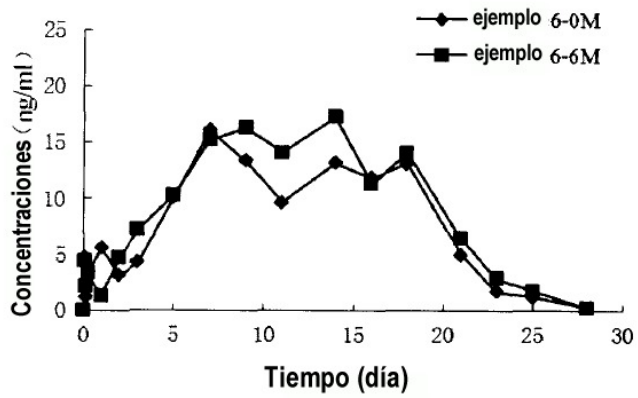


Fig.6

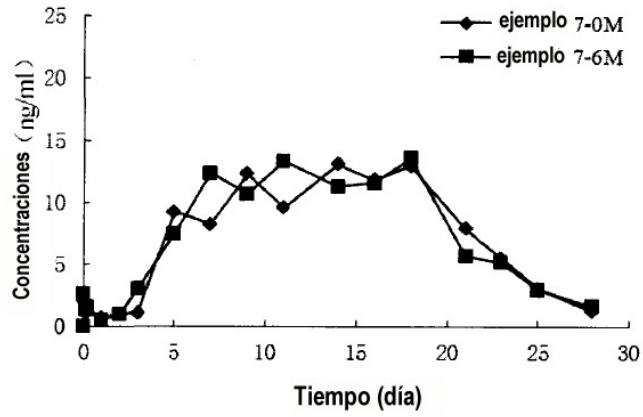


Fig.7

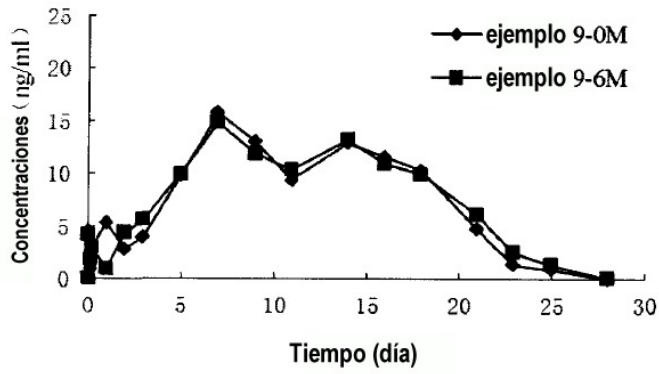


Fig.8

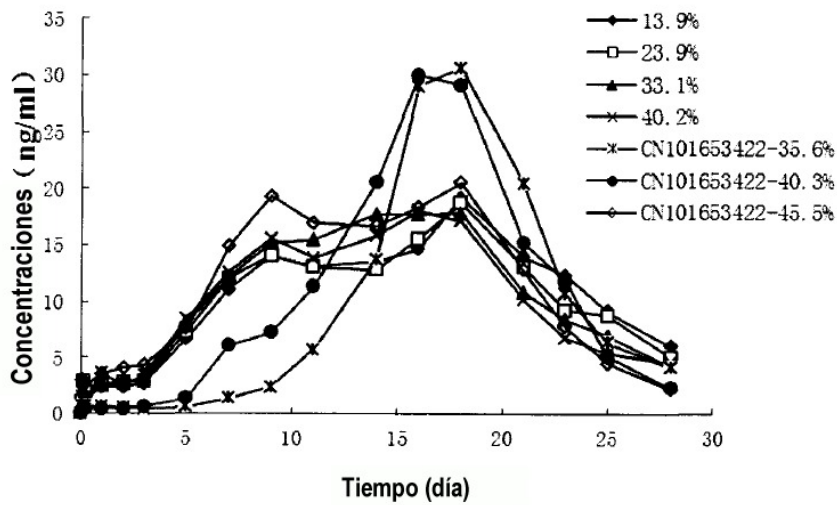


Fig.9