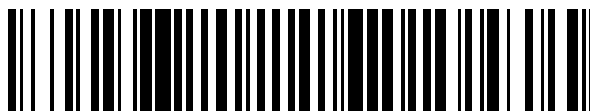


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 299**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2016** **PCT/US2016/024841**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2016** **WO16164218**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2016** **E 16777058 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020** **EP 3280416**

54 Título: **Régimen de dosificación para dosis olvidadas para ésteres de paliperidona inyectables de acción prolongada**

30 Prioridad:

07.04.2015 US 201562144054 P

15.05.2015 US 201562162596 P

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

18.01.2021

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1125 Trenton-Harbourton Road
Titusville, NJ 08560, US

72 Inventor/es:

GOPAL, SRIHARI;
RAVENSTIJN, PAULIEN GERARDA MARIA;
RUSSU, ALBERTO y
SAMTANI, MAHESH NARAIN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 802 299 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

Régimen de dosificación para dosis olvidadas para ésteres de paliperidona inyectables de acción prolongada

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se define en las reivindicaciones adjuntas y se refiere a un método para tratar pacientes que han olvidado un tratamiento de formulación de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los medicamentos antipsicóticos son el pilar fundamental en el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo y los trastornos esquizofreniformes. Los antipsicóticos se introdujeron por primera vez a mediados de la década de 1950. Estos fármacos típicos o de primera generación suelen ser efectivos para controlar los síntomas positivos de la esquizofrenia, pero son menos efectivos para moderar los síntomas negativos o el deterioro cognitivo asociado con la enfermedad. Los antipsicóticos atípicos o fármacos de segunda generación, tipificados por la risperidona y la olanzapina, se desarrollaron en la década de 1990 y generalmente se caracterizan por su efectividad contra los síntomas tanto positivos como negativos asociados con la esquizofrenia.

El palmitato de paliperidona es el éster de palmitato de la paliperidona (9-hidroxi-risperidona), un antagonista monoaminérgico que muestra el antagonismo característico de dopamina D₂ y serotonina (5-hidroxitriptamina tipo 2A) de los fármacos antipsicóticos atípicos de segunda generación. La paliperidona (9-OH risperidona) es el principal metabolito activo de la risperidona. La paliperidona de administración oral de liberación controlada osmótica (OROS) de liberación prolongada (ER), como formulación de comprimido, se comercializa en los Estados Unidos (U.S.) para el tratamiento de la esquizofrenia y el mantenimiento del efecto.

El palmitato de paliperidona trimestral está siendo desarrollado como una nanosuspensión acuosa inyectable intramuscular (i.m.) de acción prolongada, para el tratamiento de la esquizofrenia y otras enfermedades relacionadas que normalmente se tratan con medicamentos antipsicóticos. Debido a la extrema baja solubilidad en agua, los ésteres de paliperidona, como el palmitato de paliperidona, se disuelven lentamente después de una inyección i.m. antes de hidrolizarse a paliperidona y ponerse a disposición en la circulación sistémica.

Muchos pacientes con enfermedades mentales logran la estabilidad de los síntomas con los medicamentos antipsicóticos orales disponibles; sin embargo, se estima que hasta el 75% tiene dificultades para cumplir con un régimen de tratamiento oral diario, es decir, problemas de adherencia. Los problemas de adherencia a menudo dan como resultado un empeoramiento de los síntomas, una respuesta al tratamiento subóptima, recaídas frecuentes y rehospitalizaciones, y una incapacidad para beneficiarse de las terapias de rehabilitación y psicosociales. Se ha desarrollado la inyección de palmitato de paliperidona mensual para proporcionar concentraciones en plasma sostenidas de paliperidona, lo que puede mejorar en gran medida el cumplimiento de la dosificación. El palmitato de paliperidona formulado como una nanosuspensión acuosa se describe en las Patentes de Estados Unidos N° 6.077.843 y 6.555.544. Adicionalmente, en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos N° 20090163519 se divulga un régimen de dosificación de palmitato de paliperidona para tratar pacientes.

El palmitato de paliperidona es un fármaco antipsicótico atípico administrado por inyección. La formulación original de palmitato de paliperidona era un antipsicótico mensual y fue aprobada para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos en numerosos países. El perfil agudo y sostenido de eficacia y tolerabilidad del palmitato de paliperidona mensual se ha demostrado en estudios clínicos con un total de más de 3800 pacientes. El tratamiento continuo con palmitato de paliperidona mensual en pacientes que inicialmente respondieron a él para empeoramiento agudo de los síntomas dio como resultado una reducción de casi 4 veces en el riesgo de recaída en comparación con los pacientes a los que se les asignó al azar placebo. Una formulación trimestral recientemente desarrollado ofrece un intervalo de dosificación sustancialmente más largo: las inyecciones se administran una vez cada 3 meses. Este intervalo de dosificación extendido ofrece el potencial de menos oportunidades de no adherencia que las formulaciones inyectables de acción prolongada actualmente disponibles, reduciendo por tanto el riesgo de recaída como resultado de la concentración en plasma subterapéutica y sus consecuencias negativas asociadas en pacientes con esquizofrenia.

Incluso con un medicamento administrado una vez cada 3 meses o cada 12 semanas (± 3 semanas) o 13 semanas ± 2 , los pacientes en cualquier momento olvidan su dosis de medicación. En consecuencia, hay una necesidad de reiniciar un régimen de dosificación para los pacientes que olvidan su régimen de dosificación programado regularmente. Por tanto, el objetivo de la presente solicitud es proporcionar un régimen de dosificación de palmitato de paliperidona para pacientes con necesidad de tratamiento que han olvidado su dosis trimestral (± 2 semanas) de suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral de palmitato de paliperidona.

La US 2011/105536 A1 divulga " un método para tratar a pacientes con necesidad de tratamiento

psiquiátrico, en donde dicho pacientes ha olvidado una dosis estabilizada de un régimen de mantenimiento mensual de palmitato de paliperidona". Osborne et al. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2012, 10:35, analiza "la ventaja de la calidad de vida relacionada con la salud de tratamiento antipsicótico de acción prolongada para la esquizofrenia: un estudio de compromiso con el tiempo" y concluye que "la utilidad más alta se asignó a inyecciones trimestrales". Berwaerts et al. *JAMA Psychiatry*, 2015;72(8):830-839 informa de la "eficacia y seguridad de la formulación trimestral de palmitato de paliperidona frente al placebo para la prevención de la recaída de la esquizofrenia" y afirma que "en comparación con el placebo, la formulación trimestral de palmitato de paliperidona administrada 4 veces al año retrasó significativamente el tiempo para la recaída en pacientes con esquizofrenia". Chue et al. *Expert Rev. Neurother.* 12(12), 1383-1397 (2012) es una revisión del palmitato de paliperidona que afirma que "se ha desarrollado ahora una inyección de paliperidona de actuación prolongada" que se "administra" mensualmente mediante inyección intramuscular (deltoides o glúteo)".

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente invención proporciona un depósito de palmitato de paliperidona inyectable para su uso en el tratamiento de un paciente con necesidad de un tratamiento psiquiátrico seleccionado de psicosis, esquizofrenia, o trastorno bipolar que ha sido tratado con un depósito de palmitato de paliperidona inyectable trimestral, en donde dicho paciente ha olvidado durante un período de más de o igual a cuatro meses y hasta nueve meses (inclusive, por ejemplo, cuatro meses o más, pero nueve meses o menos) la siguiente dosis de mantenimiento programada del depósito de palmitato de paliperidona inyectable trimestral, que comprende:

- (1) administrar intramuscularmente en el músculo deltoides de dicho paciente una primera dosis de carga de reinicio de un depósito de palmitato de paliperidona inyectable mensual;
- (2) administrar intramuscularmente en el músculo deltoides o glúteo de dicho paciente una segunda dosis de reinicio del depósito de palmitato de paliperidona inyectable mensual entre aproximadamente el 4º día y aproximadamente el 12º día (por ejemplo, aproximadamente el 8º día ± 4) después de la administración de dicha primera dosis de carga de reinicio; y
- (3) administrar intramuscularmente en el músculo deltoides o glúteo de dicho paciente la formulación trimestral de reinicio de palmitato de paliperidona en el intervalo de aproximadamente 175 mg eq. a aproximadamente 525 mg eq. entre aproximadamente el 23º día y aproximadamente el 37º día (por ejemplo aproximadamente en el día 30º ± 7) después de la administración de la segunda dosis de reinicio de palmitato de paliperidona inyectable mensualmente.

en donde dichas primera y segunda dosis de carga de reinicio y la formulación trimestral de reinicio de la dosis de palmitato de paliperidona se seleccionan de la tabla siguiente en base a la cantidad de la dosis olvidada.

Dosis de PP3M olvidada	Administrar PP1M, dos dosis (en músculo deltoides)		Luego administrar PP3M (en músculo deltoides ^a o glúteo)
	Primera dosis de reinicio	Segunda dosis de reinicio	Dosis de mantenimiento
175 mg eq.	50 mg eq.	50 mg eq.	175 mg eq.
263 mg eq.	75 mg eq.	75 mg eq.	263 mg eq.
350 mg eq.	100 mg eq.	100 mg eq.	350 mg eq.
525 mg eq.	100 mg eq.	100 mg eq.	525 mg eq.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un depósito de palmitato de paliperidona inyectable para su uso en el tratamiento de un paciente con necesidad de tratamiento psiquiátrico seleccionado de psicosis, esquizofrenia, o trastorno bipolar que ha sido tratado con un depósito de palmitato de paliperidona inyectable trimestral, en donde paciente ha olvidado durante un período de nueve meses o más la siguiente dosis de mantenimiento programada del depósito de palmitato de paliperidona inyectable trimestral, por un régimen de dosificación que comprende:

- (1) administrar intramuscularmente en el músculo deltoides de dicho paciente una primera dosis de carga de reinicio de 150 mg eq. del depósito de palmitato de paliperidona inyectable mensualmente;
- (2) administrar intramuscularmente en el músculo deltoides de dicho paciente una segunda dosis de carga de reinicio de 100 mg eq. del depósito de palmitato de paliperidona inyectable mensualmente entre aproximadamente el 4º día y aproximadamente el 12º día después de la administración de dicha primera dosis de carga de reinicio;
- (3) administrar intramuscularmente en el músculo deltoides o glúteo de dicho paciente una primera dosis de mantenimiento de reinicio de 50 mg eq. a aproximadamente 150 mg eq. del depósito de palmitato de paliperidona inyectable mensualmente entre aproximadamente el 23º día y aproximadamente el 37º día después de la administración de dicha segunda dosis de carga de reinicio;
- (4) administrar intramuscularmente en el músculo deltoides o glúteo de dicho paciente una segunda dosis de

mantenimiento de reinicio de aproximadamente 50 mg eq. a aproximadamente 150 mg eq. del depósito de palmitato de paliperidona inyectable mensualmente entre aproximadamente el 23° día y aproximadamente el 37° día después de la administración de la primera dosis adicional de mantenimiento;

(5) administrar intramuscularmente en el músculo deltoides o glúteo de dicho paciente una tercera dosis de mantenimiento de reinicio de aproximadamente 50 mg eq. a aproximadamente 150 mg eq. del depósito de palmitato de paliperidona inyectable mensualmente entre aproximadamente el 23° día y aproximadamente el 37° día después de la administración de la segunda dosis de mantenimiento; y

(6) administrar intramuscularmente en el músculo deltoides o glúteo de dicho paciente de aproximadamente 175 mg eq. a aproximadamente 525 mg eq. de la formulación trimestral de palmitato de paliperidona entre aproximadamente el 23° día y aproximadamente el 37° día después de la administración de la tercera dosis de mantenimiento de palmitato de paliperidona inyectable mensualmente.

Las realizaciones preferidas de la invención se definen en las reivindicaciones dependientes.

Pueden administrarse dosis de mantenimiento adicionales antes de la readministración de la formulación trimestral de palmitato de paliperidona durante (por ejemplo, una cuarta dosis de mantenimiento, quinta dosis de mantenimiento).

Este y otros objetos y ventajas de la presente invención pueden apreciarse a partir de una revisión de la presente solicitud.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FIGURAS

La **FIG. 1** ilustra el cambio de PP1M a PP3M en la semana predeterminada 17 ± 1 semana.

Las **FIGS. 2A-2B** ilustran las ventanas de dosificación alrededor del intervalo de dosificación de 12 semanas programado regularmente. Gráficos de resultados modelados de dosificación antes de inyecciones programadas regularmente de (A) 525 mg eq. PP3M (B) 175 mg eq. PP3M.

La **FIG. 3** ilustra las ventanas de dosificación para el régimen de dosificación PP1M y PP3M.

Las **FIGS. 4A-4C** ilustran la concentración plasmática predicha de PP3M (525 mg eq.). Gráficos de resultados modelados de dosificación olvidada para (A) <4 meses. (B) entre 4 y 9 meses (C) >9 meses.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral es un medicamento antipsicótico que es el éster del ingrediente activo paliperidona. La paliperidona es eficaz para el tratamiento de la psicosis y se ha usado para tratar la esquizofrenia y los trastornos esquizoafectivos. La suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral es adecuada para el tratamiento de trastornos psicóticos que incluyen, pero no están limitados a, esquizofrenia y/o trastornos esquizoafectivos. Se recomienda que la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral se administre a pacientes que hayan sido tratados adecuadamente con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual (por ejemplo, INVEGA SUSTENNA®) durante varios meses y se recomienda durante por lo menos cuatro meses.

La suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral se proporcionará preferiblemente con una dosis adecuada de palmitato de paliperidona generalmente en el intervalo de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 900 mg de palmitato de paliperidona para proporcionar una concentración terapéutica sostenida de paliperidona durante el intervalo de dosificación de tres meses al paciente. Preferiblemente, la suspensión acuosa de liberación prolongada para inyección intramuscular se proporcionará en potencias de dosis de aproximadamente 273 mg, 410 mg, 546 mg y 819 mg de palmitato de paliperidona. El producto farmacológico se hidroliza a la fracción activa, paliperidona, lo que da como resultado potencias de dosis de 175 mg eq., 263 mg eq., 350 mg eq. Y 525 mg eq. de paliperidona, respectivamente. La suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral se proporciona preferiblemente en una jeringuilla precargada (copolímero de olefina cíclica) precargada con 175 mg eq. (0,875 ml), 263 mg eq. (1,315 ml), 350 mg eq. (1,75 ml), o 525 mg eq. (2,625 ml) de suspensión de paliperidona (como 273 mg, 410 mg, 546 mg u 819 mg de palmitato de paliperidona) con un tapón del émbolo y una tapa de punta (goma de bromobutilo), un tope posterior y 2 tipos de agujas disponibles comercialmente: una aguja de seguridad de 22G de pared delgada de 1½ pulgada y una aguja de seguridad de 22G de pared delgada de 1 pulgada.

La suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral está diseñada para uso intramuscular solamente. No se recomienda no administrar por ninguna otra vía. Se debe tener cuidado para evitar la inyección inadvertida en un vaso sanguíneo. La dosis debe administrarse en una única inyección; no

debe administrarse en inyecciones divididas, ya que esto cambiaría el perfil de liberación y no se ha estudiado en ensayos clínicos. Se prefiere que las inyecciones se administren lentamente, profundamente en el músculo deltoides o glúteo. Se prefiere administrar la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral usando solo agujas de pared delgada para reducir el riesgo de bloqueo.

Inyección en el deltoides

Actualmente, el tamaño de aguja recomendado para la administración de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral en el músculo deltoides está determinada por el peso del paciente:

- Para pacientes que pesen menos de 90 kg, se recomienda la aguja de pared delgada de calibre 22 de 1 pulgada.
- Para pacientes que pesen 90 kg o más, se recomienda la aguja de pared delgada de calibre 22 de 1½ pulgada.

Actualmente se prefiere que la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral se administre en el centro del músculo deltoides. También se prefiere que las inyecciones en el deltoides se alternen entre los dos músculos deltoides.

Inyección en el glúteo

Actualmente, el tamaño de aguja preferido para la administración de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral en el músculo glúteo es la aguja de pared delgada de calibre 22 de 1½ pulgada, independientemente del peso del paciente. Se prefiere que la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral se administre en el cuadrante superior-externo del músculo glúteo. También se prefiere que las inyecciones en el glúteo se alternen entre los dos músculos glúteos.

Administración incompleta

Para evitar una administración incompleta de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral, se recomienda que para garantizar que las dosis se administren por completo las jeringuillas se agiten vigorosamente y/o se agiten mecánicamente para obtener una dispersión uniforme de la suspensión, preferiblemente la suspensión se agitará vigorosamente durante por lo menos 15 segundos en el plazo de 5 minutos antes de la administración para garantizar una suspensión homogénea y garantizar que la aguja no se obstruya durante la inyección.

Se prefiere que la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona tridimensional se use sólo después de que se haya establecido la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual (por ejemplo INVEGA SUSTENNA®) como tratamiento adecuado durante por lo menos cuatro meses. Para establecer una dosis de mantenimiento consistente, se prefiere que por lo menos las dos últimas dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual tengan la misma potencia de dosificación antes de comenzar con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral.

El momento preferido para iniciar la dosificación de un paciente con una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral es cuando se programó la siguiente dosis de palmitato de paliperidona mensual con una dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral en base a la dosis anterior mensual como se muestra en la Tabla 1. La suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral se puede administrar hasta aproximadamente 7 días antes o después del punto temporal mensual de la siguiente dosis mensual de palmitato de paliperidona programada.

Tabla 1. Conversión de la última dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual (INVEGA SUSTENNA®) a la dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral (INVEGA TRINZA™) usando 3.5 como un multiplicador

Si la última dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual es de aproximadamente:		Iniciar la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral a aproximadamente la dosis siguiente:
50 mg eq.		175 mg eq.
75 mg eq.		263 mg eq.
100 mg eq.		350 mg eq.
150 mg eq.		525 mg eq.
No se estudió la conversión de 39 mg de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual		

Después de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral, se debe administrar la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral cada 3 meses. Si es necesario, el ajuste de la dosis puede realizarse cada 3 meses en incrementos dentro del intervalo de 273 mg a 819 mg en base a la tolerabilidad y/o eficacia del paciente individual. Debido a la naturaleza de acción prolongada de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral, la respuesta del paciente a una dosis ajustada puede no ser evidente durante varios meses.

Dosis olvidadas

Ventana de dosificación

Deben evitarse las dosis olvidadas de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral. Sin embargo, en ocasiones excepcionales, los pacientes pueden recibir la inyección hasta aproximadamente 2 semanas antes o después del punto temporal trimestral.

Dosis olvidadas >3½ meses y <4 meses desde la última inyección

Si han transcurrido más de 3½ meses (hasta menos de 4 meses) desde la última inyección de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral, la dosis inyectable de suspensión prolongada de palmitato de paliperidona trimestral administrada anteriormente debe administrarse tan pronto como sea posible, luego continuar con las inyecciones trimestrales después de esta dosis.

Dosis olvidadas de más de o igual a 4 meses hasta 9 meses desde la última inyección

Si han transcurrido entre 4 y 9 meses desde la última inyección de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral, NO administrar la siguiente dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral. En su lugar, usar el régimen de reinicio mostrado en la Tabla 2.

Tabla 2. Régimen de reinicio tras olvidar ≥4 meses hasta 9 meses de dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral

	Última dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral	Administrar PP1M, dos dosis separadas una semana (en músculo deltoides)		Luego administrar dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada trimestral (en músculo deltoides ^a o glúteo) 1 mes después del día 8
		Día 1	Día 8	
	175 mg eq.	50 mg → eq.	50 mg → eq.	175 mg eq.
	263 mg eq.	75 mg → eq.	75 mg → eq.	263 mg eq.
	350 mg eq.	100 mg → eq.	100 mg → eq.	350 mg eq.
	525 mg eq.	100 mg → eq.	100 mg → eq.	525 mg eq.
Ver instrucciones de uso para selección de aguja de inyección en deltoides en base a peso corporal				

Dosis olvidada >9 meses desde la última inyección

Si han transcurrido más de 9 meses desde la última inyección de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral, reiniciar el tratamiento con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual como se describe en la información de prescripción de ese producto. La suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona trimestral puede reanudarse después de que el paciente haya sido tratado adecuadamente con la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual durante por lo menos 4 meses.

Dosificación de suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual

La etiqueta de medicamento publicada en Estados Unidos Para La suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual INVEGA SUSTENNA® proporciona las instrucciones de dosificación apropiadas para dicho producto en varias dosis. Este régimen de dosificación también se describe generalmente en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 20090163519 para tratar a un paciente psiquiátrico que usa paliperidona como éster de palmitato de paliperidona en una formulación de liberación sostenida mensual. Para obtener un nivel en plasma terapéutico de paliperidona, los pacientes se administran para recibir una primera dosis de palmitato de paliperidona el día 1 de tratamiento, seguido de una segunda dosis entre los días 4 a 12 (y preferiblemente alrededor de los días 6 a 10) de tratamiento, luego un tercera dosis entre los días 29 a aproximadamente 43 (y preferiblemente de aproximadamente 33 a aproximadamente 39) del inicio del tratamiento. Se prefiere que a los pacientes se les administre la primera dosis el día 1, la segunda dosis el día 8 después de la primera dosis y la tercera dosis el día 36 después de la primera dosis. Las dos primeras dosis deben inyectarse en el músculo deltoides. Posteriormente, el palmitato de paliperidona puede administrarse mediante inyección aproximadamente una vez al mes (por ejemplo, una vez cada cuatro semanas). Para garantizar que se alcanza un nivel terapéutico potencial de paliperidona en plasma, puede administrarse por lo menos la primera dosis de carga de aproximadamente 150 mg-eq. de paliperidona como un éster de palmitato de paliperidona en el día 1 de tratamiento. Para garantizar adicionalmente que el paciente alcance un nivel en plasma terapéutico potencial de paliperidona, la primera dosis de carga y la segunda dosis de carga que varían entre aproximadamente 100 mg-eq. y aproximadamente 150 mg-eq. de paliperidona pueden administrarse como un éster de palmitato de paliperidona. Para mantener un nivel terapéutico en el plasma, pueden administrarse las dosis posteriores a partir de ahí o la dosis de mantenimiento que varía entre aproximadamente 25 mg-eq. y 150 mg-eq. por mes. La dosis de mantenimiento puede administrarse por vía intramuscular en el músculo deltoides o glúteo, y se prefiere el músculo glúteo. Los expertos en la técnica entenderán que la dosis de mantenimiento se puede ajustarse hacia arriba o hacia abajo en vista de las condiciones de los pacientes como la respuesta a la medicación y la función renal.

Los modelos han indicado que puede haber flexibilidad en la duración de la segunda dosis de carga y la dosis de mantenimiento del régimen de dosificación de mantenimiento para la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual. Por ejemplo, la segunda dosis de carga puede administrarse en el plazo de la duración de aproximadamente el 8° día ±4 días (o aproximadamente 1 semana ±4 días) después de la administración de la primera dosis de carga. Por lo tanto, la segunda dosis de carga puede administrarse desde aproximadamente el 4° a aproximadamente el 12° día después de la primera dosis de carga de la dosificación inicial.

De manera similar, la dosis de mantenimiento puede administrarse en el plazo de la duración de aproximadamente el 30° día $\pm$ 7 días después de la administración de la primera dosis de carga. Por lo tanto, la dosis de mantenimiento puede administrarse de aproximadamente el 23° día a aproximadamente el 37° día después de la administración de la segunda dosis de carga de la dosificación inicial. La programación de administración flexible proporciona un beneficio de tratamiento adicional para los pacientes que pueden requerir una administración más temprana o han olvidado su dosis, dentro de un breve intervalo, del tratamiento programado sin afectar a la eficacia del tratamiento.

Los modelos o simulaciones también indican que la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual puede administrarse mediante inyección intramuscular o en el músculo deltoides o en el glúteo. La primera y segunda dosis de carga del régimen de iniciación pueden administrarse en el músculo deltoides y la dosis de mantenimiento del régimen de mantenimiento puede administrarse o en el músculo deltoides o en el glúteo. La inyección en el músculo deltoides puede administrarse con una aguja de 1 pulgada de calibre 23 (G) o de 1,5 pulgadas de 22-G en base al peso del paciente. Para los pacientes cuyos pesos corporales son menores de aproximadamente 90 kg o 200 lb, puede usarse una aguja de 1 pulgada de 23 G para la administración, y para esos pesos corporales que son iguales o mayores que aproximadamente 90 kg o 200 lb, puede usarse para la administración una aguja de 1,5 pulgadas de 22-G. La inyección en el músculo glúteo puede administrarse mediante una aguja de 1,5 pulgadas de 22 G para todos los pesos corporales.

A modo de ejemplo, se proporciona un régimen de dosificación para cambiar a los pacientes de otro fármaco antipsicótico inyectable a suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual que comprende administrar en el músculo deltoides el régimen de dosificación inicial que comprende una primera dosis de carga de aproximadamente 234 mg de paliperidona palmitato y administrar en el músculo deltoides o glúteo el régimen de mantenimiento que comprende una dosis de mantenimiento mensual de aproximadamente 39 a aproximadamente 234 mg de palmitato de paliperidona en aproximadamente el 23° día a aproximadamente el 37° día después de la administración de la primera dosis de carga.

Para los pacientes que han recibido anteriormente fármacos antipsicóticos orales, un tratamiento de cambio a la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona mensual puede comprender un régimen de dosificación inicial y un régimen de dosificación mensual. El régimen de dosificación inicial puede comprender administrar una primera dosis de carga de palmitato de paliperidona mensual y administrar una segunda dosis de carga de palmitato de paliperidona mensual, y el régimen de dosificación de mantenimiento puede comprender administrar una dosis de mantenimiento de palmitato de paliperidona mensual. Los antipsicóticos orales anteriores pueden interrumpirse en el momento del inicio del tratamiento de cambio o la administración de la primera dosificación de carga de palmitato de paliperidona mensual.

La dosis de mantenimiento mensual puede determinarse en base a la condición del paciente y/o la gravedad de la enfermedad. La primera dosis de carga preferida puede variar de aproximadamente 156 mg a aproximadamente 234 mg de palmitato de paliperidona, y más preferiblemente de aproximadamente 234 mg. La segunda dosis de carga preferida puede variar de aproximadamente 78 mg a aproximadamente 156 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 156 mg. La dosis de mantenimiento mensual preferida puede variar de aproximadamente 39 a aproximadamente 234 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 117 mg. Posteriormente, en base a la tolerabilidad del paciente y/o la eficacia del fármaco, la dosis de mantenimiento puede ajustarse adicionalmente mensualmente para lograr la eficacia de tratamiento óptima. Los pacientes pueden monitorizarse durante varios meses para garantizar el efecto completo del ajuste de dosis debido a la característica de liberación prolongada del palmitato de paliperidona.

En base a las simulaciones farmacocinéticas, los pacientes previamente estabilizados con paliperidona en comprimidos orales pueden alcanzar una exposición en estado estacionario de paliperidona similar durante el tratamiento de mantenimiento con inyección intramuscular de palmitato de paliperidona mensualmente. Por ejemplo, los pacientes estabilizados con paliperidona oral de aproximadamente 3 mg pueden alcanzar una exposición en estado estacionario de paliperidona similar con la inyección intramuscular de palmitato de paliperidona de aproximadamente 39 mg a aproximadamente 78 mg. De manera similar, los pacientes estabilizados con paliperidona oral de aproximadamente 6 mg y aproximadamente 12 mg pueden alcanzar una exposición al estado estacionario de paliperidona similar con la inyección intramuscular de palmitato de paliperidona de aproximadamente 117 mg y aproximadamente 234 mg, respectivamente. Por lo tanto, durante el régimen de mantenimiento, a los pacientes estabilizados anteriormente en paliperidona en comprimidos orales se les puede administrar la dosis apropiada de palmitato de paliperidona en formulación inyectable correspondiente a la dosis estabilizada de paliperidona oral.

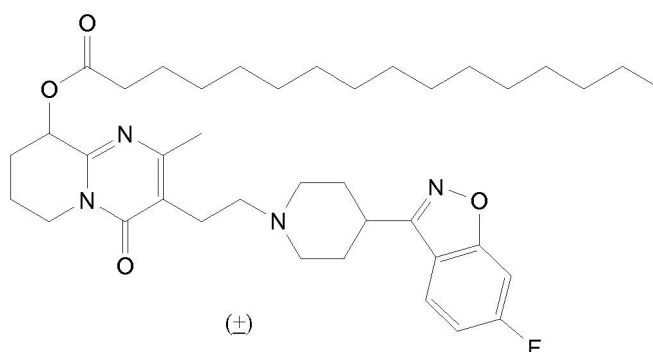
Como se usa en la presente, el término "dosis estabilizada" se refiere a la dosis que se administrará de acuerdo con el régimen de dosificación establecido. Preferiblemente, la dosis estabilizada puede ser la dosis de mantenimiento del régimen de dosificación de mantenimiento mensual antes de una dosis olvidada.

Como se usan en la presente, los términos "la primera dosis de carga del régimen de reinicio", "la primera dosis del régimen de reinicio", "la primera dosis de reinicio" o una variante de los mismos se refieren a la dosis que se administrará el día 1 cuando los pacientes vuelven al tratamiento. De manera similar, los términos "la segunda

dosis de carga del régimen de reinicio", "la segunda dosis del régimen de reinicio", "la segunda dosis de reinicio" o una variante de los mismos se refieren a la dosis que se administrará después de una semana después del día 1 de tratamiento; y los términos "la dosis de mantenimiento del régimen de reinicio", "la dosis de mantenimiento de reinicio" o una variante de los mismos se refieren a la dosis que se administrará mensualmente después del día 8 de tratamiento.

Formulaciones de suspensión inyectable de liberación prolongada

Los ésteres de paliperidona son agentes psicóticos que pertenecen a la clase química de los derivados de benzisoxazol, que contiene una mezcla racémica de (+)- y (-)- paliperidona, que se describen en la Patente de Estados Unidos N° 5.254.556. El nombre químico del palmitato de paliperidona es (±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il hexadecanoato. La fórmula estructural es:



Los ésteres de paliperidona pueden formularse con excipientes farmacéuticos en formas de dosificación inyectables como se describe en las Patentes de Estados Unidos N° 5.254.556 y 6.077.843. Las formulaciones inyectables pueden formularse en portadores acuosos.

Las formulaciones de depósito acuosas adecuadas se describen en la Patente de Estados Unidos N° 6.077.843. Las formulaciones trimestrales tendrían un tamaño medio de menos de aproximadamente 20 µm a aproximadamente 3 µm. Preferiblemente, las partículas tendrían un tamaño medio de partícula (d50) de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 3 µm; preferiblemente de aproximadamente 9 µm a aproximadamente 4 µm.

La formulación acuosa mensual sería preferiblemente una suspensión de nanopartículas en la que las nanopartículas serían de un tamaño medio de menos de aproximadamente 2.000 nm a aproximadamente 100 nm. Preferiblemente, las nanopartículas tendrían un tamaño medio de partícula (d50) de aproximadamente 1.600 nm a aproximadamente 400 nm y lo más preferible de aproximadamente 1.400 nm a aproximadamente 900 nm. Preferiblemente, el d90 será menor de aproximadamente 5.000 nm y más preferiblemente menor de aproximadamente 4.400 nm.

Como se usa en la presente, un tamaño de partícula medio (d50) efectivo de menos de aproximadamente 2.000 nm significa que por lo menos el 50% de las partículas tienen un diámetro de menos de aproximadamente 2.000 nm cuando se mide mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica, como fraccionamiento del flujo de campo de sedimentación, espectroscopía de correlación de fotones o centrifugación de disco. Con referencia al tamaño de partícula medio efectivo, se prefiere que por lo menos aproximadamente el 90%, por ejemplo, aproximadamente 5.000 nm, lo más preferible, aproximadamente el 90% de las partículas tengan un tamaño de menos de aproximadamente 4.400 nm.

Las formulaciones mensuales de depósito de nanopartículas acuosas adecuadas se describen en la Patente de Estados Unidos N° 6.555.544. En una realización de la presente invención, la formulación comprendería nanopartículas, un surfactante, un agente de suspensión y, opcionalmente, uno o más ingredientes adicionales seleccionados del grupo que consiste de conservantes, tampones y un agente isotonizante.

Se cree que las formulaciones de palmitato de paliperidona de modificadores de superficie útiles incluyen aquellas que se adhieren físicamente a la superficie del agente activo pero que no se unen químicamente a la misma. Los modificadores de superficie adecuados pueden seleccionarse preferiblemente de excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Tales excipientes incluyen varios polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y surfactantes. Los modificadores de superficie preferidos incluyen surfactantes no iónicos y aniónicos. Los ejemplos representativos de excipientes incluyen gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), goma arábiga, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de

glicerilo, alcohol cetoestearílico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, polioxietilen alquil éteres, éteres de macrogol como cetomacrogol 1000, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de ácido graso de sorbitán de polioxietileno, por ejemplo, los TWEENS™ disponibles comercialmente, polietilenglicoles, estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de aluminato de magnesio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), poloxámeros, tiloxapol y polivinilpirrolidona (PVP). La mayoría de estos excipientes se describen con detalle en el Manual de Excipientes Farmacéuticos, publicado conjuntamente por la American Pharmaceutical Association y la The Pharmaceutical Society of Great Britain, the Pharmaceutical Press, 1986. Los modificadores de superficie están disponibles comercialmente y/o pueden prepararse mediante técnicas conocidas en la técnica. Pueden usarse dos o más modificadores de superficie en combinación.

Los modificadores de superficie particularmente preferidos incluyen polivinilpirrolidona; tiloxapol; poloxámeros como PLURONIC™ F68, F108 y F127, que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno disponibles de BASF; poloxaminas, como TETRONIC™ 908 (T908) que es un copolímero de bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de etileno y óxido de propileno a etilendiamina disponible de BASF; dextrano; lecitina; Aerosol OT™ (AOT) que es un dioctil éster de ácido sulfosuccínico de sodio disponible de Cytec Industries; DUPONOL™ P, que es un laurilsulfato de sodio disponible de DuPont; TRITON™ X-200, que es un alquil aril poliéter sulfonato disponible de Rohm and Haas; TWEEN™ 20, 40, 60 y 80, que son ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán disponibles en ICI Specialty Chemicals; SPAN™ 20, 40, 60 y 80 que son ésteres de sorbitán de ácidos grasos; ARLACEL™ 20, 40, 60 y 80 que son ésteres de sorbitán de ácidos grasos disponibles de Hercules, Inc.; CARBOWAX™ 3550 y 934 que son polietilenglicoles disponibles de Union Carbide; CRODESTA™ F110 que es una mezcla de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa disponible de Croda Inc.; CRODESTA™ SL-40 que está disponible de Croda, Inc.; cloruro de hexildecil trimetil amonio (CTAC); albúmina de suero bovino y SA90HCO que es $C_{18}H_{17}CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$. Los modificadores de superficie que se ha descubierto que son particularmente útiles incluyen tiloxapol y un poloxámero, preferiblemente, Pluronic™ F108 y Pluronic™ F68.

El Pluronic™ F108 se corresponde al poloxámero 338 y es el copolímero de bloque de polioxietileno, polioxipropileno que generalmente se ajusta a la fórmula $HO[CH_2CH_2O]_x[CH(CH_3)CH_2O]_y[CH_2CH_2O]_zH$ en la que los valores medios de x, y y z son respectivamente 128, 54 y 128. Otros nombres comerciales del poloxámero 338 son Hodag NONIONIC™ 1108-F disponible de Hodag y SYNPERONIC™ PE/F108 disponible de ICI Americas.

La cantidad relativa óptima de palmitato de paliperidona y el modificador de superficie depende de varios parámetros. La cantidad óptima del modificador de superficie puede depender, por ejemplo, del modificador de superficie particular seleccionado, la concentración de micela crítica del modificador de superficie si forma micelas, el área de superficie del agente antipsicótico, etc. El modificador de superficie específico está presente preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg por metro cuadrado de área de superficie del palmitato de paliperidona. En el caso del palmitato de paliperidona (palmitato de 9-hidroxirisperidona) se prefiere usar el PLURONIC™ F108 como un modificador de superficie, se prefiere una cantidad relativa (p/p) de ambos ingredientes de aproximadamente 6:1.

Las partículas de esta invención pueden prepararse mediante un método que comprende los pasos de dispersar el palmitato de paliperidona en un medio de dispersión líquido y aplicar medios mecánicos en presencia de medios de molienda para reducir el tamaño de partícula del agente antipsicótico a un tamaño de partícula medio efectivo. Las partículas pueden reducirse de tamaño en presencia de un modificador de superficie. Alternativamente, las partículas pueden ponerse en contacto con un modificador de superficie después del desgaste.

Un procedimiento general para preparar las partículas para la formulación mensual descrita en la presente incluye (a) obtener palmitato de paliperidona en forma micronizada; (b) añadir el palmitato de paliperidona micronizado a un medio líquido para formar una premezcla; y (c) someter la premezcla a medios mecánicos en presencia de un medio de molienda para reducir el tamaño de partícula medio efectivo.

El palmitato de paliperidona en forma micronizada puede prepararse usando técnicas conocidas en la técnica. Se prefiere que el tamaño de partícula del palmitato de paliperidona micronizado sea inferior a aproximadamente 100 µm según lo determinado por análisis de tamiz. Si el tamaño de partícula del palmitato de paliperidona micronizado es mayor de aproximadamente 100 µm, entonces se prefiere que las partículas de palmitato de paliperidona se reduzcan en tamaño a menos de 100 µm.

El palmitato de paliperidona micronizado puede añadirse luego a un medio líquido en el que es esencialmente insoluble para formar una premezcla. La concentración de palmitato de paliperidona en el medio líquido (porcentaje en peso) puede variar ampliamente y depende del agente antipsicótico seleccionado, el modificador de superficie seleccionado y otros factores. Las concentraciones adecuadas de palmitato de paliperidona en las composiciones varían de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 60%, preferiblemente es de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 30%, y más preferiblemente, es de aproximadamente el 7%

(p/v). Actualmente se prefiere usar una concentración de aproximadamente 100 mg eq de paliperidona por ml o aproximadamente 156 mg de palmitato de paliperidona por ml.

Un procedimiento más preferido implica la adición de un modificador de superficie a la premezcla antes de su sometimiento a medios mecánicos para reducir el tamaño de partícula medio efectivo. La concentración del modificador de superficie (porcentaje en peso) puede variar de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 90%, preferiblemente de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 80%, y más preferiblemente es de aproximadamente el 7% (p/v).

La premezcla puede usarse directamente sometiéndola a medios mecánicos para reducir el tamaño de partícula medio efectivo en la dispersión a menos de aproximadamente 2.000 nm. Se prefiere que la premezcla se use directamente cuando se usa un molino de bolas para el desgaste. Alternativamente, el agente antipsicótico y, opcionalmente, el modificador de superficie, pueden dispersarse en el medio líquido usando agitación adecuada como, por ejemplo, un molino de rodillos o un mezclador tipo Cowles, hasta que se logre una dispersión homogénea.

Los medios mecánicos aplicados para reducir el tamaño de partícula medio efectivo del antipsicótico pueden tomar convenientemente la forma de un molino de dispersión. Los molinos de dispersión adecuados incluyen un molino de bolas, un molino atritor, un molino vibratorio, un molino planetario, molinos de medios, como un molino de arena y un molino de perlas. Se prefiere un molino de medios debido al tiempo de molienda relativamente más corto requerido para proporcionar la reducción deseada en el tamaño de partícula. Para la molienda de medios, la viscosidad aparente de la premezcla está preferiblemente en cualquier lugar entre aproximadamente 0,1 Pa·s y aproximadamente 1 Pa·s. Para la molienda de bolas, la viscosidad aparente de la premezcla está preferiblemente en cualquier lugar entre aproximadamente 1 mPa·s y aproximadamente 100 mPa·s.

Los medios de molienda para el paso de reducción del tamaño de partícula pueden seleccionarse de medios rígidos, preferiblemente esféricos o particulados que tienen un tamaño medio de menos de aproximadamente 3 mm y, más preferiblemente, menos de aproximadamente 1 mm. Deseablemente dichos medios puedan proporcionar las partículas de la invención con tiempos de procesamiento más cortos e impartir menos desgaste al equipo de molienda. Se cree que la selección del material para el medio de molienda no es crítico. Sin embargo, aproximadamente el 95% de ZrO estabilizado con medios de molienda de magnesita, silicato de circonio y vidrio proporcionan partículas que son aceptables para la preparación de composiciones farmacéuticas. Además, son útiles otros medios como perlas poliméricas, acero inoxidable, titanita, alúmina y aproximadamente 95% de ZrO estabilizado con itrio. Los medios de trituración preferidos tienen una densidad de más de aproximadamente 2,5 g/cm³ e incluyen aproximadamente un 95% de ZrO estabilizado con magnesita y perlas poliméricas.

El tiempo de desgaste puede variar ampliamente y depende principalmente de los medios mecánicos particulares y las condiciones de procesamiento seleccionadas. Para los molinos de rodillos, pueden requerirse tiempos de procesamiento de hasta dos días o más para partículas de menor tamaño.

Las partículas deben reducirse de tamaño a una temperatura que no degrada significativamente el agente antipsicótico. Normalmente se prefieren temperaturas de procesamiento de menos de aproximadamente 30° C a aproximadamente 40° C. Si se desea, el equipo de procesamiento puede enfriarse con un equipo de refrigeración convencional. El método se lleva a cabo convenientemente en condiciones de temperatura ambiente y a presiones de procesamiento que son seguras y efectivas para el proceso de molienda.

El modificador de superficie, si no estaba presente en la premezcla, debe añadirse a la dispersión después del desgaste en una cantidad como se describe para la premezcla anterior. Posteriormente, la dispersión puede mezclarse, por ejemplo, agitando vigorosamente. Opcionalmente, la dispersión puede someterse a un paso de sonicación usando, por ejemplo, una fuente de alimentación ultrasónica.

Las composiciones acuosas de acuerdo con la presente invención comprenden convenientemente además un agente de suspensión y un tampón, y opcionalmente uno o más de un conservante y un agente isotonzante. Los ingredientes particulares pueden funcionar como dos o más de estos agentes simultáneamente, por ejemplo, comportarse como un conservante y un tampón, o comportarse como un tampón y un agente isotonzante.

Los agentes de suspensión adecuados para su uso en las suspensiones acuosas de acuerdo con la presente invención son derivados de celulosa, por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio e hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginatos, quitosano, dextranos, gelatina, polietilenglicoles, polioxietilen- y polioxi-propilen éteres. Preferiblemente, la carboximetilcelulosa de sodio se usa en una concentración de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 2%, lo más preferible aproximadamente el 1% (p/v).

Los agentes humectantes adecuados preferidos del surfactante enumerado para su uso en las suspensiones acuosas de acuerdo con la presente invención son derivados de polioxietileno de ésteres de sorbitán, por ejemplo, polisorbato 20 y polisorbato 80, lecitina, éteres de polioxietileno y polioxipropileno, desoxicolato de sodio. Preferiblemente, el polisorbato 20 se usa en una concentración de aproximadamente el 0,5% a

aproximadamente el 3%, más preferiblemente de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 2%, lo más preferible de aproximadamente el 1,1% (p/v).

Los agentes tamponantes adecuados son sales de ácidos débiles y deben usarse en una cantidad suficiente para hacer que la dispersión sea de neutra a muy ligeramente básica (hasta el valor de pH de aproximadamente 8,5), preferiblemente en el intervalo de pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 7,5. Se prefiere particularmente el uso de una mezcla de hidrógeno fosfato disódico (anhidro) (típicamente aproximadamente el 0,9% (p/v)) y monohidrato de dihidrógeno fosfato de sodio (típicamente aproximadamente el 0,6% (p/v)). Este tampón también hace que la dispersión sea isotónica y, además, menos propensa a la floculación del éster suspendido en el mismo.

Los conservantes son antimicrobianos y antioxidantes que pueden seleccionarse del grupo que consiste de ácido benzoico, alcohol bencílico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, clorbutol, un galato, un hidroxibenzoato, EDTA, fenol, clorocresol, metacresol, cloruro de bencetonio, cloruro de miristil-gamma-piccolinio, acetato de fenilmercurio y timerosal. En particular, es el alcohol bencílico que puede usarse en una concentración de hasta aproximadamente el 2% (p/v), preferiblemente hasta aproximadamente el 1,5% (p/v).

Los agentes isotonizantes son, por ejemplo, cloruro de sodio, dextrosa, manitol, sorbitol, lactosa, sulfato de sodio. Las suspensiones comprenden convenientemente de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 10% (p/v) de agente isotonizante. El manitol puede usarse en una concentración de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 7%, más preferiblemente, sin embargo, se usan de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 3% (p/v), especialmente de aproximadamente el 1,5% a aproximadamente el 2% (p/v) de uno o más electrolitos para hacer que la suspensión sea isotónica, aparentemente debido a que los iones ayudan a prevenir la floculación del éster suspendido. En particular, los electrolitos del tampón sirven como agente isotonizante.

Una característica particularmente deseable para una formulación de depósito inyectable se relaciona con la facilidad con la que puede administrarse. En particular, tal inyección debería ser factible usando una aguja lo más fina posible en un lapso de tiempo lo más corto posible. Esto puede lograrse con las suspensiones acuosas de la presente invención manteniendo la viscosidad por debajo de aproximadamente 75 mPa·s, preferiblemente por debajo de aproximadamente 60 mPa·s. Las suspensiones acuosas de tal viscosidad o menor pueden ser fácilmente absorbidas en una jeringuilla (por ejemplo, de un vial), e inyectarse a través de una aguja fina (por ejemplo, una aguja de 21G de 1½ pulgadas, de 22G de 2 pulgadas, de 22G de 1¼ pulgada o 23G de 1 pulgada). Las agujas preferidas para inyección son agujas 22G 22G de 1½ pulgada de pared regular y de 23G de 1 pulgada de pared regular.

Idealmente, las suspensiones acuosas de acuerdo con la presente invención comprenderán tanto profármaco como pueda tolerarse para mantener el volumen inyectado al mínimo, y la menor cantidad que sea posible de los otros ingredientes. En particular para la formulación trimestral, la composición será (a) de aproximadamente 280 a aproximadamente 350 mg/ml de profármaco; (b) de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 mg/ml de agente humectante; (c) de aproximadamente 16 a aproximadamente 22 mg/ml de uno o más agentes tamponantes para hacer que sea de neutra a muy ligeramente básica (pH 8,5); (d) de aproximadamente 65 a aproximadamente 85 mg/ml de un agente de suspensión; (e) hasta aproximadamente el 2% (p/v) de conservantes; y (f) agua q.s. hasta el 100%. Lo más preferiblemente los ingredientes inactivos en la formulación trimestral serán polisorbato 20 (aproximadamente 10 mg/ml), polietilenglicol 4000 (aproximadamente 75 mg/ml), monohidrato de ácido cítrico (aproximadamente 7,5 mg/ml), monohidrato de dihidrógeno de fosfato de sodio (aproximadamente 6 mg/ml), hidróxido de sodio (aproximadamente 5,4 mg/ml) y agua para inyección. En particular, dicha composición para la formulación mensual comprenderá en peso en base al volumen total de la composición: (a) de aproximadamente el 3% al 20% (p/v) del profármaco; (b) de aproximadamente el 0,5% al 2% (p/v) de un agente humectante; (c) uno o más agentes tamponantes suficientes para hacer que la composición sea de neutra a muy ligeramente básica (pH 8,5); (d) de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 2% (p/v) de un agente de suspensión; (e) hasta aproximadamente el 2% (p/v) de conservantes; y (f) agua q.s. hasta el 100%. Preferiblemente, la suspensión acuosa se elaborará en condiciones estériles y no se usarán conservantes. Los métodos apropiados para preparar asépticamente el palmitato de paliperidona se describen en la WO 2006/114384.

La forma de dosificación acuosa preferida contiene ingredientes inactivos que son polisorbato 20, polietilenglicol 4000, monohidrato de ácido cítrico, anhidro fosfato de hidrógeno disódico, monohidrato de fosfato de dihidrógeno sódico, hidróxido sódico y agua para inyección.

Como se usa en la presente, una dosis o dosificación se expresa en miligramos (mg) de palmitato de paliperidona. La dosificación de palmitato de paliperidona también puede expresarse como mg equivalentes (mg eq.) de paliperidona con aproximadamente 39, 78, 117, 156 y 234 mg de palmitato de paliperidona siendo equivalentes a aproximadamente 25, 50, 75, 100 y 150 mg eq. de paliperidona, respectivamente. Para la dosificación de depósito trimestral, prefiere dosificarse a los pacientes con aproximadamente 175 mg eq. a aproximadamente 525 mg eq. de paliperidona o de aproximadamente 273 mg a aproximadamente 819 mg de palmitato de paliperidona.

El término **“antipsicóticos”** o **“medicación de fármaco antipsicótico”** como se usa en la presente significa cualquier medicación usada para disminuir o mejorar los síntomas de psicosis en una persona con trastorno psicótico.

El término **“paciente psiquiátrico”**, como se usa en la presente, se refiere a un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, o experimento para un “trastorno mental” y “enfermedad mental” que se refieren a los que se proporcionan en el Diagnostic and Statistical Manual (DSM IV), American Psychological Association (APA). Los expertos en la técnica apreciarán que los ésteres de paliperidona (por ejemplo, palmitato de paliperidona) pueden administrarse a pacientes psiquiátricos para todos los usos conocidos de la risperidona. Estos trastornos mentales incluyen, pero no están limitados a, esquizofrenia; trastorno bipolar u otros estados de enfermedad en los que se evidencia psicosis, comportamiento agresivo, ansiedad o depresión. La esquizofrenia se refiere a afecciones caracterizadas como esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastornos esquizofreniformes, en DSM-IV-TR, como la categoría 295.xx. El trastorno bipolar se refiere a una afección caracterizada como un trastorno bipolar, en el DSM-IV-TR, como la categoría 296.xx, que incluye el trastorno bipolar I y el trastorno bipolar II. El DSM-IV-TR fue preparado por el grupo de trabajo sobre nomenclatura y estadística de la Asociación Americana de Psiquiatría, y proporciona descripciones claras de las categorías de diagnóstico. Las afecciones psicológicas patológicas, que son psicosis o pueden estar asociadas con rasgos psicóticos incluyen, pero no se limitan a los siguientes trastornos que se han caracterizado en el DSM-IV-TR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revisado, 3º Ed. (1994). El experto en la técnica reconocerá que hay nomenclaturas, nosologías, y sistemas de clasificación alternativas para afecciones psicológicas patológicas y que estos sistemas evolucionan con el progreso científico médico. Los ejemplos de afecciones psicológicas patológicas que pueden tratarse incluyen, pero no están limitadas a, retraso mental leve (317), retraso mental moderado (318.0), retraso mental grave (318.1), retraso mental profundo (318.2), gravedad del retraso mental no especificada (319), Trastornos autistas (299.00), trastorno de Rett (299.80), trastornos desintegrativos de la infancia (299.10), trastorno de Asperger (299.80), trastorno generalizado del desarrollo no especificado (299.80), trastorno por déficit de atención/hiperactividad de tipo combinado (314.01) trastorno por déficit de atención/hiperactividad de tipo predominantemente desatento (314.00), trastorno por déficit de atención/hiperactividad de tipo predominantemente hiperactivo-impulsivo (314.01), trastorno por déficit de atención/hiperactividad NOS (314.9), trastorno de conducta (inicio en la infancia y tipo adolescente 312.8), trastorno de oposición desafiante (313.81), trastorno de comportamiento disruptivo no especificado (312.9), tipo agresivo solitario (312.00), trastorno de conducta, tipo indiferenciado (312.90), trastorno de Tourette (307.23), trastorno crónico del tic motor o vocal (307.22), trastorno de tic transitorio (307.21), trastorno de tic NOS (307.20), delirio de intoxicación por alcohol (291.0), delirio de abstinencia de alcohol (291.0), demencia persistente inducida por alcohol (291.2), trastorno psicótico inducido por alcohol con delirios (291.5), trastorno psicótico inducido por alcohol con alucinaciones (291.3), intoxicación por anfetamina o simpaticomimética de acción similar (292.89), delirio por anfetamina o simpaticomimética de acción similar (292.81), psicótico inducido por anfetamina o simpaticomimética de acción similar con delirios (292.11), psicótico inducido por anfetamina o simpaticomimética de acción similar con alucinaciones (292.12), intoxicación por cocaína (292.89), delirio de intoxicación por cocaína (292.81), trastorno psicótico inducido por cocaína con delirios (292.11), trastorno psicótico inducido por cocaína con alucinaciones (292.12), intoxicación por alucinógenos (292.89), delirio por intoxicación por alucinógenos (292.81), trastorno psicótico inducido por alucinógenos con delirios (292.11), trastorno psicótico inducido por alucinógenos con delirios (292.12), trastorno del estado de ánimo inducido por alucinógenos (292.84), trastorno de ansiedad inducido por alucinógenos (292.89), trastorno relacionado con alucinógenos no especificado de otra manera (292.9), intoxicación por inhalación (292.89), delirio de intoxicación por inhalación (292.81), demencia persistente inducida por inhalación (292.82), trastorno psicótico inducido por inhalación con delirios (292.11), psicótico inducido por inhalación con alucinaciones (292.12), trastorno del estado de ánimo inducido por inhalación (292.89), trastorno de ansiedad inducido por inhalación (292.89), trastorno relacionado con inhalación no especificado de otra manera (292.9), delirio de intoxicación por opioides (292.81), trastorno psicótico inducido por opioides con delirios (292.11), delirio de intoxicación por opioides (292.81), Trastorno psicótico inducido por opioides con alucinaciones (292.12), trastorno del estado de ánimo inducido por opioides (292.84), intoxicación por fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar (292.89), delirio por intoxicación por fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar (292.81), trastorno psicótico inducido por fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar con delirios (292.11), trastorno psicótico inducido por fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar con alucinaciones (292.12), trastorno del estado de ánimo inducido por fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar (292.84), trastorno de ansiedad inducido por fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar (292.89), trastorno relacionado con fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar no especificado (292.9), intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), delirio por intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.81), delirio por abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.81), demencia persistente inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.82) trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos con delirios (292.11), trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos con alucinaciones (292.12), trastorno del estado de ánimo inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.84), trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), intoxicación por otras sustancias (o desconocidas) (292.89), delirio inducido por otras sustancias (o desconocidas) (292.81), demencia persistente inducida por otras sustancias (o desconocidas) (292.82), trastorno psicótico inducido por otras sustancias (o desconocidas) con delirios (292.11), trastorno psicótico inducido por otras sustancias (o desconocidas) con

alucinaciones (292.12), trastorno del estado de ánimo inducido por otras sustancias (o desconocidas) (292.84), trastorno de ansiedad inducido por otras sustancias (o desconocidas) (292.89) trastorno por otras sustancias (o desconocidas) no especificado (292.9), trastorno obsesivo compulsivo (300.3), trastorno de estrés postraumático (309.81), trastorno de ansiedad generalizada (300.02), trastorno de ansiedad no especificado (300.00), trastorno dismórfico corporal (300.7), hipocondría (o neurosis hipocondriaca) (300.7), trastorno de somatización (300.81), trastorno de somatoforma indiferenciado (300.81), trastorno de somatoforma no especificado (300.81), trastorno explosivo intermitente (312.34), cleptomanía (312.32), juego patológico (312.31), piromanía (312.33), tricotilomanía (312.39), y trastorno de control de impulsos NOS (312.30), esquizofrenia, tipo paranoide, (295.30), esquizofrenia, desorganizada (295.10), esquizofrenia, tipo catatónico, (295.20), esquizofrenia, tipo indiferenciado (295.90), esquizofrenia, tipo residual (295.60), trastorno esquizofreniforme (295.40), trastorno esquizoafectivo (295.70), trastorno delirante (297.1), trastorno psicótico breve (298.8), trastorno psicótico compartido (297.3), trastorno psicótico debido a una afección médica general con delirios (293.8), trastorno psicótico debido a una afección médica general con alucinaciones (293.82), trastornos psicóticos no especificados de otra manera (298.9), depresión mayor, episodio único, grave, sin rasgos psicóticos (296.23), depresión mayor, recurrente, grave, sin rasgos psicóticos (296.33), trastorno bipolar, mixto, grave, sin rasgos psicóticos (296.63), trastorno bipolar, mixto, grave, con rasgos psicóticos (296.64), trastorno bipolar, maníaco, grave, sin rasgos psicóticos (296.43), trastorno bipolar, maníaco, grave, con rasgos psicóticos (296.44), trastorno bipolar, depresivo, grave, sin rasgos psicóticos (296.53), trastorno bipolar, depresivo, grave, con rasgos psicóticos (296.54), trastorno bipolar II (296.89), trastorno bipolar no especificado (296.80), trastornos de la personalidad, paranoide (301.0), trastornos de la personalidad, esquizoide (301.20), trastornos de la personalidad, esquizotípico (301.22), trastornos de la personalidad, antisocial (301.7), y trastornos de la personalidad, límite (301.83). Los números entre paréntesis se refieren a las categorías de DSM-IV-TR.

El término "**cantidad terapéuticamente eficaz**", como se usa en la presente, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en humanos que está siendo buscada por un investigador, médico u otro practicante clínico, que incluye el alivio de los síntomas de La enfermedad o trastorno que se está tratando.

Los expertos en el tratamiento de enfermedades podrían determinar fácilmente la cantidad eficaz de paliperidona a administrar para el tratamiento de las enfermedades enumeradas anteriormente. A modo de ejemplo, una cantidad eficaz de paliperidona para el tratamiento de trastornos mentales sería de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal por día. Para la dosificación de depósito mensual, se prefiere dosificar a los pacientes con aproximadamente 25 mg-eq. a aproximadamente 150 mg eq. de paliperidona o aproximadamente 39 mg a aproximadamente 234 mg de palmitato de paliperidona. La cantidad de palmitato de paliperidona se proporciona en una cantidad suficiente para proporcionar la dosis equivalente de paliperidona después de que la fracción de ácido palmítico se haya eliminado del éster (por ejemplo, 156 mg corresponden a 100 mg de paliperidona). Para la dosificación de depósito trimestral, se prefiere dosificar a los pacientes con aproximadamente 175 mg eq. a aproximadamente 525 mg eq. de paliperidona o aproximadamente 273 mg a aproximadamente 819 mg de palmitato de paliperidona.

Tabla 3. Conversión entre mg de PP y mg eq. de paliperidona para PP1M y PP3M

Dosis de PP1M (mg de PP)	Dosis de PP1M (mg eq. de Paliperidona)	Dosis de PP3M (mg de PP)	Dosis de PP3M (mg eq. de Paliperidona)
78 mg	50 mg eq.	273 mg eq.	175 mg eq.
117 mg	75 mg eq.	410 mg eq.	263 mg eq.
156 mg	100 mg eq.	546 mg eq.	350 mg eq.
234 mg	150 mg eq.	819 mg eq.	525 mg eq.

PP, palmitato de paliperidona; PP3M, Formulación trimestral de PP; PP1M, formulación mensual de PP

Los siguientes ejemplos no limitativos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención.

Ejemplo 1. Metodología

Modelos de farmacocinética poblacional

Se desarrolló un modelo de farmacocinética (PK) poblacional completo para el palmitato de paliperidona en base a los datos de estudios previos de sujetos con esquizofrenia. Brevemente, se desarrolló un modelo de PK poblacional, usando el método de estimación condicional de primer orden (FOCE), para estimar los parámetros de PK poblacional de paliperidona después de la administración de dosis únicas y múltiples de PP3M. El modelo de PK poblacional se construyó usando datos de un estudio de fase I (NCT01559272) y de fase III (NCT01529515). El modelo de PK poblacional final se basó en 8990 muestras de PK de 651 pacientes.

Los modelos PP1M y PP3M eran modelos de un compartimento con eliminación de primer orden. En el

submodelo de absorción de PP1M, una fracción de la dosis se introdujo en el compartimento central con relativa rapidez mediante un proceso de orden cero. Después de un cierto tiempo de retraso, la fracción restante de la dosis se introdujo en la circulación sistémica a través de un proceso de primer orden. El submodelo de absorción de PP3M consistió en 2 procesos de absorción saturables.

Simulaciones basadas en modelos

Se usó el modelo de PK poblacional para simular escenarios de régimen de dosificación predefinidos. Las concentraciones en plasma de paliperidona se simularon en base a las estimaciones del modelo PK poblacional final usando perfiles de 5000 pacientes. La población de pacientes para la simulación se construyó mediante muestreo, con reemplazo de los datos demográficos de los pacientes en el conjunto de datos usado para el desarrollo de los modelos de PP1M⁴ y PP3M. Las simulaciones PK se realizaron en NONMEM versión 7.3.0 y la gestión/procesamiento de datos de salida NONMEM se realizó usando R 3.0.2 (Guías de usuario NONMEM, Icon Development solutions, Ellicott City, MD). Se trazaron la mediana de la población y el intervalo de predicción del 90% de los perfiles simulados de concentración en plasma-tiempo y se presentaron gráficamente para evaluar el resultado.

Ventanas de dosificación y dosis olvidadas

- Se realizaron simulaciones para evaluar la ventana de dosificación durante:
 - (i) cambio de PP1M (150 o 50 mg eq.) a PP3M (525 o 175 mg eq.) en la semana 17 y con una ventana de dosificación de ± 1 semana; y
 - (ii) terapia de mantenimiento con PP3M (525 o 175 mg eq.) en la semana regular 12 y con un intervalo de dosificación de ± 1 a 3 semanas
- También se simularon los perfiles de concentración en plasma de paliperidona - tiempo para los escenarios de dosis olvidada cuando se olvidó la tercera dosis de PP3M de 525 mg eq. y se reinició el tratamiento dependiendo de la duración desde la última dosis.

Tabla 4. Conversión entre mg de PP y mg eq. de paliperidona para PP1M y PP3M

Dosis de PP1M (mg de PP)	Dosis de PP1M (mg eq. de Paliperidona)	Dosis de PP3M (mg de PP)	Dosis de PP3M (mg eq. de Paliperidona)
78 mg	50 mg eq.	273 mg eq.	175 mg eq.
117 mg	75 mg eq.	410 mg eq.	263 mg eq.
156 mg	100 mg eq.	546 mg eq.	350 mg eq.
234 mg	150 mg eq.	819 mg eq.	525 mg eq.

PP, palmitato de paliperidona; PP3M, Formulación trimestral de PP; PP1M, formulación mensual de PP

Tabla 5. Régimen de reinicio de dosificación para las simulaciones de dosis olvidadas

Intervalo de tiempo de dosis olvidada	Tratamiento de reinicio
<4 meses	Continuar PP3M Q12W
4-9 meses	tratamiento reiniciado con 2 inyecciones en deltoides de PP1M separadas por una semana, seguido de dosificación de PP3M Q12W
>9 meses	Inyección en deltoides de 150 mg eq. de PP1M en el día 1 e inyección en deltoides de 100 mg eq. de PP1M en el día 8, seguido de 3 inyecciones de PP1M adicionales, antes de continuar con la dosificación de PPP3M Q12W

- Además, se simularon las concentraciones en plasma de paliperidona frente al tiempo después de suspender múltiples dosis de PP3M.

Evaluación de Q12W frente a Q13W

- Finalmente, también se realizaron simulaciones para comparar la dosis de Q12W frente a Q13W en estado estacionario con PP3M y para demostrar el impacto de la dosificación trimestral real (13 semanas) sobre los niveles de paliperidona.

Resultados:

En la figura 1, el cambio de PP1M a PP3M en un valor predeterminado de la semana 17 ± 1 semana resultando en:

Tabla 6

Ventana		C_{min} (ng/ml)
+1 semana	Referencia	11.6
dosis de 50 mg eq. de PP1M cambiada a 175 mg eq. de PP3M	Modificado	10.2
-1 semana	Referencia	58.2
dosis de 150 mg eq. de PP1M cambiada a 525 mg eq. de PP3M	Modificado	60.2

Como se ilustra en la FIG. 1 cambiar de 50 mg eq. de PP1M a 175 mg eq. de PP3M en la semana 18 en lugar de en la semana 17 llevó a una disminución en C_{min} de 11,6 ng/ml a 10,2 ng/ml, y el cambio de 150 mg eq. de PP1M a 525 mg eq. de PP3M en la semana 16 en lugar de la semana 17 llevó a un aumento en la C_{max} de 58,2 ng/ml a 60,2 ng/ml. Estos cambios en las concentraciones en plasma son relativamente pequeños cuando se permite una ventana de ± 1 semana en el momento de cambiar de PP1M a PP3M.

En las FIGS. 2A-2B se modeló el PP3M con una semana de dosificación de 12 semanas. En la FIG. 2A, las simulaciones de la semana X se realizaron con la potencia de dosis más alta de PP3M de 525 mg eq. para simular el escenario del peor caso (es decir, el mayor % de aumento en C_{max}).

Tabla 7

525 mg eq. PP3M	C_{max} (ng/ml)
Referencia	56.4
Modificado (-1 semana)	57.1
Modificado (-2 semana)	58.0
Modificado (-3 semana)	58.8

En la FIG. 2B, las simulaciones de +X semanas se realizaron con la potencia de dosis más baja de PP3M de 175 mg eq. para simular el peor de los casos (es decir, la mayor caída % de C_{min}) ya que la dosis más baja tiene el $t_{1/2}$ aparente más corto.

Tabla 8

175 mg eq. PP3M	C_{min} (ng/ml)
Referencia	11.0
Modificado (+1 semana)	10.3
Modificado (+2 semana)	9.7
Modificado (+3 semana)	9.0

Después de la estabilización en PP3M, la administración de 175 mg eq. PP3M:

1 semana más tarde de lo programado: C_{min} disminuyó en 0,7 ng/ml

2 semanas más tarde de lo programado: C_{min} disminuyó en 1,3 ng/ml

3 semanas más tarde de lo programado: C_{min} disminuyó en 2,0 ng/ml

Después de la estabilización en PP3M, administración de 525 mg eq. de PP3M,

1 semana antes de lo programado: C_{max} aumentó en 0,7 ng/ml

2 semanas antes de lo programado: C_{max} aumentó en 1,6 ng/ml

3 semanas antes de lo programado: C_{max} aumentó en 2,4 ng/ml

La FIG. 2B ilustra las simulaciones realizadas con 12 semanas con una ventana máxima posible de +3 semanas. Sin embargo, 3 meses son 13 semanas, por lo tanto, las simulaciones ilustran una ventana de 3 meses +2 semanas. Estos cambios en las concentraciones en plasma son relativamente pequeños y justifican una ventana de ± 3 semanas para la administración Q12W de PP3M, que corresponde a una ventana de ± 2 semanas para la administración Q13W (es decir, cada 3 meses).

Las FIGS. 4A-4C ilustran la concentración en plasma predicha de PP3M (525 mg. eq.) a varios intervalos de tiempo. Se observaron resultados similares en plasma de paliperidona para otras potencias de dosificación. Concentración en plasma de paliperidona similar a la que se logró antes de la dosis olvidada con el siguiente tratamiento de reinicio:

- PP3M olvidado durante <4 meses, tratamiento reiniciado con inyecciones regulares de PP3M
- PP3M olvidado entre 4–9 meses, tratamiento reiniciado con 2 inyecciones en deltoides de PP1M separadas por una semana, seguido de dosificación de PP3M Q12W usando el régimen descrito en la tabla siguiente:

Tabla 9. Régimen de reinicio tras olvidar ≥ 4 meses hasta 9 meses de PP3M

Última dosis de PP3M	Administrar PP1M, dos dosis separadas una semana (en músculo deltoides)		Luego administrar PP3M (en músculo deltoides ^a o glúteo)
	Día 1	Día 8	1 mes después del día 8
175 mg eq.	50 mg → eq.	50 mg → eq.	175 mg eq.
263 mg eq.	75 mg → eq.	75 mg → eq.	263 mg eq.
350 mg eq.	100 mg → eq.	100 mg → eq.	350 mg eq.
525 mg eq.	100 mg → eq.	100 mg → eq.	525 mg eq.

- PP3M olvidado durante >9 meses, tratamiento reiniciado con PP1M durante 4 meses antes de la continuación de PP3M Q12W

- La concentración de $\geq 7,5$ ng/ml se mantuvo hasta de 10 a 14 meses después de la interrupción de 350 y 525 mg eq. de PP3M.
- La concentración de paliperidona de 7,5 ng/ml se asocia con una ocupación del receptor D₂ del 60% y se cree que es necesaria para la eficacia antipsicótica⁵. Por lo tanto, estas simulaciones apoyan el reinicio con por lo menos 4 meses de tratamiento con PP1M (antes de la transición a PP3M) si se olvida una dosis de mantenimiento de PP3M durante más de 9 meses.

Simulaciones adicionales también mostraron un resultado similar con otras potencias de dosis (datos no mostrados).

REIVINDICACIONES

1. Un depósito de palmitato de paliperidona inyectable para su uso en el tratamiento de un paciente con necesidad de tratamiento psiquiátrico seleccionado de psicosis, esquizofrenia, o trastorno bipolar que ha sido tratado con un depósito de palmitato de paliperidona inyectable trimestral, en donde dicho paciente ha olvidado durante un período de nueve meses o más la siguiente dosis de mantenimiento programada del depósito de palmitato de paliperidona inyectable trimestral, por un régimen de dosificación que comprende:

(1) administrar intramuscularmente en el músculo deltoides de dicho paciente una primera dosis de carga de reinicio de 150 mg eq. de un depósito de palmitato de paliperidona inyectable mensual;

(2) administrar intramuscularmente en el músculo deltoides de dicho paciente una segunda dosis de reinicio de 100 mg eq. del depósito de palmitato de paliperidona inyectable mensual entre aproximadamente el 4º día y aproximadamente el 12º día después de la administración de dicha primera dosis de carga de reinicio;

(3) administrar intramuscularmente en el músculo deltoides o glúteo de dicho paciente una primera dosis de mantenimiento de reinicio de 50 mg eq. a aproximadamente 150 mg eq. del depósito de palmitato de paliperidona inyectable mensual en aproximadamente el 37º día a aproximadamente el 37º día después de administrar la segunda dosis de carga de reinicio;

(4) administrar intramuscularmente en el músculo deltoides o glúteo de dicho paciente una segunda dosis de mantenimiento de reinicio de aproximadamente 50 mg eq. a aproximadamente 150 mg eq. del depósito de palmitato de paliperidona inyectable mensualmente entre aproximadamente el 23º día y aproximadamente el 37º día después de la administración de la primera dosis adicional de mantenimiento;

(5) administrar intramuscularmente en el músculo deltoides o glúteo de dicho paciente una tercera dosis de mantenimiento de reinicio de aproximadamente 50 mg eq. a aproximadamente 150 mg eq. del depósito de palmitato de paliperidona inyectable mensualmente entre aproximadamente el 23º día y aproximadamente el 37º día después de la administración de la segunda dosis de mantenimiento; y

(6) administrar intramuscularmente en el músculo deltoides o glúteo de dicho paciente de aproximadamente 175 mg eq. a aproximadamente 525 mg eq. de la formulación trimestral de palmitato de paliperidona entre aproximadamente el 23º día y aproximadamente el 37º día después de la administración de la tercera dosis de mantenimiento de palmitato de paliperidona inyectable mensualmente.

2. El depósito de palmitato de paliperidona inyectable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho paciente tiene necesidad de tratamiento para psicosis.

3. El depósito de palmitato de paliperidona inyectable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho paciente tiene necesidad de tratamiento para esquizofrenia.

4. El depósito de palmitato de paliperidona inyectable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho paciente tiene necesidad de tratamiento para trastorno bipolar.

5. un depósito de palmitato de paliperidona inyectable para su uso en el tratamiento de un paciente con necesidad de un tratamiento psiquiátrico seleccionado de psicosis, esquizofrenia, o trastorno bipolar que ha sido tratado con un depósito de palmitato de paliperidona inyectable trimestral, en donde dicho paciente ha olvidado durante un período de más de o igual a cuatro meses y hasta nueve meses la siguiente dosis de mantenimiento programada del depósito de palmitato de paliperidona inyectable trimestral, que comprende:

(1) administrar intramuscularmente en el músculo deltoides de dicho paciente una primera dosis de carga de reinicio de un depósito de palmitato de paliperidona inyectable mensual;

(2) administrar intramuscularmente en el músculo deltoides o glúteo de dicho paciente una segunda dosis de reinicio del depósito de palmitato de paliperidona inyectable mensual entre aproximadamente el 4º día y aproximadamente el 12º día (por ejemplo, aproximadamente el 8º día ± 4) después de la administración de dicha primera dosis de carga de reinicio; y

(3) administrar intramuscularmente en el músculo deltoides o glúteo de dicho paciente la formulación trimestral de reinicio de palmitato de paliperidona en el intervalo de aproximadamente 175 mg eq. a aproximadamente 525 mg eq. entre aproximadamente el 23º día y aproximadamente el 37º día después de la administración de la segunda dosis de carga de reinicio de palmitato de paliperidona inyectable mensualmente en donde dichas primera y segunda dosis de carga de reinicio y la formulación trimestral de reinicio de la dosis de palmitato de paliperidona se seleccionan de la tabla siguiente en base a la cantidad de la dosis olvidada.

5	Dosis de PP3M olvidada	Administrar PP1M, dos dosis (en músculo deltoides)		Luego administrar PP3M (en músculo deltoides ^a o glúteo)
		Primera dosis de reinicio	Segunda dosis de reinicio	Dosis de mantenimiento
10	175 mg eq.	50 mg eq.	50 mg eq.	175 mg eq.
	263 mg eq.	75 mg eq.	75 mg eq.	263 mg eq.
	350 mg eq.	100 mg eq.	100 mg eq.	350 mg eq.
	525 mg eq.	100 mg eq.	100 mg eq.	525 mg eq.
15	6. El depósito de palmitato de paliperidona inyectable para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho paciente tiene necesidad de tratamiento para psicosis.			
20	7. El depósito de palmitato de paliperidona inyectable para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho paciente tiene necesidad de tratamiento para esquizofrenia.			
	8. El depósito de palmitato de paliperidona inyectable para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho paciente tiene necesidad de tratamiento para trastorno bipolar.			
25	9. El depósito de palmitato de paliperidona inyectable para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5, o 7 en donde la esquizofrenia es una afección enumerada en el DSM-IV-TR en la categoría 295.xx.			
30	10. El depósito de palmitato de paliperidona inyectable para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 5, u 8 en donde la esquizofrenia es una afección enumerada en el DSM-IV-TR en la categoría 296.xx.			

FIG. 1

Cambiar de PP1M a PP3M en la semana predeterminada 17±1 semana

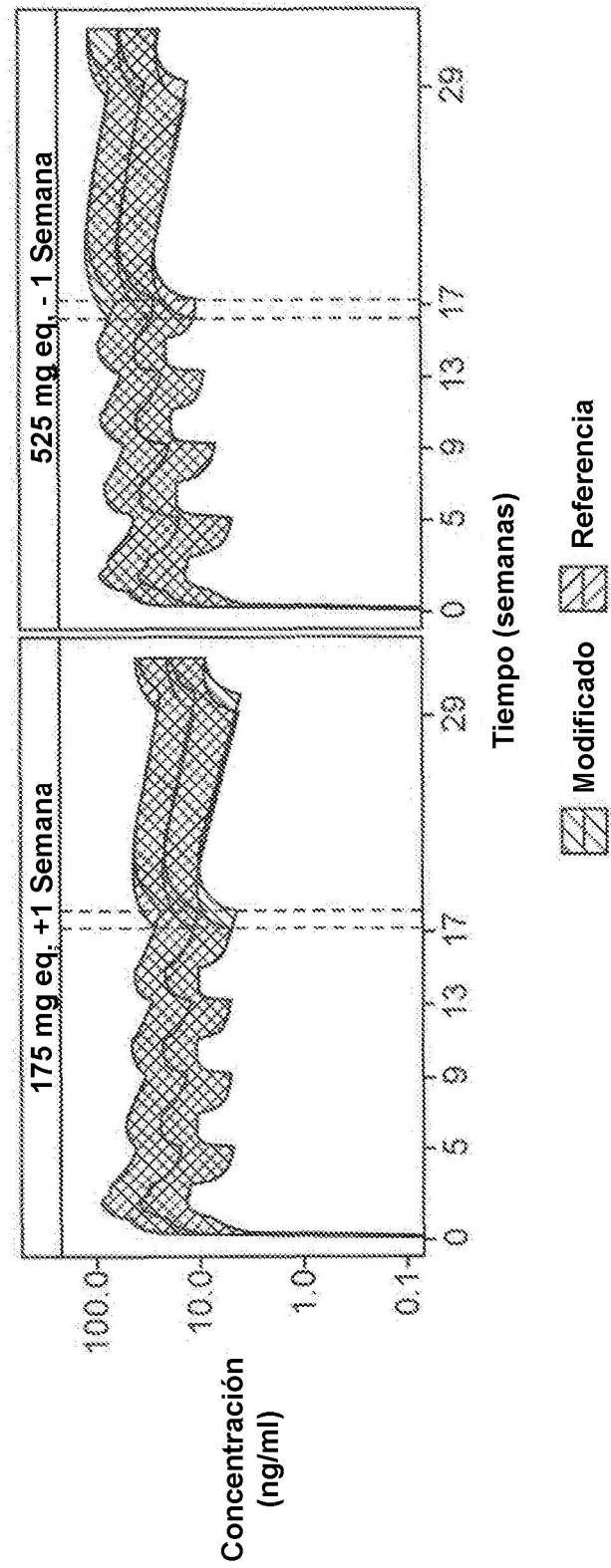


FIG. 2A

Ventana de dosificación alrededor del intervalo de dosificación de 12 semanas programado regularmente

Antes de la inyección programada regularmente (525 mg eq. PP3M)

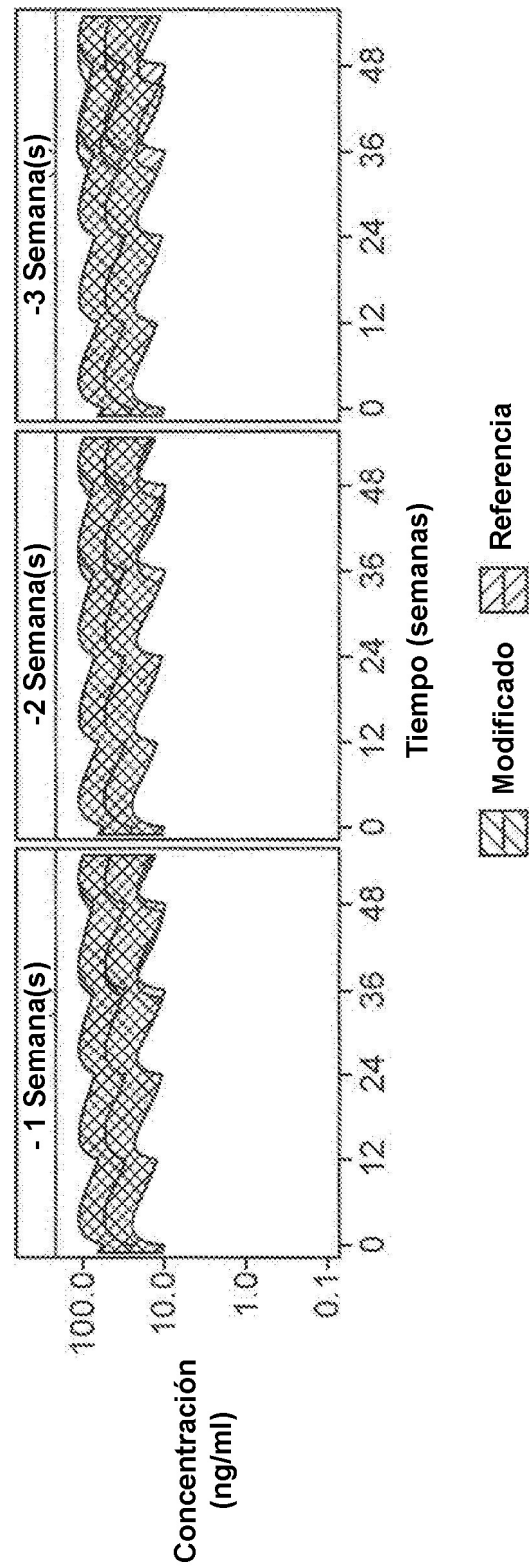


FIG. 2B

Ventana de dosificación alrededor del intervalo de dosificación de 12 semanas programado regularmente

Después de inyección programada regularmente (175 mg eq. PP3M)

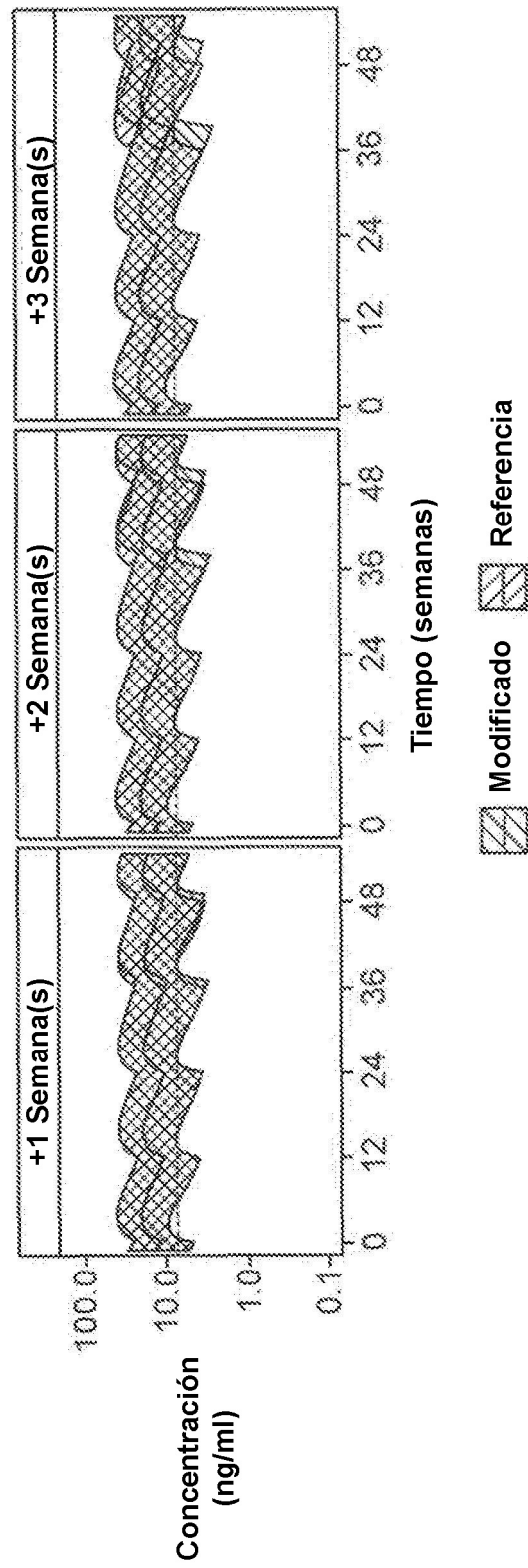


FIG. 3

Ilustración de ventanas de dosificación para régimen de dosificación de PP1M y PP3M

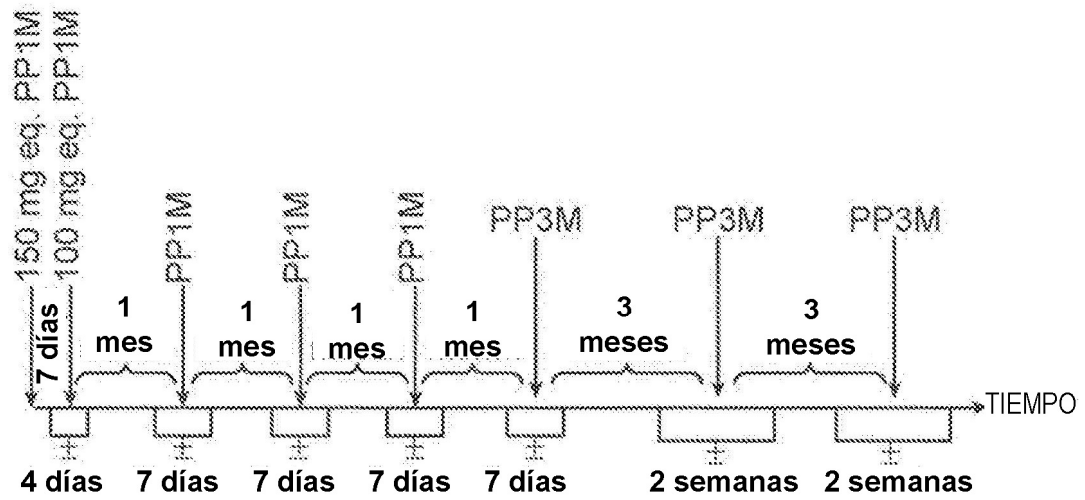
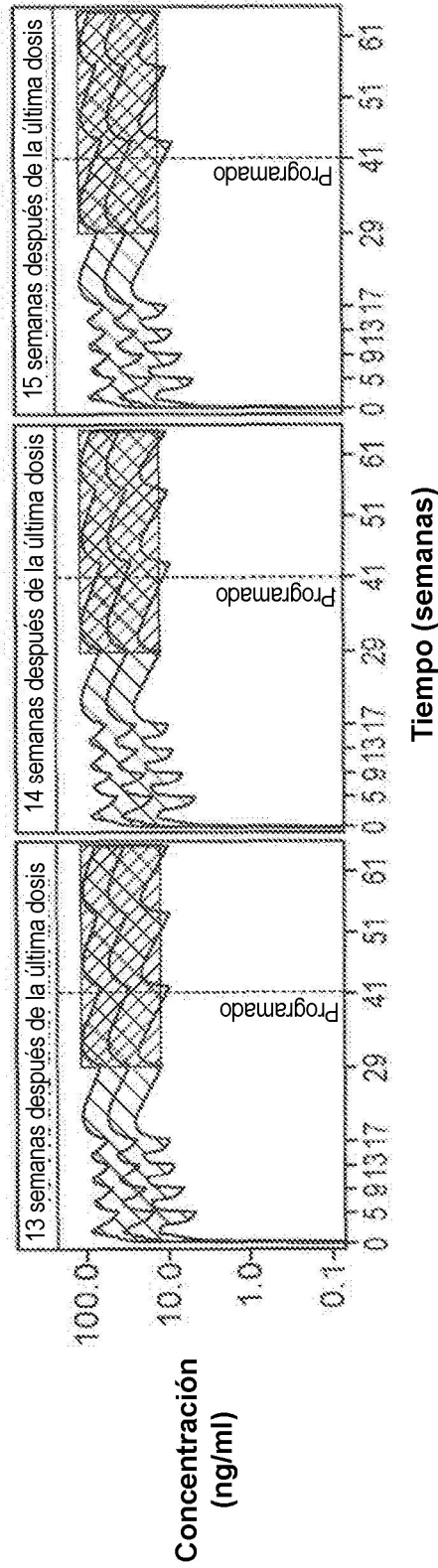


FIG. 4A

Concentración de plasma predicha de PP3M (525 mg eq.)

Dosis olvidada para <4 meses



concentraciones de paliperidona medianas

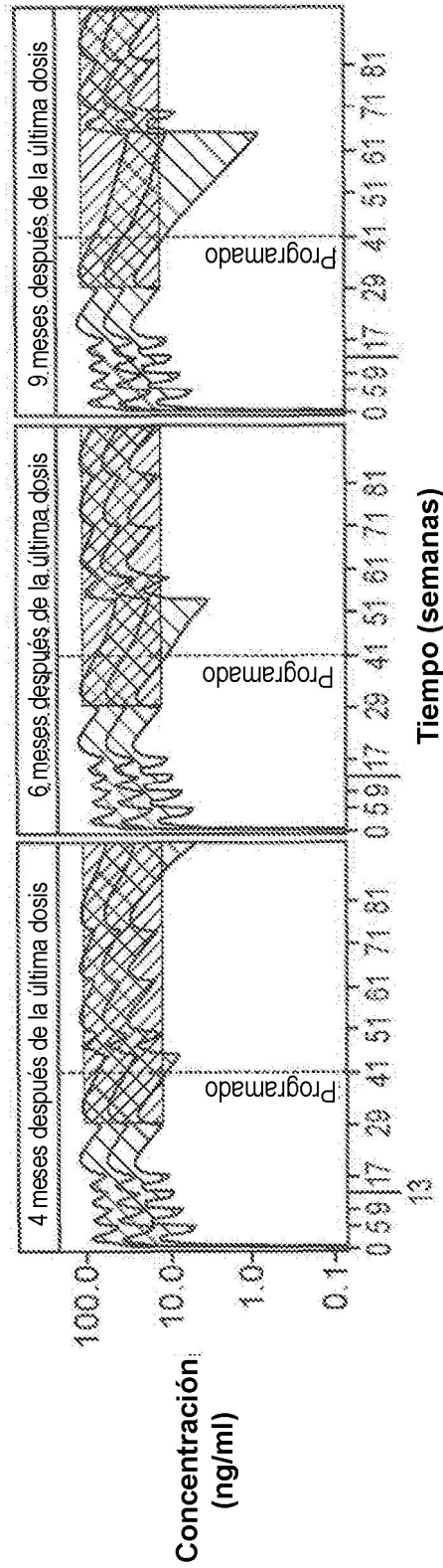
intervalos de predicción

Intervalo valle-pico antes de que se olvidase la dosis de PP3M

FIG. 4B

Concentración de plasma predicha de PP3M (525 mg eq.)

Dosis olvidada para <4 meses



concentraciones de paliperidona medianas

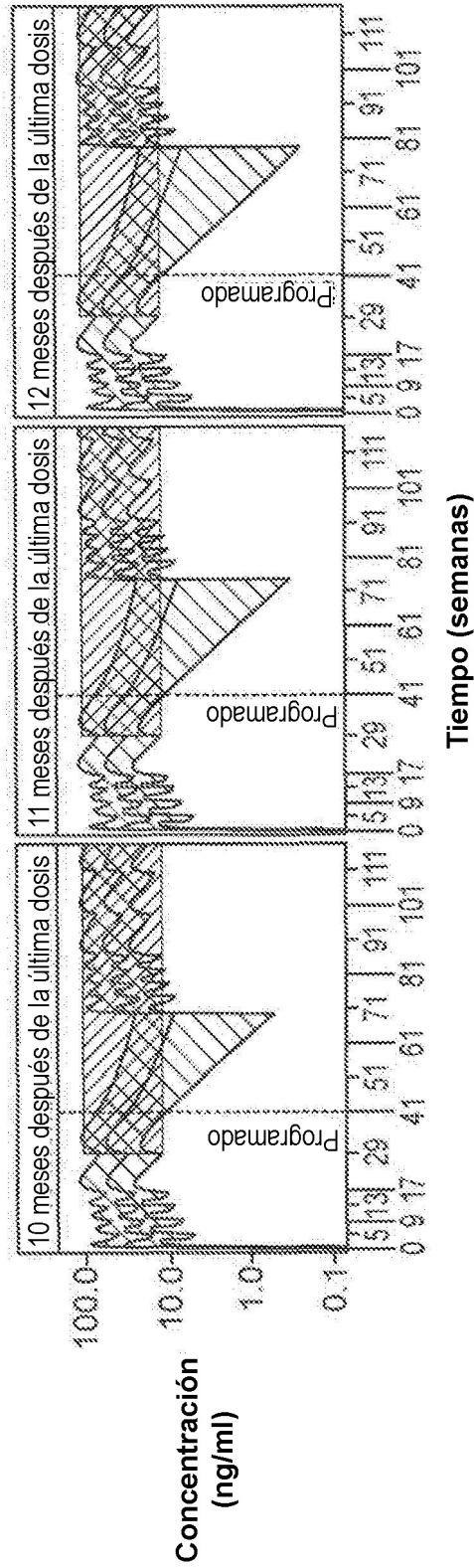
intervalos de predicción

Intervalo valle-pico antes de que se olvidase la dosis de PP3M

FIG. 4C

Concentración de plasma predicha de PP3M (525 mg eq.)

Dosis olvidada para <4 meses



— concentraciones de paliperidona medianas

▨ intervalos de predicción

▩ Intervalo valle-pico antes de que se olvidase la dosis de PP3M