

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 677 474**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/454** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2013 PCT/US2013/031413**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013 WO13138602**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2013 E 13721817 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2825167**

54 Título: **Un metabolito de iloperidona para uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos**

30 Prioridad:

**14.03.2012 US 201261610664 P**

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

**02.08.2018**

73 Titular/es:

**VANDA PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)  
2200 Pennsylvania Avenue NW Suite 300  
Washington, DC 20037, US**

72 Inventor/es:

**PHADKE, DEEPAK;  
WOLFGANG, CURT D.;  
POLYMEROPOULOS, MIHAEL H.;  
FEENEY, JOHN JOSEPH y  
BIRZNIEKS, GUNTHER**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 677 474 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

Un metabolito de iloperidona para uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere al campo del tratamiento de trastornos susceptibles al tratamiento con un antipsicótico atípico tal como iloperidona.

Antecedentes de la invención

10 La iloperidona (1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxifenil]etanona) se describe en la patente US 5.364.866. Los metabolitos activos de iloperidona, por ejemplo S-P88 (también denominado como (S)-P-88-8891), son útiles en la presente invención. Véase, por ejemplo, el documento WO2003020707. En algunos casos, puede ser ventajoso usar iloperidona preferentemente en pacientes con ciertos genotipos, como se describe, por ejemplo, en el documento WO2006039663 y en el documento WO2003054226. La iloperidona Fanapt® está actualmente aprobada en los Estados Unidos de América para el tratamiento agudo de la esquizofrenia. La dosis diana recomendada de comprimidos de Fanapt® es 12 a 24 mg/día, administrada b.i.d., es decir, dos veces al día. El intervalo de dosificación diana se logra mediante ajustes de dosis diarias, alertando a los pacientes frente a los síntomas de la hipotensión ortostática. Fanapt® se debe ajustar lentamente desde una dosis baja de partida para evitar la hipotensión ortostática debido a sus propiedades bloqueantes de receptores alfa-adrenérgicos. La dosis de partida recomendada para comprimidos de Fanapt® es 1 mg, tomado dos veces al día. Los incrementos para alcanzar el intervalo de dosis diana de 6-12 mg dos veces al día se pueden hacer con ajustes de dosis diarias hasta 2 mg dos veces al día, 4 mg dos veces al día, 6 mg dos veces al día, 8 mg dos veces al día, 10 mg dos veces al día, y 12 mg dos veces al día, en los días 2, 3, 4, 5, 6, y 7, respectivamente. La dosis máxima recomendada es 12 mg dos veces al día (24 mg/día).

Sumario de la invención

25 Según la presente invención, se proporciona una cantidad eficaz de R-P88, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster de R-P88, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal éster, para uso en el tratamiento de un paciente que sufre un trastorno psiquiátrico según la reivindicación 1 o 2. También se proporciona una composición farmacéutica según la reivindicación 5.

El tratamiento de trastornos que son susceptibles al tratamiento con un antipsicótico atípico, en particular iloperidona, puede comprender administrar al paciente R-P88 según una dosificación que se obtiene a partir de la farmacocinética de R-P88 en el cuerpo.

30 Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno susceptible al tratamiento con iloperidona puede comprender administrar internamente al paciente una cantidad eficaz de R-P88 una vez por día.

Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno susceptible al tratamiento con iloperidona puede comprender administrar internamente al paciente una cantidad eficaz de R-P88 dos veces por día, en el que la cantidad eficaz es 3 a 9 mg dos veces al día (en total 6 a 18 mg/día).

35 Los aspectos ilustrativos de la presente invención se diseñan para resolver los problemas descritos aquí y otros problemas no discutidos, que pueden ser descubiertos por un experto.

Descripción detallada de la invención

Hay tres rutas metabólicas principales mediante las cuales se elimina la iloperidona en seres humanos. Específicamente, la iloperidona:

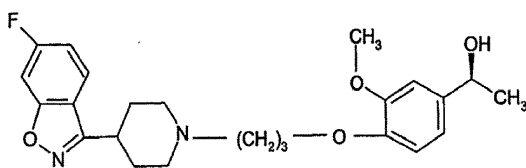
40 (1) se convierte en S-P88, que tanto (a) se convierte nuevamente en iloperidona, creando un equilibrio dinámico (P88 ⇌ iloperidona), como (b) se metaboliza adicionalmente y se elimina vía la ruta de CYP2D6;

(2) se metaboliza vía la ruta de CYP2D6 en P95, que entonces se elimina;

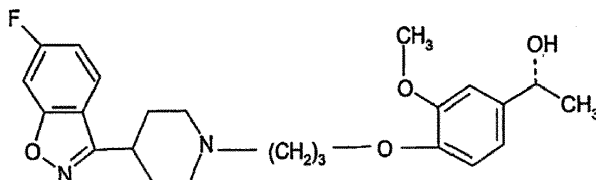
(3) se metaboliza vía la ruta CYP3A4 en P89, que entonces se elimina.

45 Un método para tratar un paciente que sufre un trastorno que es susceptible al tratamiento con un antipsicótico, tal como iloperidona, puede comprender administrar oralmente R-P88.

P88, por su nombre químico, es conocido como 1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxifenil]etanol y, como alternativa, como 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencenometanol. En seres humanos, P-88 se encuentra solamente en la forma enantiomérica S, que tiene la siguiente estructura:



Sin embargo, P-88 también se puede sintetizar en su forma enantiomérica R, que tiene la estructura:



5 P88, y sus formas S y R, se describen en la patente US nº 7.977.356. Aunque R-P88 no se encuentra en seres humanos, tiene un perfil de unión al receptor para receptores relevantes que es similar al de iloperidona y S-P88 en vías importantes, y por lo tanto es útil como un antipsicótico atípico.

10 En plasma humano, *in vitro*, R-P88 se convierte nuevamente en iloperidona de forma más lenta que lo que lo hace S-P88. Esta invención aprovecha este hallazgo inesperado usando R-P88 en lugar de iloperidona, o en lugar de P88 racémico o S-P88, en el tratamiento de afecciones para las cuales está indicado un antipsicótico atípico. Específicamente, mientras que iloperidona se administra dos veces por día a una dosis diaria máxima de 24 mg/día, R-P88 se puede administrar una vez por día o, en menores dosis que iloperidona (o S-P88), dos veces por día.

15 De este modo, se puede administrar oralmente una cantidad eficaz de R-P88, o una sal o solvato del mismo, a un ser humano que sufre un trastorno psiquiátrico, por ejemplo esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar (manía y/o depresión), depresión, depresión mayor, episodios psicóticos, autismo, trastorno de espectro de autismo, síndrome de X frágil, y trastorno generalizado del desarrollo. Una cantidad eficaz es una cantidad que, durante el curso de terapia, tendrá un efecto preventivo o de mejora sobre un trastorno psiquiátrico, tal como esquizofrenia, o un síntoma del mismo, o de un trastorno bipolar. Una cantidad eficaz, cuantitativamente, puede variar dependiendo, por ejemplo, del paciente, de la gravedad del trastorno o síntoma que se esté tratando, y de la vía de administración.

20 Se entenderá que el protocolo de dosificación que incluye la cantidad de R-P88, o sal o solvato del mismo, administrada actualmente se determinará mediante un profesional de la salud cualificado, a la luz de las circunstancias relevantes, que incluyen, por ejemplo, la afección a tratar, la vía escogida de administración, la edad, peso y respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente. Por supuesto, los pacientes deberían ser monitorizados en busca de posibles sucesos adversos, incluyendo, por ejemplo, aquellos sucesos adversos asociados con la administración de iloperidona, por ejemplo prolongación de QT e hipotensión ortostática.

25 Protocolos de dosificación *q.d.*

30 El paciente puede tratar una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de R-P88 una vez por día (*q.d.*), por ejemplo en una cantidad de 1 a 24 mg/día, 6 a 24 mg/día, 12 a 24 mg/día, 6 a 18 mg/día, o 6 a 12 mg/día, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, o 24 mg/día. Al inicio del tratamiento, la cantidad de R-P88 administrada cada día se puede ajustar al alza hasta que se alcanza una dosis final, es decir, una dosis máxima, similar a la manera en la que la iloperidona se ajusta al iniciar el tratamiento. Por ejemplo, a un paciente se le puede administrar R-P88 una vez por día, ajustado según los siguientes incrementos:

1 mg una vez al día, 2 mg una vez al día, 4 mg una vez al día, 6 mg una vez al día, 8 mg una vez al día, 10 mg una vez al día, 12 mg una vez al día, hasta alcanzar una dosis máxima, es decir, final, de 12 mg/día, o

35 2 mg una vez al día, 4 mg una vez al día, 8 mg una vez al día, 12 mg una vez al día, 16 mg una vez al día, 20 mg una vez al día, 24 mg una vez al día, hasta alcanzar una dosis máxima de 24 mg/día, o

2 mg una vez al día, 4 mg una vez al día, 8 mg una vez al día, 12 mg una vez al día, hasta alcanzar una dosis máxima de 12 mg/día.

40 En otros protocolos de dosificación *q.d.* ilustrativos, el ajuste ascendente hasta una dosis final se puede hacer más rápidamente, por ejemplo más rápidamente que para la iloperidona, o el ajuste ascendente se puede omitir totalmente, administrándose una dosis final a un paciente en la primera administración. Por ejemplo, en una realización ilustrativa de la invención, un ajuste ascendente abreviado puede incluir:

1 mg una vez al día, 4 mg una vez al día, 8 mg una vez al día, y 12 mg una vez al día, en los días 1, 2, 3, y 4 hasta alcanzar una dosis máxima de 12 mg/día, o

2 mg una vez al día, 6 mg una vez al día, y 12 mg una vez al día, en los días 1, 2, y 3 hasta alcanzar una dosis máxima de 12 mg/día, o

4 mg una vez al día, 8 mg una vez al día, 16 mg una vez al día, y 24 mg una vez al día, en los días 1, 2, 3, y 4 hasta alcanzar una dosis máxima de 24 mg/día, o

5 8 mg una vez al día y 24 mg una vez al día, en los días 1 y 2 hasta alcanzar una dosis máxima de 24 mg/día.

De este modo, los calendarios de ajuste ilustrativos para la administración *q.d.* incluyen, por ejemplo:

1 mg *q.d.* en el día 1, 2 mg *q.d.* en el día 2, 4 mg *q.d.* en el día 3, 6 mg *q.d.* en el día 4, 8 mg *q.d.* en el día 5, 10 mg *q.d.* en el día 6, y 12 mg *q.d.* en el día 7, y sucesivamente, o

10 2 mg *q.d.* en el día 1, 4 mg *q.d.* en el día 2, 8 mg *q.d.* en el día 3, 12 mg *q.d.* en el día 4, 16 mg *q.d.* en el día 5, 20 mg *q.d.* en el día 6, y 24 mg *q.d.* en el día 7, y sucesivamente, o

2 mg *q.d.* en los días 1 y 2, 4 mg *q.d.* en los días 3 y 4, 8 mg *q.d.* en los días 5 y 6, y 12 mg *q.d.* en el día 7, y sucesivamente,

1 mg *q.d.* en el día 1, 4 mg *q.d.* en el día 2, 8 mg *q.d.* en el día 3, y 12 mg *q.d.* en el día 4, y sucesivamente, o

2 mg *q.d.* en los días 1 y 2, 6 mg *q.d.* en los días 3 y 4, y 12 mg *q.d.* en el día 5, y sucesivamente, o

15 4 mg *q.d.* en el día 1, 8 mg *q.d.* en el día 2, 16 mg *q.d.* en el día 3, y 24 mg *q.d.* en el día 4, y sucesivamente, u

8 mg *q.d.* en los días 1 y 2 y 24 mg *q.d.* en el día 3, y sucesivamente.

Protocolos de dosificación *b.i.d.*

20 El paciente puede tragar una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de R-P88 dos veces por día (*b.i.d.*) en una cantidad de 1 a 24 mg/día, por ejemplo 2 a 18 mg/día, por ejemplo 6 a 18 mg/día, por ejemplo 6 mg/día, 12 mg/día, 16 mg/día, o 18 mg/día. Al comienzo del tratamiento, la cantidad de R-P88 administrada cada día se puede ajustar ascendentemente hasta que se alcanza una dosis final. Por ejemplo, R-P88 se puede administrar a un paciente una vez por día, ajustada según los siguientes incrementos:

25 1 mg dos veces al día, 2 mg dos veces al día, y 3 mg dos veces al día, hasta alcanzar una dosis máxima de 6 mg/día, o

1 mg dos veces al día, 2 mg dos veces al día, 3 mg dos veces al día, 4 mg dos veces al día, 5 mg dos veces al día y 6 mg dos veces al día, hasta alcanzar una dosis máxima de 12 mg/día, o

1 mg dos veces al día, 2 mg dos veces al día, 4 mg dos veces al día, 6 mg dos veces al día, 8 mg dos veces al día, hasta alcanzar una dosis máxima de 16 mg/día, o

30 1 mg dos veces al día, 2 mg dos veces al día, 4 mg dos veces al día, 6 mg dos veces al día, 8 mg dos veces al día, 10 mg dos veces al día, y 12 mg dos veces al día, hasta alcanzar una dosis máxima de 24 mg/día.

35 En otros protocolos de dosificación *b.i.d.* ilustrativos, el ajuste ascendente hasta una dosis final se puede realizar más rápidamente, por ejemplo más rápidamente que para iloperidona, o el ajuste ascendente se puede omitir totalmente, con una dosis final administrada a un paciente en la primera administración. Por ejemplo, en una realización ilustrativa de la invención, un ajuste ascendente abreviado puede incluir:

1 mg dos veces al día, 4 mg dos veces al día, y 6 mg dos veces al día, en los días 1, 2, 3, y 4, hasta alcanzar una dosis máxima de 12 mg/día, o

2 mg dos veces al día y 6 mg dos veces al día, en los días 1 y 2, hasta alcanzar una dosis máxima de 12 mg/día, o

40 1 mg dos veces al día, 4 mg dos veces al día, y 12 mg dos veces al día, en los días 1, 2, y 3, hasta alcanzar una dosis máxima de 24 mg/día, o

2 mg dos veces al día, 6 mg dos veces al día, y 12 mg dos veces al día, en los días 1, 2, y 3, hasta alcanzar una dosis máxima de 24 mg/día.

De este modo, los calendarios de ajuste ilustrativos para la administración *b.i.d.* incluyen, por ejemplo:

45 1 mg *b.i.d.* en el día 1, 2 mg *b.i.d.* en el día 2, 3 mg *b.i.d.* en el día 3, y sucesivamente, o

1 mg *b.i.d.* en el día 1, 2 mg *b.i.d.* en el día 2, 3 mg *b.i.d.* en el día 3, 4 mg *b.i.d.* en el día 4, 5 mg *b.i.d.* en el

día 5, 6 mg b.i.d. en el día 6, y sucesivamente, o

1 mg b.i.d. en el día 1, 2 mg b.i.d. en el día 2, 4 mg b.i.d. en el día 3, 6 mg b.i.d. en el día 4, 8 mg b.i.d. en el día 5, y sucesivamente, o

5 1 mg b.i.d. en el día 1, 2 mg b.i.d. en el día 2, 4 mg b.i.d. en el día 3, 6 mg b.i.d. en el día 4, 8 mg b.i.d. en el día 5, 10 mg b.i.d. en el día 6, 12 mg b.i.d. en el día 7, y sucesivamente.

#### Composiciones farmacéuticas y administración

10 Para uso terapéutico o profiláctico, R-P88, o una sal o solvato del mismo, normalmente se administrará como una composición farmacéutica que comprende R-P88 como el (o un) ingrediente farmacéutico activo esencial, con un vehículo farmacéuticamente aceptable sólido o líquido y, opcionalmente, con excipientes farmacéuticamente aceptables, empleando técnicas estándar y convencionales.

15 Las composiciones farmacéuticas útiles en la práctica de esta invención incluyen formas de dosificación adecuadas para la administración oral. De este modo, si se usa un vehículo sólido, la preparación se puede convertir en un comprimido, se puede colocar en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o de pelete, o en forma de un trocisco o pastilla. El vehículo sólido puede contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes formadores de comprimidos, disgregantes, agentes humectantes, y similares. Si se desea, el comprimido se puede revestir con película mediante técnicas convencionales. Si se emplea un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, vehículo estéril para inyección, una suspensión líquida acuosa o no acuosa, o puede ser un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Las preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes humectantes, vehículo no acuoso (incluyendo aceites comestibles), conservantes, así como agentes saborizantes y/o colorantes.

20 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante técnicas convencionales apropiadas a la preparación deseada que contiene cantidades apropiadas de R-P88. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 17ª edición, 1985.

25 Algunos ejemplos de vehículos y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo y de propilo, talco, estearato de magnesio, y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes saborizantes. Las composiciones de la invención se pueden formular para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retrasada del ingrediente activo tras la administración al paciente.

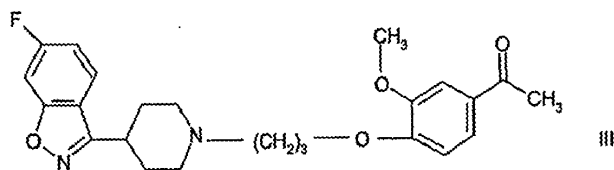
35 Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto profiláctico o terapéutico deseado durante el transcurso de un período de tratamiento, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Tal forma de dosificación unitaria se puede formular con una cantidad de R-P88 requerida para administrar R-P88 según cualquiera de los protocolos de dosificación descritos en esta memoria descriptiva o en las reivindicaciones. Por ejemplo, si un paciente está siendo tratado con R-P88, 6 mg/día b.i.d., cada forma de dosificación unitaria puede comprender 3 mg de R-P88, y el paciente tomaría una forma de dosis unitaria en la mañana y una en la tarde o en la noche. O, si un paciente está siendo tratado con R-P88, 12 mg/día b.i.d., cada forma de dosificación unitaria puede comprender 6 mg de R-P88, y el paciente tomaría dos formas de dosificación unitaria en la mañana y dos en la tarde o en la noche.

45 Los métodos para la administración de iloperidona, dirigidos a, entre otros, eliminar o minimizar la prolongación de un intervalo QT electrocardiográfico corregido (QTc) asociada con mayores concentraciones de iloperidona o derivados de iloperidona, se describen en los documentos WO 2006/039663, WO 2008/121899, WO 2009/036056, WO 2009/036100, WO 2010/117931, WO 2010/117937, WO 2010/117941, WO 2010/117943, y WO2010/132866, todos los cuales se incorporan aquí como referencia. Tales métodos también se pueden aplicar a R-P88.

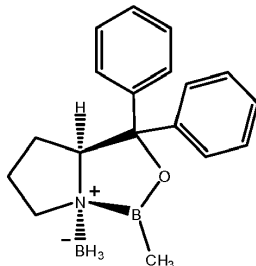
50 De este modo, la invención incluye R-P88, así como una composición farmacéutica que comprende R-P88, para el tratamiento de trastornos que son susceptibles al tratamiento con un antipsicótico atípico según los regímenes de dosificación descritos general y específicamente antes.

#### Síntesis

R-P88 se puede sintetizar mediante métodos conocidos, tales como los descritos en la patente US nº 7.977.356. Como se describe allí, R-P88 se puede sintetizar mediante la reducción estereoespecífica de iloperidona, que tiene la fórmula III:



con un complejo de borano ópticamente activo de fórmula IV:

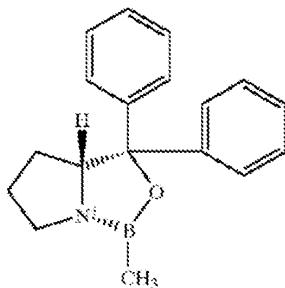


5 Las reacciones se pueden efectuar según métodos convencionales. El tratamiento de las mezclas de reacción, y la purificación de los compuestos así obtenidos, se puede llevar a cabo según procedimientos conocidos.

Las sales de adición de ácidos se pueden producir a partir de las bases libres de manera conocida, y viceversa. Las sales de adición de ácidos adecuadas para uso según la presente invención incluyen, por ejemplo, el hidrocloruro.

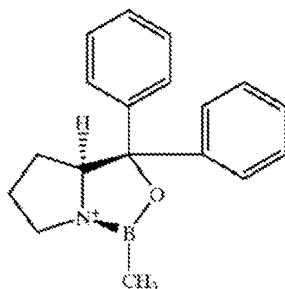
Los complejos de borano usados como materiales de partida se pueden producir a partir de los compuestos correspondientes de fórmulas Va y Vb, según procedimientos conocidos.

Va



10

Vb



Los materiales de partida de las fórmulas Va y Vb son conocidos.

**Ejemplo**

15 El objeto de este estudio fue evaluar la conversión potencial de (R)-P88 y (S)-P88 en iloperidona en la fracción S9 de hígado humano en presencia de NAD y NADP. Se adjunta una copia del informe final de este estudio, titulada "Metabolismo in vitro de (R)-P88 y (S)-P88 en la fracción S9 de hígado humano" ("Informe Final").

20 Se incubaron tres concentraciones de (R)-P88 y (S)-P88 (1, 10 y 100 μM) con fracciones S9 de hígado humano en presencia de NAD y NADP. En condiciones de velocidad inicial, se incubaron 13 concentraciones de (R)-P88 y (S)-P88 (1 a 100 μM) con fracciones S9 de hígado humano para determinar las constantes cinéticas enzimáticas de Michaelis-Menten, Km y Vmax, para la formación de iloperidona.

Los datos resultantes mostraron que S-P88 se convirtió de forma significativa más rápidamente en iloperidona que lo que lo hizo R-P88. En algunas concentraciones de sustrato, la velocidad de conversión de R-P88 en iloperidona fue

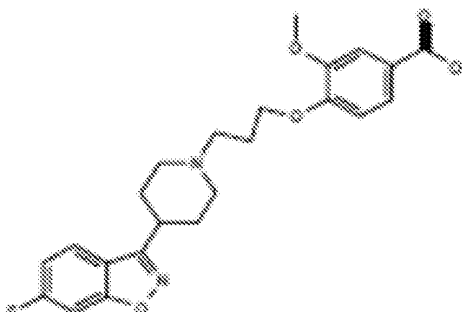
más del doble que la de S-P88 en iloperidona. En la siguiente tabla se muestran los datos, que fueron estadísticamente significativos.

| Conc. de sustrato $\mu(\mu\text{M})$ | Velocidad media de formación de iloperidona (pmol/min/mg de proteína) |       | Diferencia entre medias | Valor de p | Intervalo de confianza de 95% para la diferencia entre medias |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------|------------|---------------------------------------------------------------|
|                                      | R-P88                                                                 | S-P88 |                         |            |                                                               |
| 1                                    | 15,5                                                                  | 36,3  | 20,8                    | <0,001     | 19.8 a 21.8                                                   |
| 2                                    | 29,8                                                                  | 62,1  | 32,4                    | <0,001     | 23.5 a 41.2                                                   |
| 4                                    | 66,3                                                                  | 101   | 34,9                    | 0,002      | 22.3 a 47.6                                                   |
| 6                                    | 87,4                                                                  | 167   | 79,9                    | <0,001     | 61.7 a 98.1                                                   |
| 8                                    | 126                                                                   | 183   | 57,4                    | 0,002      | 35.1 a 79.8                                                   |
| 10                                   | 158                                                                   | 271   | 112                     | <0,001     | 104 a 121                                                     |
| 12,5                                 | 186                                                                   | 298   | 112                     | <0,001     | 96.1 a 128                                                    |
| 15                                   | 211                                                                   | 340   | 130                     | <0,001     | 117 a 143                                                     |
| 20                                   | 262                                                                   | 439   | 176                     | <0,001     | 142 a 211                                                     |
| 25                                   | 307                                                                   | 553   | 247                     | <0,001     | 207 a 287                                                     |
| 50                                   | 423                                                                   | 922   | 499                     | <0,001     | 392 a 606                                                     |
| 75                                   | 491                                                                   | 1270  | 776                     | <0,001     | 715 a 837                                                     |
| 100                                  | 521                                                                   | 1660  | 1139                    | <0,001     | 954 a 1324                                                    |

- 5 Además, los resultados de los experimentos incluyen que la conversión de (R)-P88 en iloperidona mostró una gráfica directa con forma ligeramente de S y una gráfica de Eadie-Hofstee con forma de "gancho", que sugiere interacciones alostéricas.

Por el contrario, la conversión de (S)-P88 en iloperidona se ajustó mejor a un modelo de enzima de saturación bifásica, sugiriendo que dos enzimas contribuyen al metabolismo de (S)-P88, una enzima de alta afinidad con cinética de saturación normal, y una enzima de baja afinidad con cinética enzimática lineal (no saturante).

- 10 Además, se espera que la conversión más lenta de R-P88 en iloperidona dé como resultado una menor formación de P95, que tiene la siguiente estructura y nombre químico:



ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico, y que se ha visto implicado en episodios de hipotensión ortostática tras la administración inicial de iloperidona.

- 15 R-P88 puede formar sales farmacéuticamente aceptables. También puede formar ésteres de ácidos grasos, por ejemplo vía el grupo hidroxilo en el resto etanólico, y sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se describe en el documento US20070197595. Esta invención comprende el uso de tales sales, ésteres, o sales de ésteres, en lugar de, o además de, R-P88.

- 20 La descripción anterior de diversos aspectos de la invención se ha presentado con fines ilustrativos y descriptivos. No pretende ser exhaustiva o limitar la invención a la forma precisa descrita, y obviamente, son posibles muchas modificaciones y variaciones. Tales modificaciones y variaciones, que pueden ser manifiestas para una persona experta en la técnica, están destinadas a estar incluidas dentro del alcance de la invención como se define mediante las reivindicaciones que se acompañan.

## REIVINDICACIONES

1. Una cantidad eficaz de (R)-1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxifenil]etanol (R-P88), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster de R-P88, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal éster, para uso en el tratamiento de un paciente que sufre un trastorno psiquiátrico, en el que el R-P88, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el éster de R-P88, o la sal farmacéuticamente aceptable de tal éster, se administra oralmente a un paciente una vez por día a una dosis de 12-24 mg por día, en el que el R-P88, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el éster de R-P88, o la sal farmacéuticamente aceptable de tal éster, se administra una vez por día ajustado hasta la dosis final según los siguientes incrementos:

10 1 mg una vez por día, 2 mg una vez por día, 4 mg una vez por día, 6 mg una vez por día, 8 mg una vez por día, 10 mg una vez por día, 12 mg una vez por día, hasta alcanzar una dosis máxima de 12 mg/día, o

2 mg una vez por día, 4 mg una vez por día, 8 mg una vez por día, 12 mg una vez por día, 16 mg una vez por día, 20 mg una vez por día, 24 mg una vez por día, hasta alcanzar una dosis máxima de 24 mg/día o

2 mg una vez por día, 4 mg una vez por día, 8 mg una vez por día, 12 mg una vez por día, hasta alcanzar una dosis máxima de 12 mg/día o

15 1 mg una vez por día, 4 mg una vez por día, 8 mg una vez por día, y 12 mg una vez por día, hasta alcanzar una dosis máxima de 12 mg/día, o

2 mg una vez por día, 6 mg una vez por día, y 12 mg una vez por día, hasta alcanzar una dosis máxima de 12 mg/día, o

20 4 mg una vez por día, 8 mg una vez por día, 16 mg una vez por día, y 24 mg una vez por día, hasta alcanzar una dosis máxima de 24 mg/día, u

8 mg una vez por día y 24 mg una vez por día, hasta alcanzar una dosis máxima de 24 mg/día, y

en el que el trastorno psiquiátrico es uno o más de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar (manía y/o depresión), depresión, depresión mayor, episodios psicóticos, autismo, trastorno de espectro de autismo, síndrome de X frágil, y trastorno generalizado del desarrollo.

25 2. Una cantidad eficaz de R-P88, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster de R-P88, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal éster, para uso en el tratamiento de un paciente que sufre un trastorno psiquiátrico, en el que el R-P88, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el éster de R-P88, o la sal farmacéuticamente aceptable de tal éster, se administra oralmente a un paciente dos veces por día, en el que la cantidad eficaz se selecciona de:

30 2 a 18 mg/día administrados dos veces por día (es decir, 1 a 9 mg b.i.d.).

2 a 12 mg/día administrados dos veces por día (es decir, 1 a 6 mg b.i.d.).

2 a 10 mg/día administrados dos veces por día (es decir, 1 a 5 mg b.i.d.); y

35 en el que el trastorno psiquiátrico es uno o más de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar (manía y/o depresión), depresión, depresión mayor, episodios psicóticos, autismo, trastorno de espectro de autismo, síndrome de X frágil, y trastorno generalizado del desarrollo.

40 3. Una cantidad eficaz de R-P88, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster de R-P88, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal éster, para uso en el tratamiento de un paciente que sufre un trastorno psiquiátrico según la reivindicación 2, en el que el R-P88, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el éster de R-P88, o la sal farmacéuticamente aceptable de tal éster, se administra dos veces por día ajustada según los siguientes incrementos:

1 mg dos veces al día, 2 mg dos veces al día, y 3 mg dos veces al día, hasta alcanzar una dosis máxima de 6 mg/día, o

1 mg dos veces al día, 2 mg dos veces al día, 3 mg dos veces al día, 4 mg dos veces al día, 5 mg dos veces al día y 6 mg dos veces al día, hasta alcanzar una dosis máxima de 12 mg/día, o

45 1 mg dos veces al día, 2 mg dos veces al día, 4 mg dos veces al día, 6 mg dos veces al día, 8 mg dos veces al día, hasta alcanzar una dosis máxima de 16 mg/día, o

1 mg dos veces al día, 4 mg dos veces al día, y 6 mg dos veces al día, hasta alcanzar una dosis máxima de 12 mg/día, o

2 mg dos veces al día y 6 mg dos veces al día, hasta alcanzar una dosis máxima de 12 mg/día.



4. Una cantidad eficaz de R-P88, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster de R-P88, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal éster, para uso en el tratamiento de un paciente que sufre un trastorno psiquiátrico según la reivindicación 2 o 3, en el que el R-P88, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el éster de R-P88, o la sal farmacéuticamente aceptable de tal éster, se administra dos veces por día ajustada según el siguiente calendario:
- 5
- 1 mg b.i.d. en el día 1, 2 mg b.i.d. en el día 2, 3 mg b.i.d. en el día 3, y sucesivamente o
- 1 mg b.i.d. en el día 1, 2 mg b.i.d. en el día 2, 3 mg b.i.d. en el día 3, 4 mg b.i.d. en el día 4, 5 mg b.i.d. en el día 5, 6 mg b.i.d. en el día 6, y sucesivamente o
- 10
- 1 mg b.i.d. en el día 1, 2 mg b.i.d. en el día 2, 4 mg b.i.d. en el día 3, 6 mg b.i.d. en el día 4, 8 mg b.i.d. en el día 5, y sucesivamente o
- 1 mg b.i.d. en el día 1, 2 mg b.i.d. en el día 2, 4 mg b.i.d. en el día 3, 6 mg b.i.d. en el día 4, 8 mg b.i.d. en el día 5, 10 mg b.i.d. en el día 6, 12 mg b.i.d. en el día 7, y sucesivamente.
5. Una composición farmacéutica que comprende R-P88, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster de R-P88, o una sal farmacéuticamente aceptable de un éster de R-P88, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la composición farmacéutica se formula en formas de dosificación unitaria que contienen cada una una cantidad de R-P88 requerida para administrar R-P88 según cualquiera de los protocolos de dosificación según la reivindicación 1, 2, 3 o 4.
- 15
6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 5, para uso en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico seleccionado de un grupo que consiste en: esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar (manía y/o depresión), depresión, depresión mayor, episodios psicóticos, autismo, trastorno de espectro de autismo, síndrome de X frágil, y trastorno generalizado del desarrollo.
- 20
7. Una cantidad eficaz de R-P88, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster de R-P88, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal éster, para uso en el tratamiento de un paciente que sufre un trastorno psiquiátrico según la reivindicación 1, 2, 3 o 4, en el que el trastorno psiquiátrico es esquizofrenia.