

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 035**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.05.2021 PCT/EP2021/062198**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.06.2022 WO2211860**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2021 E 21725105 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2024 EP 4025189**

54 Título: **Regímenes de dosificación asociados con formulaciones inyectables de paliperidona de liberación prolongada**

30 Prioridad:

30.11.2020 US 202063119363 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.10.2024

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

MILZ, RUTH;
WIEGAND, FRANK;
SANGA, PANNA y
LOUIE, JOHN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 981 035 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

Regímenes de dosificación asociados con formulaciones inyectables de paliperidona de liberación prolongada

5 CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona que tiene un intervalo de dosificación de seis meses (PP6M) para su uso en un método para estabilizar o disminuir el peso corporal de un paciente que ha sido tratado con una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona o a intervalos de un mes (PP1M) o a intervalos de tres meses (PP3M), como se define en las reivindicaciones adjuntas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los medicamentos antipsicóticos son el pilar fundamental del 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 son habitualmente eficaces para controlar los síntomas positivos de la esquizofrenia, pero son menos eficaces para moderar los síntomas negativos o el deterioro cognitivo asociado a 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 en general se caracterizan por su eficacia tanto contra los síntomas positivos como los negativos asociados a la esquizofrenia.

El palmitato de paliperidona es el éster de palmitato de la paliperidona (9-hidroxi-risperidona), un antagonista monoaminérgico que presenta 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 en comprimidos, se comercializa en los Estados Unidos (EE.UU.) para el tratamiento de la esquizofrenia y el mantenimiento del efecto.

El palmitato de paliperidona se ha 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 su solubilidad extremadamente baja en agua, los ésteres de paliperidona, como el palmitato de paliperidona, se disuelven lentamente después de una inyección intramuscular antes de ser hidrolizados a paliperidona y estar disponibles 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 seguir un régimen de tratamiento oral diario, es decir, problemas de cumplimiento. Los problemas de cumplimiento a menudo dan como resultado un empeoramiento de los síntomas, una respuesta subóptima al tratamiento, recaídas frecuentes y nuevas hospitalizaciones, y una incapacidad para beneficiarse de las terapias de rehabilitación y psicosociales. La inyección mensual de palmitato de paliperidona se ha desarrollado para proporcionar concentraciones plasmáticas sostenidas de paliperidona, lo que puede mejorar en gran medida el cumplimiento con la dosificación. El palmitato de paliperidona formulado como una nanosuspensión acuosa se describe en las Patentes de Estados Unidos N° 6.077.843 y N° 6.555.544. Además, los regímenes de dosificación de palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes se divulgan en las Patentes de Estados Unidos N° 9.439.906 y N° 10.143.693.

El palmitato de paliperidona es un fármaco antipsicótico atípico que se administra mediante inyección intramuscular. La formulación original del palmitato de paliperidona era un antipsicótico de administración una vez al mes y fue aprobado para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos en numerosos países. La eficacia aguda y sostenida y el perfil de tolerabilidad del palmitato de paliperidona una vez al mes se han demostrado en estudios clínicos con más de 3800 pacientes. El tratamiento continuado con palmitato de paliperidona una vez al mes en pacientes que inicialmente respondieron a él por empeoramiento agudo de los síntomas dio como resultado una reducción de casi 4 veces del riesgo de recaída en comparación con los pacientes asignados aleatoriamente a placebo. Una formulación de tres meses desarrollada posteriormente ofrece un intervalo de dosificación sustancialmente más largo: las inyecciones se administran una vez cada tres meses. Este intervalo de dosificación ampliado ofrece la perspectiva de menos oportunidades de incumplimiento que las formulaciones inyectables de acción prolongada disponibles anteriormente, reduciendo por tanto el riesgo de recaída como resultado de una concentración plasmática subterapéutica y sus consecuencias negativas asociadas en pacientes con esquizofrenia.

La paliperidona está disponible actualmente para uso terapéutico en 3 formulaciones: una formulación oral de liberación prolongada (comprimidos INVEGA® de liberación extendida [ER]; también denominados comprimidos INVEGA® de liberación prolongada [PR]), y dos formulaciones inyectables de acción prolongada (LAI) (inyección de palmitato de paliperidona inyectable de un mes [INVEGA SUSTENNA® o XEPLION®] e inyección de palmitato de paliperidona de tres meses [INVEGA TRINZA® o TREVICTA®]). Como se divulga en la presente, se está desarrollando otro producto de palmitato de paliperidona destinado a su administración una vez cada seis meses (inyección de seis

meses de palmitato de paliperidona), con vistas a mejorar aún más el cumplimiento y la comodidad.

Los pacientes que no toman regularmente su medicación pueden sufrir muchas consecuencias, entre las que destaca la recaída en la esquizofrenia. Para los antipsicóticos orales, los lapsos de medicación de tan sólo un día pueden duplicar el riesgo de rehospitalización. Esto da como resultado típicamente un empeoramiento de las comorbilidades psiquiátricas, la pérdida del empleo, la interrupción de la educación y el deterioro de las relaciones familiares. Las consecuencias biológicas incluyen la pérdida de plasticidad sináptica de las neuronas, especialmente en los lóbulos frontales. Funcionalmente, la recaída en la esquizofrenia se ha relacionado con la poda a nivel de las uniones neuronales sinápticas. En general, esto puede medirse radiológicamente por la contracción generalizada de la materia gris del cerebro, con el agrandamiento acompañante de los ventrículos cerebrales. Estos cambios son visibles en la exploración CT/MRI del cerebro. Con cada recaída sucesiva, típicamente se observan cambios progresivos adicionales en el cerebro. En la actualidad no existe cura conocida para la esquizofrenia, y el único método probado para tratar la enfermedad es la administración a largo plazo de medicamentos antipsicóticos junto con intervenciones sociales y conductuales. El factor que mejor predice la recaída en la esquizofrenia es el cumplimiento con la medicación antipsicótica.

Un producto de palmitato de paliperidona destinado a administrarse una vez cada seis meses plantea el desafío de que el paciente recuerde acudir a recibir el tratamiento exactamente a los seis meses. Esto se ve agravado adicionalmente por el hecho de que la duración de un mes varía entre 28 y 31 días. Debido a que la inyección está destinada a ser administrada por un profesional sanitario y no por uno mismo, es importante que los pacientes tengan flexibilidad para programar su visita a la clínica y recibir la inyección. La mayoría de los demás regímenes antipsicóticos (orales y LAI) se administran típicamente en un ciclo de un mes, y los pacientes vuelven a la clínica para renovar la receta o para recibir la inyección. Un intervalo de dosificación de seis meses supone un desafío único para garantizar el cumplimiento.

Los pacientes también se saltan a veces sus dosis de medicación. En consecuencia, hay una necesidad de volver a iniciar un régimen de dosificación para los pacientes que se saltan regularmente su dosis de medicación programada.

Además, el aumento de peso es un fenómeno muy común en el tratamiento de pacientes que requieren medicación antipsicótica. Durante el tratamiento a largo plazo con fármacos antipsicóticos en pacientes con trastorno de esquizofrenia o esquizoafectivo o cualquier otro trastorno psicótico, la obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular aumentan y, en su mayoría, repercuten negativamente en la morbilidad a largo plazo de los pacientes e incluso en la mortalidad. Los pacientes con trastornos mentales graves también se enfrentan a la estigmatización y a una calidad de vida reducida debido a los efectos secundarios del tratamiento, como el aumento de peso, especialmente los pacientes jóvenes en las etapas tempranas de su enfermedad. Evitar o estabilizar el aumento de peso puede ayudar a esos pacientes a mantener su vida social, reducir la estigmatización y aumentar su calidad de vida. Cualquier posibilidad de disminución del peso corporal o de estabilización del peso actual sería un beneficio para los pacientes tratados con risperidona o paliperidona que necesitan protección sintomática a largo plazo.

La US 2017/281629, concedida como US10143693B2, se refiere a un método para tratar a pacientes que se han saltado un tratamiento de formulación en suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona de 3 meses. La US 2019/183896 se refiere a un proceso para preparar ésteres micronizados de paliperidona. La WO 2016/157061 se refiere a un proceso aséptico de molienda húmeda para preparar una composición farmacéutica que comprende palmitato de paliperidona micronizado usando dos tipos de perlas de molienda. Anónimo: "Invega Sustenna Reference ID: 3657038", Invega, 1 de noviembre de 2014 (2014-11-01), páginas 1-56, XP055780705, Recuperado de Internet: URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022264s013s014lbl.pdf recuperado el 2021-03-01, se refiere a la etiqueta del producto aprobada por la FDA para INVEGA® SUSTENNA®.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas y proporciona una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona que tiene un intervalo de dosificación de seis meses (PP6M) para su uso en un método para estabilizar o disminuir el peso corporal de un paciente que ha sido tratado con una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona o a intervalos de un mes (PP1M) o a intervalos de tres meses (PP3M), en donde el método comprende administrar una última dosis de la PP1M o de la PP3M y luego administrar una dosis inicial de la PP6M, y en donde el paciente tiene un índice de masa corporal (IMC) de aproximadamente 25 a menos de aproximadamente 30 en el momento de la dosis inicial de la PP6M, en donde la PP6M comprende aproximadamente 312 mg/ml de palmitato de paliperidona, en donde la PP1M comprende aproximadamente 156 mg/ml de palmitato de paliperidona, en donde la PP3M comprende aproximadamente 312 mg/ml de palmitato de paliperidona, en donde las suspensiones inyectables de liberación prolongada de palmitato de paliperidona son composiciones acuosas que comprenden además un agente de suspensión, un tampón, y opcionalmente uno o más de un conservante y un agente isotonzante, y cualquiera de

A) cuando la dosis inicial de PP6M se administra aproximadamente 1 mes (± 7 días) después de que se haya administrado la última dosis de la PP1M, y

(Ai) cuando la última dosis de PP1M comprende aproximadamente 156 mg de palmitato de paliperidona, la dosis inicial de PP6M comprende aproximadamente 1092 mg de palmitato de paliperidona, o
(Aii) cuando la última dosis de PP1M comprende aproximadamente 234 mg de palmitato de paliperidona, la dosis inicial de PP6M comprende aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona,

(B) en donde la dosis inicial de PP6M se administra aproximadamente 3 meses (± 14 días) después de que se haya administrado la última dosis de PP3M, y

(Bi) cuando la última dosis de PP3M comprende aproximadamente 546 mg de palmitato de paliperidona, la dosis inicial de PP6M comprende aproximadamente 1092 mg de palmitato de paliperidona, o
(Bii) cuando la última dosis de PP3M comprende aproximadamente 819 mg de palmitato de paliperidona, la dosis inicial de PP6M comprende aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 representa un diagrama de flujo de un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado por principio activo y de grupos paralelos de la formulación de seis meses de palmitato de paliperidona.

La FIG. 2 representa un gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recaída durante la fase doble ciego hasta el mes 12.

La FIG. 3 representa un diagrama de Forest del porcentaje estimado (IC del 95%) de sujetos que permanecieron libres de recaída en el mes 12.

La FIG. 4 representa los perfiles de tiempo de concentración plasmática media de paliperidona después de la administración de PP3M (350 mg eq. o 525 mg eq.) y PP6M (700 mg eq. o 1000 mg eq.) en un estudio doble ciego.

La FIG. 9 representa gráficos de barras que muestran el cambio de peso medio y el cambio de peso anormal desde el valor de referencia de doble ciego para los pacientes tratados con PP6M.

La FIG. 10 representa un gráfico de barras que muestra el cambio de peso medio de pacientes de varias clases de peso (normal, con sobrepeso y obesos) tratados con PP6M.

La FIG. 11 representa un gráfico de barras que muestra el cambio de peso medio de pacientes de varios grupos de edad tratados con PP6M.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La materia inventiva actualmente divulgada puede entenderse más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada tomada junto con los ejemplos acompañantes, que forman parte de esta divulgación. Debe entenderse que estas invenciones no se limitan a las formulaciones, métodos o parámetros específicos descritos y/o mostrados en la presente, y que la terminología usada en la presente tiene el propósito de describir realizaciones particulares únicamente a modo de ejemplo y no se pretende que limite la invención reivindicada, que se define en las reivindicaciones adjuntas.

Cuando un valor se expresa como una aproximación mediante el uso del descriptor "aproximadamente" o "sustancialmente", se entenderá que el valor particular forma otra realización. En general, el uso de los términos "aproximadamente" o "sustancialmente" indica aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretende obtener mediante la materia divulgada y debe interpretarse en el contexto específico en el que se usa, basándose en su función.

Debe apreciarse que ciertas características de la invención que, para mayor claridad, se describen en la presente en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. Es decir, a menos que sea obviamente incompatible o excluida, cada realización individual se considera combinable con cualquier otra realización y dicha combinación se considera otra realización. A la inversa, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación.

Cuando están presentes, todos los intervalos son inclusivos y combinables. Por ejemplo, cuando se enumera un intervalo de "1 a 5", debe interpretarse que el intervalo enumerado incluye opcionalmente intervalos de "1 a 4", "1 a 3", "1-2", "1-2 y 4-5", "1-3 y 5", y similares. Además, cuando se proporciona positivamente una lista de alternativas, dicha lista también puede incluir realizaciones en las que puede excluirse cualquiera de las alternativas. Por ejemplo, cuando se describe un intervalo de "1 a 5", tal descripción puede admitir situaciones en las que se excluye cualquiera de 1, 2, 3, 4, o 5; por tanto, una enumeración de "1 a 5" puede admitir "1 y 3-5, pero no 2", o simplemente "en donde 2 no está incluido."

Como se usa en la presente, "PP1M" se refiere a una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona u otro tipo de formulación que tiene una cantidad de palmitato de paliperidona adecuada

para un intervalo de dosificación de aproximadamente un mes. Un ejemplo disponible comercialmente incluye INVEGA SUSTENNA® o XEPLION®. Consultar también la Patente de Estados Unidos N° 9.439.906.

5 Como se usa en la presente, "PP3M" se refiere a una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona u otro tipo de formulación que tiene una cantidad de palmitato de paliperidona adecuada para un intervalo de dosificación de aproximadamente tres meses. Un ejemplo disponible comercialmente incluye INVEGA TRINZA® o TREVICTA®. Véase también la Patente de Estados Unidos N° 10.143.693.

10 Como se usa en la presente, "PP6M" se refiere a una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona u otro tipo de formulación que tiene una cantidad de palmitato de paliperidona adecuada para un intervalo de dosificación de aproximadamente seis meses.

15 La paliperidona es eficaz para el tratamiento de la psicosis y se ha usado para tratar la esquizofrenia y los trastornos esquizoafectivos. Por consiguiente, la PP6M es adecuada para el tratamiento de trastornos psicóticos, incluyendo, entre otros, la esquizofrenia y/o el trastorno esquizoafectivo o el trastorno bipolar.

20 La PP6M se administra típicamente a pacientes que han sido tratados adecuadamente con PP1M (por ejemplo, INVEGA SUSTENNA®) durante varios meses y, en ciertas realizaciones, durante por lo menos cuatro meses, con dosis de PP1M de aproximadamente 156 mg o aproximadamente 234 mg de palmitato de paliperidona. Se prefiere además que las dos últimas dosis de PP1M tengan la misma potencia de dosificación antes de comenzar con la PP6M. Alternativamente, la PP6M se administra a pacientes que han sido tratados adecuadamente con PP3M (por ejemplo, INVEGA TRINZA®) durante por lo menos un ciclo de tres meses, con dosis de PP3M de aproximadamente 546 mg o aproximadamente 819 mg de palmitato de paliperidona.

25 La PP6M se proporcionará típicamente con una dosis en el intervalo de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1600 mg de palmitato de paliperidona para proporcionar una concentración terapéutica sostenida de paliperidona durante el intervalo de dosificación de seis meses. Preferiblemente, la PP6M se proporciona en potencias de dosis de aproximadamente 1092 mg o aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona. El producto farmacéutico hidroliza a la fracción activa, paliperidona, dando como resultado potencias de dosis de
30 aproximadamente 700 mg eq. o 1000 mg eq. de paliperidona, respectivamente.

35 La PP6M se proporciona preferiblemente en una jeringuilla precargada (copolímero de olefina cíclico) precargada o con 700 mg eq. (3,5 ml) o 1000 mg eq. (5,0 ml) de paliperidona (como 1092 mg o 1560 mg de palmitato de paliperidona, respectivamente) con un tapón de émbolo, un vástago de émbolo y un tapón de punta (caucho de bromobutilo), un tope posterior y una aguja, preferiblemente una aguja de seguridad de pared delgada de calibre 20 (G), 1½ pulgadas.

40 La PP6M está prevista para uso intramuscular. No se recomienda administrar por ninguna otra vía. Debe tenerse cuidado para evitar la inyección inadvertida en un vaso sanguíneo. Las dosis se administran preferiblemente en una única inyección; por ejemplo, las inyecciones divididas podrían cambiar el perfil de liberación. Por lo demás, se prefiere que las inyecciones se administren lentamente, en profundidad en el músculo del paciente, en particular, el deltoides o el glúteo. Típicamente, la PP6M se administra en el músculo glúteo, dado el volumen de la inyección.

45 Inyección intramuscular

Típicamente, independientemente del peso del paciente, la PP6M se administra por vía intramuscular usando una jeringuilla de pared delgada, por ejemplo, una aguja de calibre 20 (G), 1½ pulgadas en el músculo deltoides o el músculo glúteo. En la medida en la que se administra en el músculo deltoides, el palmitato de paliperidona se administra típicamente en el centro del músculo deltoides, preferiblemente alternando entre los dos músculos deltoides por inyección única (es decir, se usa el músculo deltoides opuesto en el siguiente intervalo de dosificación programado). Para la PP6M, se prefiere la administración intramuscular glútea. Por ejemplo, la PP6M puede administrarse en el cuadrante superior exterior del músculo glúteo. También se prefiere que las inyecciones glúteas se alternen entre los dos músculos glúteos por inyección única (es decir, se usa el músculo glúteo opuesto en el siguiente intervalo de dosificación programado).

55 Administración incompleta

60 La PP6M es típicamente un producto altamente concentrado. Como resultado, una consideración importante es asegurar la suspensión/resuspensión completa del producto antes de su administración. Para evitar una administración incompleta, la jeringuilla se sacude y/o se agita mecánicamente para obtener una dispersión uniforme de la suspensión. Por ejemplo, es preferible sacudir rápidamente la jeringuilla con el tapón de la punta de la jeringuilla apuntando hacia arriba durante por lo menos 15 segundos. Puede tomarse un breve descanso y, a continuación, la jeringuilla puede sacudirse, y preferiblemente se sacude, de nuevo durante otros 15 segundos. A continuación, la inyección se realiza preferiblemente inmediatamente o en el plazo de los 5 minutos siguientes a la última sacudida
65 para garantizar la resuspensión y que la aguja no se obstruya durante la inyección.

Debido a las características de liberación lenta de la PP6M, no se pretende que el producto se use en pacientes que están en transición inmediata de la terapia antipsicótica oral a la LAI. Más bien, se pretende que la PP6M se use en pacientes que están adecuadamente tratados o con PP1M o con PP3M en el momento de iniciar la PP6M. La determinación del tratamiento adecuado depende típicamente del criterio del médico prescriptor. Típicamente, la dosificación de PP6M se inicia A) un mes después de haber sido tratado adecuadamente con PP1M (por ejemplo, INVEGA SUSTENNA®) durante por lo menos cuatro meses; o B) tres meses después de haber establecido como tratamiento adecuado una dosis de PP3M (por ejemplo, INVEGA TRINZA®). La PP6M puede administrarse un mes ($\pm$ 7 días) después de la última inyección de PP1M, o tres meses ($\pm$ 14 días) después de la última inyección de PP3M.

Después de la inyección inicial de PP6M, debe administrarse cada seis meses. Si es necesario, puede realizarse un ajuste de la dosis cada seis meses en incrementos dentro del intervalo de 1092 mg a 1560 mg de palmitato de paliperidona sobre la base de la tolerabilidad y/o eficacia del paciente individual. Típicamente, la dosificación se ajusta a aproximadamente 1092 mg o a aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona. Debido a la naturaleza de acción prolongada de la PP6M, la respuesta del paciente a una dosis ajustada puede no ser evidente durante varios meses.

A menos que se indique lo contrario, como se usa en la presente, un "mes" se refiere a un mes del calendario gregoriano y puede variar desde tan solo 28 días (por ejemplo, febrero) hasta 31 días (por ejemplo, octubre), por ejemplo, 28, 29, 30 o 31 días. El punto temporal de seis meses refleja seis meses de calendario consecutivos. Como se indica en la presente, ciertas pruebas reflejadas en los ejemplos, incluyendo las simulaciones, se basaron en el uso de 30 días para un mes. Una "semana" se refiere a siete días.

Otro aspecto de la presente invención es un efecto observado para tratamientos con palmitato de paliperidona de acción más prolongada sobre la estabilización o disminución del peso en una población de pacientes para la cual la mayoría de los tratamientos provocan aumento de peso. En particular, se ha descubierto que la transición de pacientes que han sido tratados adecuadamente con PP1M o PP3M a PP6M puede reducir, detener o, potencialmente, revertir parcialmente un aumento de peso inducido por paliperidona, a la vez que se mantiene una buena eficacia farmacológica y se mantiene la prevención de recaídas.

Como resultado, la presente invención satisface una necesidad médica no cubierta para pacientes con sobrepeso tratados con risperidona o paliperidona que necesitan protección sintomática a largo plazo y, por lo tanto, tratamiento antipsicótico, pero para los que no es aceptable un aumento continuo de peso. El aumento de peso durante el tratamiento a largo plazo tiene efectos metabólicos que aumentan los factores de riesgo de una mayor morbilidad y mortalidad (por ejemplo, debido a enfermedades cardiovasculares). Además, el aumento de peso puede afectar a la movilidad y funcionalidad de los pacientes y reducir significativamente su calidad de vida. La formulación y el régimen de PP6M divulgados en la presente permiten un tratamiento neutro o reductor del peso de los pacientes a la vez que proporcionan la misma eficacia en comparación con otras formulaciones de paliperidona o palmitato de paliperidona (por ejemplo, PP1M o PP3M). La invención, que se define en las reivindicaciones adjuntas, proporciona una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona que tiene un intervalo de dosificación de seis meses (PP6M) para su uso en métodos para estabilizar o disminuir el peso corporal de un paciente que ha sido tratado con una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona a intervalos de un mes (PP1M) o a intervalos de tres meses (PP3M), en donde el método comprende administrar una última dosis de la PP1M o la PP3M y luego administrar una dosis inicial de la PP6M, y en donde el paciente tiene un índice de masa corporal (IMC) de aproximadamente 25 a menos de aproximadamente 30 en el momento de la dosis inicial de la PP6M, en donde la PP6M comprende aproximadamente 312 mg/ml de palmitato de paliperidona, en donde la PP1M comprende aproximadamente 156 mg/ml de palmitato de paliperidona, en donde la PP3M comprende aproximadamente 312 mg/ml de palmitato de paliperidona, en donde las suspensiones inyectables de liberación prolongada de palmitato de paliperidona son composiciones acuosas que comprenden además un agente de suspensión, un tampón, y opcionalmente uno o más de un conservante y un agente isotonzante, y cualquiera de

A) en donde la dosis inicial de la PP6M se administra aproximadamente 1 mes ($\pm$ 7 días) después de que se haya administrado la última dosis de la PP1M, y

(Ai) cuando la última dosis de la PP1M comprende aproximadamente 156 mg de palmitato de paliperidona, la dosis inicial de la PP6M comprende aproximadamente 1092 mg de palmitato de paliperidona, o

(Aii) cuando la última dosis de la PP1M comprende aproximadamente 234 mg de palmitato de paliperidona, la dosis inicial de la PP6M comprende aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona,

o

(B) en donde la dosis inicial de la PP6M se administra aproximadamente 3 meses ($\pm$ 14 días) después de que se haya administrado la última dosis de la PP3M, y

(Bi) cuando la última dosis de la PP3M comprende aproximadamente 546 mg de palmitato de paliperidona, la

dosis inicial de la PP6M comprende aproximadamente 1092 mg de palmitato de paliperidona, o (Bii) cuando la última dosis de la PP3M comprende aproximadamente 819 mg de palmitato de paliperidona, la dosis inicial de la PP6M comprende aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona.

En ciertas realizaciones, el paciente ha sido tratado con la PP1M durante por lo menos cuatro meses, por lo menos cinco meses o por lo menos seis meses. En otras realizaciones, el paciente ha sido tratado con la PP3M durante por lo menos un intervalo de 3 meses, por lo menos dos intervalos de 3 meses o por lo menos tres intervalos de 3 meses.

En las realizaciones en las que el paciente ha sido tratado con PP1M, la dosis inicial de PP6M se administra aproximadamente un mes (± 7 días) después de que se haya administrado la última dosis de la PP1M. Típicamente, cuando la última dosis de la PP1M es de aproximadamente 156 mg de palmitato de paliperidona, la dosis inicial de PP6M es de aproximadamente 1092 mg de palmitato de paliperidona. En otras realizaciones, cuando la última dosis de la PP1M es de aproximadamente 234 mg de palmitato de paliperidona, la dosis inicial de PP6M es de aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona.

En las realizaciones en las que el paciente ha sido tratado con PP3M, la dosis inicial de PP6M se administra aproximadamente tres meses (± 14 días) después de que se haya administrado la última dosis de PP1M. Típicamente, cuando la última dosis de PP3M es de aproximadamente 546 mg de palmitato de paliperidona, la dosis inicial de PP6M es de aproximadamente 1092 mg de palmitato de paliperidona. En otras realizaciones, cuando la última dosis de PP3M es de aproximadamente 819 mg de palmitato de paliperidona, la dosis inicial de PP6M es de aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona.

Después de la dosis inicial de PP6M, la PP6M se administra en intervalos de seis meses, como se indica en la presente.

Análisis adicionales de los datos mostraron beneficios particulares en pacientes con sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] de aproximadamente 25 y de menos de aproximadamente 30) y pacientes más jóvenes (de aproximadamente 18 a aproximadamente 25 años).

En ciertas realizaciones, en el momento de la última dosis de PP1M o PP3M, el paciente tiene un índice de masa corporal (IMC) de aproximadamente 25 a menos de aproximadamente 30.

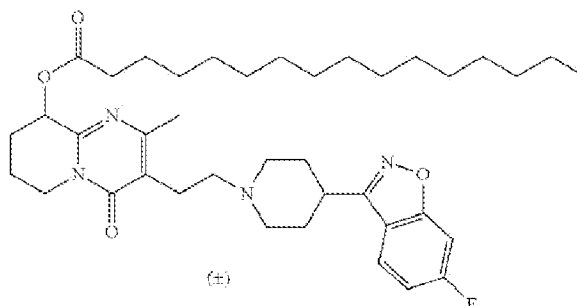
En otras realizaciones, en el momento de la última dosis de PP1M o PP3M, el paciente tiene una edad de aproximadamente 18 años a aproximadamente 25 años.

Típicamente, la estabilización del peso se refiere a un cambio del IMC de aproximadamente -1 a aproximadamente +1, o de aproximadamente -0,5 a aproximadamente +0,5, desde el punto temporal de la transición a PP6M (desde el momento de la dosis inicial de PP6M). Preferiblemente, el cambio del IMC es aproximadamente cero. Con respecto a la disminución del peso corporal, un cambio de peso negativo desde el punto temporal de la transición a PP6M puede considerarse una disminución de peso. Dicha estabilización o disminución de peso puede producirse en un plazo aproximado de doce meses desde el punto temporal de la transición a PP6M.

En otros aspectos, el peso corporal del paciente se evalúa o determina en el momento de la última dosis de PP1M o PP3M, en el momento de la dosis inicial de PP6M, en puntos temporales posteriores después de la transición a PP6M, o una combinación de los mismos.

Formulaciones de palmitato de paliperidona

Los ésteres de paliperidona son agentes antipsicóticos pertenecientes a la clase química de los derivados del 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 hexadecanoato de ($\pm$)-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-c]pirimidin-9-il. 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.

Como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 9.439.906, una formulación acuosa de un mes es una suspensión de nano partículas en donde las nano partículas tienen tamaños medios de menos de aproximadamente 2.000 nm a aproximadamente 100 nm. Por ejemplo, las nano partículas tienen un tamaño medio de partícula (d50) de aproximadamente 1.600 nm a aproximadamente 400 nm, o de aproximadamente 1.400 nm a aproximadamente 900 nm. El d90 es menor de aproximadamente 5.000 nm, o menor de aproximadamente 4.400 nm. El d10 es de aproximadamente 300 nm a aproximadamente 600 nm. Como se usa en la presente, d10: la parte de partículas con diámetros menores de este valor es del 10%; d50: la parte de partículas con diámetros menores de este valor es del 50%; d90: la parte de partículas con diámetros menores de este valor es del 90%; cuando se mide mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica, como fraccionamiento de flujo de campo de sedimentación, espectroscopia de correlación de fotones o centrifugación de disco.

En ciertas realizaciones, una formulación de tres meses (PP3M) tiene tamaños medios de partícula de menos de aproximadamente 20 µm a aproximadamente 1 µm. En otras realizaciones, las partículas tienen un tamaño medio de partícula (d50) de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 15 µm; de aproximadamente 3 µm a aproximadamente 10 µm; o de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 9 µm. El d90 es de aproximadamente 50 µm; de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 30 µm; o de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 20 µm. El d10 es de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 10 µm, o de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 5 µm.

En ciertas realizaciones, una formulación de seis meses (PP6M) tiene tamaños medios de partícula de menos de aproximadamente 30 µm a aproximadamente 1 µm; o de aproximadamente 20 µm a aproximadamente 1 µm. En otras realizaciones, las partículas tienen un tamaño medio de partícula (d50) de aproximadamente 3 µm a aproximadamente 25 µm; de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 15 µm; de aproximadamente 3 µm a aproximadamente 10 µm; o de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 9 µm. El d90 es de 60 µm; o de aproximadamente 50 µm; de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 30 µm; o de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 20 µm. El d10 es de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 15 µm; de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 10 µm; o de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 5 µm.

Las formulaciones acuosas de nanopartículas adecuadas se describen en la Patente de Estados Unidos N° 6.555.544. En algunas realizaciones, la formulación comprende micropartículas, un surfactante, un agente de suspensión y, opcionalmente, uno o más ingredientes adicionales seleccionados del grupo que consiste en conservantes, tampones y un agente isotonzante.

Se considera que los modificadores de superficie útiles para las formulaciones de palmitato de paliperidona incluyen aquellos que se adhieren físicamente a la superficie del agente activo, pero 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. Ejemplos representativos de excipientes incluyen gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), goma acacia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, alcohol cetostearílico, cera emulsionante cetomacrogol, ésteres de sorbitán, éteres alquílicos de polioxietileno, por ejemplo, éteres de macrogol como el cetomacrogol 1000, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno, por ejemplo, el TWEENS™ comercialmente disponible, polietilenglicoles, estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecil sulfato sódico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, 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 Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado conjuntamente por la American Pharmaceutical Association y 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 combinarse dos o más modificadores de superficie.

Los modificadores de superficie particularmente preferidos incluyen polivinilpirrolidona; tiloxapol; poloxámeros, como PLURONIC™ F68, F108 y F127 que son copolímeros en 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 éster dioctil del ácido sulfosuccínico sódico, disponible de Cytec Industries; DUPONOL™ P, que es un lauril sulfato sódico de DuPont; TRITON™ X-200, que es un sulfonato de alquil aril poliéter de Rohm and Haas; TWEEN™ 20, 40, 60 y 80, que son ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán disponibles de ICI Speciality 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 hexildeciltrimetilamonio (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 el tiloxapol y un poloxámero, preferiblemente Pluronic™ F108 y Pluronic™ F68.

El Pluronic™ F108 corresponde al poloxámero 338 y es el copolímero en bloque de polioxietileno, polioxipropileno que se ajusta generalmente 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 del modificador de superficie depende de varios parámetros. La cantidad óptima del modificador de superficie puede depender, por ejemplo, del modificador de superficie particular seleccionado, de la concentración micelar crítica del modificador de superficie si forma micelas, de la 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 superficie del palmitato de paliperidona. En el caso del palmitato de paliperidona (palmitato de 9-hidroxirisperidona) se prefiere usar PLURONIC™ F108 como 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 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 eficaz. 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 de la atrición.

Un procedimiento general para preparar las partículas descritas en la presente incluye (a) obtener palmitato de paliperidona; (b) añadir el palmitato de paliperidona 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 medio efectivo de las partículas.

El palmitato de paliperidona puede prepararse usando técnicas conocidas en la técnica. Se prefiere que el tamaño de partícula del palmitato de paliperidona sea de menos de aproximadamente 100 μm , según se determina mediante análisis granulométrico. Si el tamaño de partícula del palmitato de paliperidona es mayor de aproximadamente 100 μm , se prefiere que el tamaño de las partículas del palmitato de paliperidona se reduzca a menos de 100 μm .

A continuación, el palmitato de paliperidona puede añadirse a un medio líquido en el que es esencialmente insoluble para formar una premezcla. La concentración de palmitato de paliperidona en el medio líquido (peso en porcentaje en peso) puede variar ampliamente y depende del modificador de superficie seleccionado y de otros factores. Las concentraciones adecuadas de palmitato de paliperidona en las composiciones varían de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 60%, preferiblemente es de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 30%, y más preferiblemente, es de aproximadamente un 7% (p/v). Para PP1M, actualmente se prefiere usar una concentración de aproximadamente 100 mg eq. de paliperidona por ml o de aproximadamente 156 mg de palmitato de paliperidona por ml. Para PP3M, se prefiere usar una concentración de aproximadamente 200 mg eq. de paliperidona por ml o aproximadamente 312 mg de palmitato de paliperidona por ml. Para la PP6M, se prefiere usar una concentración de aproximadamente 200 mg equivalentes de paliperidona por ml o aproximadamente 312 mg de palmitato de paliperidona por ml.

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

La premezcla puede usarse directamente sometiéndola a medios mecánicos para reducir el tamaño medio efectivo de las partículas en la dispersión al tamaño de partícula deseado. Se prefiere que la premezcla se use directamente cuando se emplea un molino de bolas para la atrición. Alternativamente, el agente antipsicótico y, opcionalmente, el modificador de superficie, pueden dispersarse en el medio líquido usando una agitación adecuada como, por ejemplo, un molino de rodillos o un mezclador tipo Cowles, hasta que se logra una dispersión homogénea.

Los medios mecánicos aplicados para reducir el tamaño medio efectivo de las partículas del antipsicótico pueden adoptar convenientemente la forma de un molino de dispersión. Los molinos de dispersión adecuados incluyen un molino de bolas, un molino attritor, un molino vibratorio, un molino planetario, molinos de medios, como un molino

de arena y un molino de bolas. 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. En algunas realizaciones, para el molino de medios, la viscosidad aparente de la premezcla se sitúa preferiblemente entre aproximadamente 0,1 Pa·s y aproximadamente 1 Pa·s. En algunas realizaciones, para la molienda por bolas, la viscosidad aparente de la premezcla está preferiblemente comprendida entre aproximadamente 1 mPa·s y aproximadamente 100 mPa·s.

Los medios de molienda para el paso de reducción del tamaño de las partículas pueden seleccionarse entre medios rígidos preferiblemente esféricos o en forma de partículas que tengan un tamaño medio de menos de aproximadamente 3 mm y, más preferiblemente, de menos de aproximadamente 1 mm. Tales medios deseablemente pueden 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 los medios de molienda no es crítica. 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, titania, alúmina y aproximadamente 95% de ZrO estabilizado con itrio. Los medios de molienda preferidos tienen una densidad superior a aproximadamente 2,5 g/cm³ e incluyen aproximadamente un 95% de ZrO estabilizado con magnesita y perlas poliméricas.

El tiempo de atrición puede variar ampliamente y depende principalmente de los medios mecánicos particulares y de las condiciones de procesamiento seleccionadas. En el caso de laminadores, pueden requerirse tiempos de procesamiento de hasta dos días o más para las partículas de menor tamaño.

Las partículas se reducen típicamente en tamaño a una temperatura que no degrada significativamente el agente antipsicótico. Normalmente se prefieren las 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 eficaces para el proceso de molienda.

El modificador de superficie, si no estaba presente en la premezcla, se añade típicamente a la dispersión después de la atrición en una cantidad, por ejemplo, como la descrita anteriormente para la premezcla. Posteriormente, la dispersión puede mezclarse, por ejemplo, agitándola 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 además convenientemente 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 (también denominados estabilizadores físicos) para su uso en las suspensiones acuosas de acuerdo con la presente invención son derivados de la celulosa, por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginatos, quitosano, dextranos, gelatina, polietilenglicoles, éteres de polioxietileno y polioxipropileno. Preferiblemente, la carboximetilcelulosa sódica se usa en una concentración de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 2%, y más preferiblemente de aproximadamente el 1% (p/v).

Los agentes humectantes adecuados preferidos de la lista de surfactantes 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 sódico. 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%, más preferiblemente de aproximadamente el 1,1% (p/v).

Los agentes tamponadores adecuados son sales de ácidos débiles y deben usarse en cantidad suficiente para que la dispersión tenga un pH de aproximadamente 6,0 a básico. Preferiblemente, el pH está en un intervalo de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 9,0; o en un intervalo de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,0; o de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5. Por ejemplo, el pH está en el intervalo de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 6,5; o de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,0; o de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,5; o de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 8,0; o de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 8,5; o de aproximadamente 8,5 a aproximadamente 9,0. Se prefiere particularmente el uso de una mezcla de hidrogenofosfato disódico (anhidro) (típicamente de aproximadamente el 0,9% (p/v)) y dihidrogenofosfato sódico monohidratado (típicamente de 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 la misma.

Los conservantes son antimicrobianos y antioxidantes que pueden seleccionarse del grupo que consiste en ácido benzoico, alcohol bencílico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, clorbutol, un galato, un hidroxibenzoato, EDTA, fenol, clorocresol, metacresol, cloruro de bencetonio, cloruro de miristilo-gamma-piccolinio,

acetato fenilmercuríco y timerosal. En particular, es alcohol bencílico, que puede usarse en una concentración de hasta aproximadamente el 2% (p/v), preferiblemente de hasta aproximadamente el 1,5% (p/v).

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

Una característica particularmente deseable de una formulación inyectable se refiere a la facilidad con que puede administrarse. En particular, dicha inyección debe ser factible usando una aguja lo más fina posible en un lapso de tiempo lo más breve posible. Esto puede lograrse con las suspensiones acuosas de la presente invención manteniendo ciertas viscosidades que puedan tomarse fácilmente en una jeringuilla (por ejemplo, de un vial) e inyectarse a través de una aguja fina. Por ejemplo, una viscosidad de PP1M está por debajo de aproximadamente 75 mPa·s, o por debajo de aproximadamente 60 mPa·s a temperatura ambiente, y se usa típicamente una aguja de 23G, 1 pulgada, o una aguja de 22G, 1½ pulgadas. Para PP3M, se usa típicamente una aguja de 22G, 1½ pulgadas, o una aguja de 22G, 1 pulgada. Y para PP6M, se usa típicamente una aguja de 20G, 1½ pulgadas.

Idealmente, las suspensiones acuosas de acuerdo con la presente invención comprenderán tanto palmitato de paliperidona como pueda tolerarse para mantener el volumen inyectado al mínimo, y tan poco de los otros ingredientes como sea posible.

En particular para PP3M o PP6M, la composición comprende, o consiste esencialmente en, (a) de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 mg/ml de palmitato de paliperidona; (b) de aproximadamente 2 a aproximadamente 25 mg/ml de agente humectante; (c) de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 50 mg/ml de uno o más agentes tamponadores; (d) de aproximadamente 25 a aproximadamente 150 mg/ml de un agente de suspensión; (e) opcionalmente hasta aproximadamente un 2% (p/v) de conservantes; y (f) agua c.s.p. al 100%. Típicamente, la composición de PP3M o PP6M tiene un pH de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,0, preferiblemente un pH de 6,5 a aproximadamente 7,5.

En otras realizaciones, para PP3M o PP6M, la composición comprende, o consiste esencialmente en, (a) de aproximadamente 250 a aproximadamente 400 mg/ml de palmitato de paliperidona; (b) de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg/ml de agente humectante; (c) de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 mg/ml de uno o más agentes tamponadores; (d) de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg/ml de un agente de suspensión; (e) opcionalmente hasta aproximadamente un 2% (p/v) de conservantes; y (f) agua c.s.p. al 100%.

En otras realizaciones, para PP3M o PP6M, la composición comprende, o consiste esencialmente en, (a) de aproximadamente 280 a aproximadamente 350 mg/ml de palmitato de paliperidona; (b) de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 mg/ml de agente humectante; (c) de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 mg/ml de uno o más agentes tamponadores; (d) de aproximadamente 65 a aproximadamente 85 mg/ml de un agente de suspensión; (e) opcionalmente hasta aproximadamente un 2% (p/v) de conservantes; y (f) agua c.s.p. al 100%.

En ciertas realizaciones, el ingrediente activo en PP3M o PP6M es palmitato de paliperidona (aproximadamente 312 mg/ml). En ciertas realizaciones, los ingredientes inactivos en PP3M o PP6M son polisorbato 20 (aproximadamente 10 mg/ml), polietilenglicol 4000 (aproximadamente 75 mg/ml), ácido cítrico monohidratado (aproximadamente 7,5 mg/ml), dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato (aproximadamente 6 mg/ml), hidróxido de sodio (aproximadamente 5,4 mg/ml) y agua para inyección. En el Ejemplo 2 se divulga un PP3M ejemplificado. En el Ejemplo 3 se divulga un PP6M ejemplificado.

En particular, una composición para PP1M comprenderá, o consistirá esencialmente en, en peso sobre la base del volumen total de la composición: (a) de aproximadamente un 1% a un 50% (p/v) del palmitato de paliperidona; (b) de aproximadamente un 0,1% a un 5% (p/v) de un agente humectante; (c) uno o más agentes tamponadores; (d) desde aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 5% (p/v) de un agente de suspensión; (e) opcionalmente hasta aproximadamente un 2% (p/v) de conservantes; y (f) agua c.s.p. al 100%. Típicamente, la composición de PP1M tiene un pH de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,0, preferiblemente un pH de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5.

Una composición de PP1M comprenderá preferiblemente, o consistirá esencialmente en, en peso sobre la base del volumen total de la composición: (a) de aproximadamente un 2% a un 40% (p/v) del palmitato de paliperidona; (b) de aproximadamente un 0,25% a un 3% (p/v) de un agente humectante; (c) uno o más agentes tamponadores; (d) de aproximadamente un 0,25% a aproximadamente un 3% (p/v) de un agente de suspensión; (e) opcionalmente hasta aproximadamente un 2% (p/v) de conservantes; y (f) agua c.s.p. al 100%.

Una composición para PP1M comprenderá más preferiblemente, o consistirá esencialmente en, en peso sobre la base del volumen total de la composición: (a) de aproximadamente un 3% a un 20% (p/v) del palmitato de paliperidona; (b) de aproximadamente un 0,5% a un 2% (p/v) de un agente humectante; (c) uno o más agentes tamponadores; (d) de un 0,5% a un 2% (p/v) de un agente de suspensión; (e) opcionalmente hasta un 2% (p/v) de conservantes; y (f) agua c.s.p. al 100%.

En particular para PP1M, la composición comprende, o consiste esencialmente en, (a) de aproximadamente 50 a aproximadamente 250 mg/ml de palmitato de paliperidona; (b) de aproximadamente 2 a aproximadamente 25 mg/ml de agente humectante; (c) de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 50 mg/ml de uno o más agentes tamponadores; (d) de aproximadamente 5 a aproximadamente 75 mg/ml de un agente de suspensión; (e) opcionalmente hasta aproximadamente un 2% (p/v) de conservantes; y (f) agua c.s.p. al 100%.

En otras realizaciones, para PP1M, la composición comprende, o consiste esencialmente en, (a) de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 mg/ml de palmitato de paliperidona; (b) de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg/ml de agente humectante; (c) de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 mg/ml de uno o más agentes tamponadores; (d) de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/ml de un agente de suspensión; (e) hasta aproximadamente un 2% (p/v) de conservantes; y (f) agua c.s.p. al 100%.

En otras realizaciones, para PP1M, la composición comprende, o consiste esencialmente en, (a) de aproximadamente 140 a aproximadamente 180 mg/ml de palmitato de paliperidona; (b) de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 mg/ml de agente humectante; (c) de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 mg/ml de uno o más agentes tamponadores; (d) de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 mg/ml de un agente de suspensión; (e) opcionalmente hasta aproximadamente un 2% (p/v) de conservantes; y (f) agua c.s.p. al 100%.

Más preferiblemente, el ingrediente activo en PP1M es palmitato de paliperidona (aproximadamente 156 mg/ml). Más preferiblemente, los ingredientes inactivos en PP1M son polisorbato 20 (aproximadamente 12 mg/ml), polietilenglicol 4000 (aproximadamente 30 mg/ml), ácido cítrico monohidrato (aproximadamente 5 mg/ml), dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato (aproximadamente 2,5 mg/ml), hidrógeno fosfato disódico anhidro (aproximadamente 5 mg/ml), hidróxido de sodio (aproximadamente 2,84 mg/ml) y agua para inyección. En el Ejemplo 1 se expone un PP1M ejemplificado.

Preferiblemente, se preparará una suspensión acuosa en condiciones estériles y no se usarán conservantes. En la WO 2006/114384 se describen métodos adecuados para preparar asépticamente palmitato de paliperidona.

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

Una dosis o dosificación se expresa típicamente en miligramos (mg) de palmitato de paliperidona.

Con respecto a la dosificación en intervalos de seis meses, la dosificación de palmitato de paliperidona también puede expresarse como equivalentes en mg (mg eq.) de paliperidona, siendo aproximadamente 1092 y 1560 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a aproximadamente 700 y 1000 mg eq. de paliperidona, respectivamente. Para la dosificación de seis meses se prefiere dosificar a los pacientes con aproximadamente 700 mg eq. a aproximadamente 1000 mg eq. de paliperidona o con aproximadamente 1092 mg eq. a aproximadamente 1560 mg eq. de palmitato de paliperidona.

Con respecto a la dosificación en intervalos de tres meses, la dosificación de palmitato de paliperidona también puede expresarse como equivalentes en mg (mg eq.) de paliperidona, siendo aproximadamente 273, 410, 546 y 819 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a aproximadamente 175, 263, 350 y 525 mg eq. de paliperidona, respectivamente. Para la dosificación de tres meses 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.

Con respecto a la dosificación en intervalos de un mes, la dosificación de palmitato de paliperidona también puede expresarse como equivalentes en mg (mg eq.) de paliperidona, siendo aproximadamente 39, 78, 117, 156 y 234 mg de palmitato de paliperidona equivalentes a aproximadamente 25, 50, 75, 100 y 150 mg eq. de paliperidona, respectivamente. Para la dosificación de un mes se prefiere dosificar a los pacientes con aproximadamente 25 mg eq. a aproximadamente 150 mg eq. de paliperidona o de aproximadamente 39 mg eq. a aproximadamente 234 mg eq. de palmitato de paliperidona; o de aproximadamente 100 mg eq. a aproximadamente 150 mg eq. de paliperidona o de aproximadamente 156 mg eq. a aproximadamente 234 mg eq. de palmitato de paliperidona, como aproximadamente 156 mg eq. de palmitato de paliperidona o aproximadamente 234 mg eq. de palmitato de paliperidona.

El término "antipsicóticos" o "medicamentos antipsicóticos", como se usa en la presente, significa cualquier medicamento usado para disminuir o mejorar los síntomas de la psicosis en una persona con un trastorno psicótico.

El término "paciente psiquiátrico", como se usa en la presente, se refiere a un humano que ha sido objeto de tratamiento o experimento por un "trastorno mental" y "enfermedad mental" se refiere a los previstos en la Quinta Edición del Manual Diagnóstico y Estadístico (DSM 5) de la Asociación Americana de Psiquiatría (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 se limitan a, esquizofrenia, trastorno bipolar u otros estados patológicos en los que se evidencian la psicosis, el comportamiento agresivo, la ansiedad o la depresión. Como se expone en el DSM-5, esquizofrenia se refiere a afecciones caracterizadas como esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastornos esquizofreniformes. Trastorno bipolar se refiere a una afección caracterizada como Trastorno Bipolar, incluyendo Trastorno Bipolar I y Trastorno Bipolar II. El DSM fue elaborado por el Grupo de Trabajo sobre Nomenclatura y Estadística de la Asociación Americana de Psiquiatría, y proporciona descripciones claras de las categorías diagnósticas. Las condiciones psicológicas patológicas, que son psicosis o pueden estar asociadas con rasgos psicóticos, incluyen, pero no se limitan a los siguientes trastornos que han sido caracterizados en el DSM. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Revisado, 5ª Ed. (2013). El experto en la técnica reconocerá que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos psicológicos patológicos y que estos sistemas evolucionan con el progreso científico médico. Ejemplos de afecciones psicológicas patológicas que pueden tratarse incluyen, pero no se limitan a, discapacidad intelectual leve, discapacidad intelectual moderada, discapacidad intelectual severa, discapacidad intelectual profunda, discapacidad intelectual de gravedad no especificada, trastornos autistas, trastorno de Rett, trastornos desintegrativos de la infancia, trastorno de asperger, trastorno generalizado del desarrollo no especificado, trastorno por déficit de atención e hiperactividad tipo combinado, trastorno por déficit de atención e hiperactividad tipo predominantemente inatento, trastorno por déficit de atención e hiperactividad tipo predominantemente hiperactivo-impulsivo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad nos, trastorno de conducta (tipo infancia y adolescencia, trastorno negativista desafiante, trastorno de conducta perturbadora no especificado, tipo agresivo solitario, trastorno de conducta tipo indiferenciado, trastorno de Tourette, trastorno de tic crónico motor o vocal, trastorno de tic transitorio, trastorno de tic nos, delirio por intoxicación alcohólica, delirio por abstinencia alcohólica, demencia persistente inducida por alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol con delirios, trastorno psicótico inducido por alcohol con alucinaciones, intoxicación por anfetamina o simpaticomiméticos de acción similar, delirio por anfetamina o simpaticomiméticos de acción similar, psicótico inducido por anfetamina o simpaticomiméticos de acción similar con delirios, anfetamina o simpaticomimético de efecto similar inducido psicótico con alucinaciones, trastorno psicótico inducido por cannabis con delirios, trastorno psicótico inducido por cannabis con alucinaciones, intoxicación por cocaína, delirio por intoxicación por cocaína, trastorno psicótico inducido por cocaína con delirios, trastorno psicótico inducido por cocaína con alucinaciones, intoxicación por alucinógenos, delirio por intoxicación por alucinógenos, trastorno psicótico inducido por alucinógenos con delirios, trastorno psicótico inducido por alucinógenos con delirios, trastorno del estado de ánimo inducido por alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por alucinógenos, trastorno relacionado con alucinógenos no especificado, intoxicación por inhalantes, delirio por intoxicación por inhalantes, demencia persistente inducida por inhalantes, trastorno psicótico con delirios inducido por inhalantes, trastorno psicótico con alucinaciones inducido por inhalantes, trastorno del estado de ánimo inducido por inhalantes, trastorno de ansiedad inducido por inhalantes, trastorno relacionado con inhalantes no especificado, delirio por intoxicación con opiáceos, trastorno psicótico con delirios inducido por opiáceos, delirio por intoxicación con opiáceos, trastorno psicótico inducido por opiáceos con alucinaciones, trastorno del estado de ánimo inducido por opiáceos, intoxicación por fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar, delirio por intoxicación por fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar, trastorno psicótico inducido por fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar con delirios, trastorno psicótico inducido por fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar con alucinaciones, trastorno del estado de ánimo inducido por fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar, trastorno de ansiedad inducido por fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar, trastorno relacionado con fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar no especificado, intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, delirio por intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, delirio por abstinencia por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, demencia persistente inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos con delirios, trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos con alucinaciones, trastorno del estado de ánimo inducido por sedación, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedación, hipnóticos o ansiolíticos, intoxicación por otras sustancias (o sustancia desconocida), delirio inducido por otras sustancias (o sustancia desconocida), demencia persistente inducida por otras sustancias (o sustancia desconocida), trastorno psicótico con delirios inducido por otras sustancias (o sustancia desconocida), trastorno psicótico inducido por otras sustancias (o sustancia desconocida) con alucinaciones, trastorno del estado de ánimo inducido por otras sustancias (o sustancia desconocida), trastorno de ansiedad inducido por otras sustancias (o sustancia desconocida), trastorno por otras sustancias (o sustancia desconocida) no especificado, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad no especificado, trastorno dismórfico corporal, hipocondriasis (o neurosis hipocondríaca), trastorno de somatización, trastorno somatomorfo indiferenciado, trastorno somatomorfo no especificado, trastorno explosivo intermitente, cleptomanía, juego patológico, piromanía, tricotilomanía, y trastorno del control de los impulsos NOS, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una condición médica general con delirios, trastorno psicótico debido a una condición médica general con alucinaciones, trastornos psicóticos no especificados, depresión mayor, episodio único, grave, sin rasgos psicóticos, depresión mayor,

recurrente, grave, sin rasgos psicóticos, trastorno bipolar, mixto, grave, sin rasgos psicóticos, trastorno bipolar, mixto, grave, con rasgos psicóticos, trastorno bipolar, maníaco, grave, sin rasgos psicóticos, trastorno bipolar, maníaco, grave, con rasgos psicóticos, trastorno bipolar, deprimido, grave, sin rasgos psicóticos, trastorno bipolar, deprimido, grave, con rasgos psicóticos, trastorno bipolar II, trastorno bipolar no especificado, trastornos de la personalidad, paranoide, trastornos de la personalidad, esquizoide, trastornos de la personalidad, esquizotípico, trastornos de la personalidad, antisocial y trastornos de la personalidad, límite.

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 el humano que está buscando un investigador, médico u otro profesional 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 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 al día. Para la dosificación semestral se prefiere dosificar a los pacientes con de aproximadamente 700 mg-eq. a aproximadamente 1000 mg eq. de paliperidona o de aproximadamente 1092 mg a aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona. La cantidad de palmitato de paliperidona se proporciona en cantidad suficiente para proporcionar la dosis equivalente de paliperidona después de haber eliminado la fracción de ácido palmítico del éster (por ejemplo, 1560 mg corresponden a 1000 mg de paliperidona). Para una dosificación de seis meses, se prefiere dosificar a los pacientes con de aproximadamente 700 mg eq. a aproximadamente 1000 mg eq. de paliperidona o de aproximadamente 1092 mg a aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona.

Los siguientes Ejemplos se proporcionan para ilustrar algunos de los conceptos descritos en la presente divulgación. Aunque se considera que los Ejemplos describen ciertas realizaciones, no debe considerarse que limitan las realizaciones más generales descritas en la presente. Los siguientes ejemplos no limitativos se proporcionan para apoyar adicionalmente la presente divulgación. A menos que se indique lo contrario, las referencias a PP1M, PP3M y PP6M en los Ejemplos 4-9 se refieren a las formulaciones descritas en el Ejemplo 1 (PP1M), Ejemplo 2 (PP3M) y Ejemplo 3 (PP6M).

Ejemplo 1: Formulación de liberación prolongada de un mes (PP1M)

La Tabla 2 a continuación incluye una formulación ejemplar de liberación prolongada de un mes (PP1M) de 100 mg/ml eq. de paliperidona adecuada para inyección intramuscular (IM).

Tabla 2 - PP1M

Componente	Concentración (mg/ml)
Palmitato de paliperidona	156
Polisorbato 20	12
Polietilenglicol 4000 ¹	30
Ácido cítrico monohidrato	5
Hidrógeno fosfato disódico, anhidro	5
Dihidrógeno fosfato sódico monohidrato	2.5
Hidróxido de sodio	2.84
Agua para inyección	c.s.p. 1000 µl

La PP1M puede proporcionarse en una jeringuilla precargada, con dosificaciones que varían de 25 mg eq. a 150 mg eq. obtenidas llenando las jeringuillas con diferentes volúmenes de una suspensión a granel de 100 mg/ml eq. La Tabla 3 muestra las diferentes potencias de dosificación, incluyendo el tamaño de la jeringuilla y el volumen nominal de llenado.

Tabla 3 - Potencias de Dosificación de PP1M con tamaño de jeringuilla y volumen de llenado

Potencia (mg)	Tamaño de la jeringuilla	Volumen de llenado nominal (ml)
eq. 25	0,5 ml	0.250
eq. 50	0,5 ml	0.500
eq. 75	1 ml de largo	0.750
eq. 100	1 ml de largo	1.000
eq. 125	2,25 ml	1.250
eq. 150	2,25 ml	1.500
¹ equivalente a PEG 400 o MacroGol 4000		

La Tabla 4 describe los componentes de la jeringuilla usados para envasar la PP1M.

Tabla 4 - Componentes de la jeringuilla para PP1M

Componente	Descripción
barril de jeringuilla	Copolímero de olefina cíclica (COC) transparente con cierre Luer integrado Tamaños de 0,5 ml, 1 ml largo o 2,25 ml
Tapa de punta	Caucho de bromobutilo, gris oscuro
Tapón del émbolo	Caucho de bromobutilo recubierto de FluroTec®, gris oscuro (1 ml largo usado para jeringuilla de 0,5 ml y jeringuilla de 1 ml largo; 1-3 ml usado para jeringuilla de 2,25 ml)

Ejemplo 2: Formulación de liberación prolongada de tres meses (PP3M)

La Tabla 5 a continuación incluye una formulación ejemplar de liberación prolongada de tres meses (PP3M) de paliperidona 200 mg/ml eq. adecuada para inyección intramuscular (IM).

Tabla 5 - PP3M

Componente	Concentración (mg/ml)
Palmitato de paliperidona	312
Polisorbato 20	10
Polietilenglicol 4000 ¹	75
Ácido cítrico monohidrato	7,5
Dihidrógeno fosfato sódico monohidrato	6
Hidróxido de sodio	5.4
Agua para inyección	c.s.p. 1 ml

La PP3M puede proporcionarse en una jeringuilla precargada, con potencias de dosificación que varían de 175 mg eq. a 525 mg eq. obtenidas llenando las jeringuillas con diferentes volúmenes de una suspensión a granel de 200 mg/ml eq. La Tabla 6 muestra las diferentes potencias de dosificación, incluyendo el tamaño de la jeringuilla y el volumen nominal de llenado.

Tabla 6 - Potencias de dosificación de PP3M con tamaño de jeringuilla y volumen de llenado

Dosis como palmitato de paliperidona (mg)	Dosis equivalente como paliperidona (mg)	Tamaño de jeringuilla	Volumen de llenado nominal (ml)
273	175	1 ml de largo	0,875
410	263	2,25 ml	1.315
546	350	2,25 ml	1.750
819	525	2,8 ml	2.625

La Tabla 7 describe los componentes de la jeringuilla usados para envasar la PP3M.

Tabla 7 - Componentes de la jeringuilla para PP3M

Componente	Descripción
barril de jeringuilla	Copolímero de olefina cíclica (COC) transparente con cierre Luer integrado Tamaños de 1 ml de longitud, 2,25 ml o 2,8 ml
Tapa de punta	Caucho de bromobutilo, gris oscuro
Tapón del émbolo	Caucho de bromobutilo recubierto de FluroTec®, gris oscuro (1 ml de largo usado para jeringuilla de 1 ml largo; y 1-3 ml usado para jeringuilla de 2,25 ml y jeringuilla de 2,8 ml)

Ejemplo 3: Formulación de liberación prolongada de seis meses (PP6M)

La Tabla 8 a continuación incluye una formulación ejemplar de liberación prolongada de seis meses (PP6M) de palmitato de paliperidona de 200 mg/ml eq. adecuada para inyección intramuscular (IM).

Tabla 8 - PP6M

Componente	Concentración (mg/ml)	Dosis unitaria (mg/jeringuilla en dosis de 3,5 ml)	Dosis unitaria (mg/jeringuilla en dosis de 5,0 ml)
Palmitato de paliperidona	312	1092	1560
Polisorbato 20	10	35	50
Polietilenglicol 4000	75	262,5	375
Ácido cítrico monohidrato	7.5	26.25	37,5
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato	6	21	30
Hidróxido de sodio	5.4	18.9	27
Agua para inyección	c.s.p. 1,0 ml	c.s.p. 3,5 ml	c.s.p. 5,0 ml

La PP6M puede proporcionarse en una jeringuilla precargada, con potencias de dosificación que varían de 700 mg eq. a 1000 mg eq. obtenidas llenando las jeringuillas con diferentes volúmenes de una suspensión a granel de 200 mg/ml eq. La Tabla 9 muestra las diferentes potencias de dosificación, incluyendo el tamaño de la jeringuilla y el volumen nominal de llenado.

Tabla 9 - Potencias de dosificación de PP6M con tamaño de jeringuilla y volumen de llenado

Dosis como palmitato de paliperidona (mg)	Dosis equivalente como paliperidona (mg)	Tamaño de jeringuilla	Volumen de llenado nominal (ml)
1092	700	5 ml	3.5
1560	1000	5 ml	5.0

La Tabla 10 describe los componentes de la jeringuilla usados para envasar la formulación de liberación prolongada de seis meses.

Tabla 10 - Componentes de la jeringuilla para PP6M

Componente	Descripción
Barril de jeringuilla	Copolímero de olefina cíclica (COC) transparente con cierre Luer integrado
Tapa de punta	Caucho de bromobutilo
Tapón del émbolo	Caucho de bromobutilo
Varilla del émbolo	Polipropileno
Tope posterior (también conocido como reborde de dedo)	Homopolipropileno

Ejemplo 4: Un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado por principio activo, de grupos paralelos de la formulación de 6 meses de palmitato de paliperidona

Diseño del estudio

Un estudio de no inferioridad aleatorizado, doble ciego, controlado por principio activo, multicéntrico, de intervención, de grupos paralelos. En la **FIG. 1** se muestra un diagrama de flujo del diseño del estudio. Todos los sujetos elegibles que evolucionaron sin recaída participaron en una Fase de Cribado (de hasta 28 días), una Fase de Mantenimiento que incluía 1 ciclo de inyección o con PP1M o con PP3M (proporcionando una duración de la fase de 1 o 3 meses, según el caso) y una Fase Doble Ciego (de 12 meses). La Fase Doble Ciego se diseñó para que incluyese 4 ciclos de inyección de PP3M (control activo), o 2 ciclos de inyección de PP6M (fármaco en investigación con placebo alternado).

Antes de la Fase de Mantenimiento, algunos sujetos participaron en una Fase de Transición, con de 1 a 5 inyecciones de PP1M, si ingresaron al estudio con un antipsicótico oral, con risperidona inyectable o con PP1M previamente iniciado, pero aún no estabilizado. Las fases de transición y mantenimiento combinadas se denominarán en lo sucesivo Fase Abierta.

Aleatorización: se aleatorizaron 702 sujetos en una proporción 1:2 a los grupos de tratamiento PP3M (n=224) o PP6M (n=478). La aleatorización se estratificó por centro de estudio y por nivel de dosis de mantenimiento (moderada o alta).

Población de análisis primario de eficacia: Conjunto de análisis doble ciego por intención de tratar (DB ITT), definido como todos los sujetos aleatorizados que recibieron por lo menos 1 dosis de medicación del estudio doble ciego.

Variable de eficacia primaria: el porcentaje de sujetos que no han recaído al final de la Fase Doble Ciego de 12 meses basado en la estimación acumulativa de supervivencia de Kaplan-Meier.

Población de análisis adicional para la eficacia: Conjunto de análisis por protocolo, definido como todos los sujetos aleatorizados que recibieron por lo menos 1 dosis de medicación del estudio doble ciego y no presentaron infracciones importantes del protocolo, es decir, desviaciones importantes del protocolo que puedan afectar a la eficacia, como infracciones de la población de estudio prevista, errores en la asignación del tratamiento o uso de medicación excluida.

Población de análisis para seguridad: la misma que DB ITT.

Tamaño planeado de la muestra: El tamaño de la muestra para la Fase Doble Ciego del estudio fue de 549 sujetos aleatorizados, basado en determinaciones para proporcionar un mínimo del 80% de potencia para el criterio de valoración primario. La determinación del tamaño de la muestra incluye las suposiciones de que la tasa de supervivencia esperada (porcentaje de sujetos que permanecen libres de recaída a los 12 meses) en el grupo PP3M es del 85%, y que el nivel de significancia de 1 lado debe ser del 2,5%. Dados estos supuestos, se necesitaron 549 sujetos aleatorizados en una proporción 1:2 (PP3M:PP6M) para demostrar con una potencia del 80% que PP6M no era peor que PP3M por un margen de no inferioridad del 10% para el porcentaje de sujetos que permanecían libres de recaídas a los 12 meses.

Objetivo primario

El objetivo primario de eficacia es demostrar que los ciclos de inyección consistentes en una única administración de PP6M (700 o 1000 mg eq.) no son menos eficaces que 2 inyecciones administradas secuencialmente de PP3M (350 o 525 mg eq.) para la prevención de recaídas en sujetos con esquizofrenia previamente estabilizados con dosis correspondientes de PP1M (100 o 150 mg eq.) o PP3M (350 o 525 mg eq.).

Información del sujeto y el tratamiento

En el estudio participaron 841 sujetos de 20 países y 126 centros. De ellos, 702 sujetos fueron asignados aleatoriamente a 1 de los 2 grupos de tratamiento en una proporción de 1:2 (224 en PP3M y 478 en PP6M). Entre los 702 sujetos de la población DB ITT, 23 sujetos fueron excluidos de la población por protocolo, el número de sujetos incluidos en el conjunto de análisis por protocolo es de 217 y 462, para los grupos de tratamiento PP3M y PP6M, respectivamente. En el conjunto de análisis DB ITT, 521 (74,2%) de los sujetos eran blancos y 480 (68,4%) eran varones. La edad media (SD) era de 40,8 (11,53) años, variando de 18 a 69 años.

De los 702 sujetos aleatorizados, 571 (81,3%) sujetos completaron la Fase Doble Ciego de 12 meses sin un evento de recaída, y 47 (6,7%) sujetos completaron la Fase Doble Ciego teniendo un evento de recaída. El motivo más frecuente de retirada fue "Retirada por el sujeto" por 54 (7,7%) sujetos.

Eficacia

El criterio de valoración primario de la eficacia fue el porcentaje de sujetos que no habían recaído al final de la Fase Doble Ciego de 12 meses basado en la estimación acumulativa de supervivencia de 12 meses de Kaplan-

Meier. Las pruebas de análisis estadístico se realizaron con un nivel de significancia de 0,05 de dos lados.

Criterio de valoración principal de la eficacia

En la población DB ITT, 11 (4,9%) sujetos en el grupo PP3M y 36 (7,5%) sujetos en el grupo PP6M experimentaron un evento de recaída durante la Fase Doble Ciego de 12 Meses. La diferencia estimada (IC del 95%) entre los grupos de tratamiento (PP6M-PP3M) en porcentajes de sujetos que permanecieron libres de recaída es de -2,9% (-6,8%, 1,1%). El límite inferior del intervalo de confianza del 95% es mayor que el margen de no inferioridad preespecificado del -10%, por lo que PP6M puede declararse no inferior a PP3M (**FIG. 2**).

En la población de análisis por protocolo, 10 (4,6%) sujetos en el grupo PP3M y 35 (7,6%) sujetos en el grupo PP6M experimentaron un evento de recaída durante la Fase Doble Ciego. Los resultados son similares a los obtenidos para la población de análisis DB ITT, confirmando aún más la no inferioridad de PP6M frente a PP3M (**FIG. 3**).

Se realizaron análisis suplementarios para el análisis de eficacia primario incluyendo los datos recopilados durante la fase de seguimiento de los sujetos que se retiraron de la fase doble ciego. Los resultados son coherentes con el análisis de eficacia primario.

Para la población del análisis DB ITT, la proporción (IC del 95%) del riesgo instantáneo (peligro) de recaída para un sujeto en el grupo de tratamiento PP6M durante la Fase Doble Ciego frente al riesgo para un sujeto en la PP3M en la Fase Doble Ciego fue de 1,57 (IC del 95%: 0,8, 3,08), basado en un Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox con el tratamiento como único factor. Por consiguiente, la tasa de riesgo en los sujetos de la PP6M es 1,57 veces la tasa de riesgo de los sujetos tratados con la PP3M.

Seguridad

En general, 297/478 (62,1%) sujetos del grupo PP6M y 131/224 (58,5%) sujetos del grupo PP3M experimentaron por lo menos un TEAE durante la fase doble ciego. Los TEAE más comunes ($\geq 5\%$) durante la fase doble ciego fueron aumento de peso (8,4%), dolor en el sitio de inyección (7,7%), cefalea (6,7%), infección del tracto respiratorio superior (5,0%) para el grupo PP6M, y aumento de peso (7,6%), nasofaringitis (5,8%), cefalea (5,4%) para el grupo PP3M.

Hubo 1 y 3 muertes en las Fases Abierta (fases combinadas de Transición y Mantenimiento) y Doble Ciego, respectivamente. Entre las 3 muertes en la Fase Doble Ciego, 1 (0,2%) fue para el grupo PP6M, y 2 (0,9%) fueron para el grupo PP3M.

Treinta y nueve sujetos (24 [5,0%] en PP6M, 15 [6,7%] en PP3M) experimentaron TEAE graves durante la fase de doble ciego.

Durante la fase doble ciego, la medicación del estudio se suspendió permanentemente debido a un evento adverso con la siguiente incidencia en todos los grupos de tratamiento: 16 (3,3%) sujetos en el grupo PP6M, y 6 (2,7%) sujetos en el grupo PP3M.

Abreviaturas

DB: doble ciego.

OL: abierto.

MA: mantenimiento.

PANSS: escala del síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia.

PP: por protocolo.

KM: Kaplan-Meier.

ITT: intención de tratar.

SD: desviación estándar.

IC: intervalo de confianza.

TEAE: evento adverso emergente del tratamiento.

Ejemplo 5: Conversión de dosis

La conversión de dosis de PP1M o PP3M a PP6M se describe en la Tabla 11 a continuación.

Tabla 11: Tablas de conversión de dosificación de palmitato de paliperidona
Dosis de PP6M para pacientes adultos tratados adecuadamente con PP1M

Si la última dosis de PP1M es:	Transición a dosis de PP6M de:
156 mg (100 mg eq.)	1092 mg (700 mg eq.)
234 mg (150 mg eq.)	1560 mg (1000 mg eq.)
Dosis de PP6M para pacientes adultos tratados adecuadamente con PP3M	
Si la última dosis de PP3M es:	Transición a dosis de PP6M de:
546 mg (350 mg eq.)	1092 mg (700 mg eq.)
819 mg (525 mg eq.)	1560 mg (1000 mg eq.)

Los pacientes que estén adecuadamente tratados o con PP1M (después de por lo menos 4 meses de tratamiento) o con PP3M (por lo menos un ciclo de inyección de 3 meses) y no requieran ajuste de dosis pueden cambiarse a PP6M. La PP6M debe iniciarse en lugar de la siguiente dosis programada de PP1M (± 7 días) o PP3M (± 14 días). La dosis de PP6M debe basarse en la dosis anterior correspondiente de PP3M o PP1M, como se muestra en la Tabla 11, más arriba. Al pasar a PP6M de PP1M, para establecer una dosis de mantenimiento consistente, se recomienda que las dos últimas dosis de PP1M sean de la misma potencia de dosificación antes de comenzar con PP6M.

Un período de tratamiento previo con PP1M o PP3M asegura que las concentraciones plasmáticas de paliperidona estén en o se aproximen al estado estacionario antes de la transición a PP6M.

Las simulaciones basadas en modelos sugieren que los sujetos que pasan directamente de PP1M (después de por lo menos 4 meses de tratamiento) a PP6M tienen niveles de exposición a la paliperidona similares en comparación con los sujetos que pasan de PP3M (después de por lo menos un ciclo de inyección de 3 meses) a PP6M. En consecuencia, los sujetos pueden pasar directamente de PP1M a PP6M, sin pasar primero a PP3M antes de iniciar la dosificación de PP6M.

Ejemplo 6 - Perfil farmacocinético de PP6M en sujetos que pasan de PP1M o PP3M

Objetivo

El objetivo de este ensayo fue evaluar el perfil farmacocinético (PK) de PP6M (700 o 1000 mg eq.) administrada en el músculo glúteo en sujetos con esquizofrenia que han pasado de dosis correspondientes de PP1M (100 o 150 mg eq.) o PP3M (350 o 525 mg eq.).

Sujetos y métodos

Este ensayo clínico fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por principio activo, multicéntrico, de intervención y de grupos paralelos. Todos los sujetos elegibles que progresaron sin recaída participaron en una Fase de Cribado (de hasta 28 días), una Fase de Mantenimiento que incluyó 1 ciclo de inyección o con palmitato de paliperidona 1 mes (PP1M) o palmitato de paliperidona 3 meses (PP3M) (proporcionado una duración de la fase de 1 o 3 meses, según corresponda), y una Fase de doble ciego (de 12 meses). La Fase de doble ciego se diseñó para que incluyese 2 ciclos de inyección de palmitato de paliperidona de 6 meses (PP6M) (fármaco en investigación con placebo alternado) o 4 ciclos de inyección de PP3M (control activo). Se recogieron múltiples muestras de sangre farmacocinéticas durante la fase abierta (PP1M y PP3M) así como la fase doble ciego (PP3M y PP6M) del ensayo para determinar el curso temporal de las concentraciones plasmáticas de paliperidona. El objetivo de las evaluaciones PK era caracterizar el curso temporal de las concentraciones plasmáticas de paliperidona y los parámetros PK, como las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas y sus cadencias asociadas. Por lo tanto, se programaron 3 muestras semanales de PK alrededor del pico esperado de paliperidona aproximadamente 1 mes después de la dosis de PP6M, y 6 muestras semanales de PK cuando se acercaba el final del intervalo de dosificación de 6 meses.

Resultados

Farmacocinética de la paliperidona en la fase de mantenimiento tras las dosis PP1M y PP3M

Después de la administración de PP1M en la fase de mantenimiento, la $t_{\text{máx}}$ mediana después de una dosis de 100 mg eq. fue de 8 días y comparable a la $t_{\text{máx}}$ mediana de 7 días después de una dosis de 150 mg eq. Tras la administración de 350 o 525 mg eq. (PP3M) la $t_{\text{máx}}$ mediana fue comparable y fue de 28 días. Sobre la base de una inspección visual, $C_{\text{mínima}}$, $C_{\text{máx}}$ y AUC_{3M} parecían aumentar proporcionalmente a la dosis tanto para PP1M como para

PP3M. Las $C_{\text{mínima}}$, C_{max} y AUC_{3M} medias normalizadas por dosis fueron comparables para PP1M y PP3M. La relación Pico/Mínimo también fue comparable para PP1M y PP3M.

Farmacocinética de la paliperidona en la fase doble ciego tras la dosificación de PP6M y PP3M.

Las concentraciones mínimas medias normalizadas por dosis fueron comparables para PP3M y PP6M en el Día 1 (24,6 ng/ml y 25,0 ng/ml, respectivamente); en puntos temporales posteriores, los sujetos que recibieron PP6M tuvieron concentraciones mínimas aproximadamente un 25-28% más bajas (16,7 ng/ml en el Día 183 y 17,3 ng/ml en el Día 365) en comparación con los sujetos que recibieron PP3M (22,2 ng/ml en el Día 183 y 24,1 ng/ml en el Día 365). Después de la primera administración de 350 o 525 mg eq. PP3M o 700 o 1000 mg eq. PP6M en la fase doble ciego, la $t_{\text{máx}}$ mediana fue comparable para todos los tratamientos, es decir, aproximadamente 28 días. De manera similar, después de la administración de 350 o 525 mg eq. de PP3M o 700 o 1000 mg eq. de PP6M en los segundos 6 meses de la fase doble ciego, la $t_{\text{máx}}$ mediana fue comparable y varió entre 29 y 32 días. Sobre la base de la inspección visual, $C_{\text{mínima}}$, C_{max} y AUC_{6M} parecían aumentar proporcionalmente a la dosis para la primera y la segunda dosis de PP6M (700 o 1000 mg eq.) después de la administración de cada una, en la fase doble ciego. De manera similar, los parámetros de exposición PK para la paliperidona ($C_{\text{mínima}}$, C_{max} y AUC_{6M}) parecen ser proporcionales a la dosis, después de la primera y tercera dosis de las dosis de PP3Ms (350 o 525 mg eq.) en la fase doble ciego. La C_{max} media normalizada por dosis fue ligeramente superior (de 1,4 a 1,5 veces) para PP6M, en comparación con PP3M. La exposición total normalizada por dosis media de paliperidona (AUC_{6M}) fue comparable en la fase doble ciego después de la dosificación de PP3M y PP6M. Los resultados se resumen a continuación en la Tabla 12, así como en la FIG. 4.

Las medianas de las proporciones de picos a mínimos después de la administración de PP3M en la fase de mantenimiento y doble ciego fueron comparables entre las dosis, variando de 1,85 a 1,92 y de 1,66 a 2,11 en las fases de mantenimiento y doble ciego, respectivamente. La mediana de las proporciones de picos a mínimos en la fase doble ciego después de PP6M administrada una vez cada seis meses varió de 2,71 a 3,41. La mediana de las proporciones de picos a mínimos después de la administración de PP6M en la fase doble ciego fue comparable en todas las dosis y fue ligeramente más alta tras la primera administración (variando de 3,32 a 3,41) en comparación con la segunda (variando de 2,71 a 3,20).

Después de la estratificación por dosificación administrada, producto en fase de mantenimiento, sitio de inyección en fase de mantenimiento, sexo, edad y categoría de depuración de creatinina para varios grupos, no se observaron diferencias clínicamente significativas, ya que los intervalos se solapaban debido a la elevada variación entre sujetos para los subgrupos de PP3M y PP6M para $C_{\text{máx}}$, AUC_{6M} .

La exposición media normalizada por dosis de paliperidona ($C_{\text{máx}}$, AUC_{6M}) después de la administración de PP6M en la fase doble ciego fue comparable entre los subgrupos de sujetos que reciben PP1M o PP3M en la fase de mantenimiento.

Tabla 12 - Datos PK de pacientes a los que se administró PP3M y PP6M

PK de Paliperidona (media [SD], $t_{\text{máx}}$: mediana [intervalo])	PP3M (350 mg eq.)	PP3M (525 mg eq.)	PP6M (700 mg eq.)	PP6M (1000 mg eq.)
DB 0-6 Meses				
n	98 ^a	112 ^b	222 ^c	229 ^d
$t_{\text{máx}}$ (h)	670.80 (0.00-2256.57)	679.92 (0.00-2325.15)	671.09 (0.00-4367.42)	674.00 (0.00-4366.57)
$t_{\text{máx}}$ (días)	27.95 (0.00-94.02)	28.33 (0.00-96.88)	27.96 (0.00-181.98)	28.08 (0.00-181.94)
$C_{\text{mínimo}}$ (ng/ml)	19.8 (9.82)	34.1 (19.7)	17.2 (11.5)	23.2 (16.2)
C_{max} (ng/ml)	42.5 (23.7)	67.0 (39.1)	68.8 (40.4)	93.6 (61.2)
AUC_{3M} (ng·h/ml)	64357 (31797)	103499 (51173)	—	—
AUC_{6M} (ng·h/ml)	128713 (63593)	206998 (102347)	152555 (73249)	204527 (97213)
DB 6-12 Meses				
n	87 ^e	101 ^f	193 ^g	197 ^h
$t_{\text{máx}}$ (h)	766.17 (23.67-2301.80)	692.33 (44.62-2233.83)	717.87 (43.33-4367.33)	720.45 (0.00-3623.42)

(continuación)

PK de Paliperidona (media [SD], t _{máx} : mediana [intervalo])	PP3M (350 mg eq.)	PP3M (525 mg eq.)	PP6M (700 mg eq.)	PP6M (1000 mg eq.)
t _{max} (días)	31.92 (0.99-95.91)	28.85 (1.86-93.08)	29.91 (1.81-181.97)	30.02 (0.00-150.98)
C _{mínimo} (ng/ml)	22.7 (10.8)	34.8 (20.6)	17.6 (11.7)	24.3 (12.8)
C _{max} (ng/ml)	44.1 (21.1)	67.2 (55.1)	67.9 (69.8)	84.2 (47.0)
AUC _{3M} (ng·h/ml)	68410 (27774)	103004 (57770)	—	—
AUC _{6M} (ng·h/ml)	136819 (55549)	206009 (115541)	143258 (66364)	191933 (81831)
^a n = 92 para C _{mínimo} y n = 97 para AUC _{3M} y AUC _{6M} ^b n = 108 para C _{mínimo} ^c n = 182 para C _{mínimo} y n = 215 para AUC _{6M} ^d n = 181 para C _{mínimo} y n = 222 para AUC _{6M} ^e n = 82 para C _{mínimo} y n = 84 para AUC _{3M} y AUC _{6M} ^f n = 95 para C _{mínimo} ^g n = 160 para C _{mínimo} y n = 185 para AUC _{6M} ^h n = 177 para C _{mínimo} y n = 194 para AUC _{6M}				

Ejemplo 7 - Cambio de peso asociado al tratamiento con PP6M

Sobre la base de los descubrimientos de los estudios expuestos en el Ejemplo 4, los pacientes con esquizofrenia estabilizados con formulaciones de paliperidona de acción más corta (PP1M, PP3M) que se cambiaron a la formulación de acción más prolongada (PP6M) mostraron un aumento de peso general sustancialmente menor durante la fase doble ciego (12 meses) y una mayor pérdida de peso en comparación con los pacientes tratados con PP3M (comparador activo) durante la fase doble ciego de 12 meses, como se muestra en la **FIG. 9**. Por ejemplo, el aumento de peso en la población de pacientes de PP6M fue insignificante (0,1 kg en 12 meses, gráfico izquierdo de la **FIG. 9**) y un mayor porcentaje de pacientes mostró una pérdida de peso importante de más del 7% de su peso corporal (gráfico derecho de la **FIG. 9**).

Los datos se analizaron aún más y se descubrió que los pacientes con sobrepeso (IMC entre 25 y <30) se beneficiaron del cambio a PP6M (**FIG. 10**), al igual que los pacientes del grupo de edad de 18 a 25 años (**FIG. 11**). Aunque mostraron un efecto beneficioso sobre el peso, los estudios también mostraron una eficacia no inferior de PP6M en comparación con PP3M en el criterio de valoración principal de tiempo hasta la recaída al final del período de 12 meses, tanto en los conjuntos de análisis por intención de tratar como por protocolo. El perfil de seguridad observado para PP6M fue consistente con estudios anteriores de las formulaciones de PP1M y PP3M, sin que aparecieran nuevas señales de seguridad.

La mayor parte del aumento de peso se informó en el valor de referencia de doble ciego (día 1) del estudio, lo que indica que el aumento de peso se produjo durante la fase de estabilización abierta. No se observó un aumento de peso incremental durante la fase doble ciego (12 meses), lo que sugiere un efecto estabilizador sobre el aumento de peso medio con inyecciones más infrecuentes. Por lo tanto, los pacientes con aumento de peso podrían cambiarse a PP6M para ayudar a estabilizar su peso o para apoyar una disminución del peso corporal.

Desde el valor de referencia (LB) hasta el punto final de doble ciego, los cambios en el peso corporal, la circunferencia de la cintura y el IMC fueron numéricamente mayores en el grupo PP3M en comparación con el grupo PP6M. Los aumentos medios (SD) desde el valor de referencia (MA) hasta el punto final de doble ciego en el peso corporal fueron de 0,10 (4,959) kg y 0,96 (5,103) kg para los grupos de PP6M y PP3M, respectivamente.

Desde el valor de referencia de DB hasta el punto final de doble ciego, el 10,6% de los sujetos del grupo de PP6M y el 13,2% de los sujetos del grupo de PP3M experimentaron un aumento anormal del peso corporal ($\geq 7\%$). El 9,1% de los sujetos del grupo de PP6M y el 6,8% de los sujetos del grupo de PP3M experimentaron una disminución anormal del peso corporal ($\geq 7\%$) desde el valor de referencia de DB hasta el punto final del doble ciego.

Con respecto a la **FIG. 10**, el cambio medio (SD) por IMC basal (DB) fue de 0,28 (3,404) kg en el grupo de PP6M y de 1,42 (4,456) kg en el grupo de PP3M para sujetos con IMC basal normal (<25); -0,53 (4,386) kg en el grupo de PP6M y 1,15 (4,814) kg en el grupo de PP3M para sujetos con sobrepeso (IMC de 25 a 30); y 0,71 (6,448) kg en el grupo PP6M y 0,30 (5,955) kg en el grupo PP3M para sujetos obesos (IMC ≥ 30).

Con respecto a la **FIG. 11**, el cambio medio (SD) por edad fue de -0,65 (4,955) kg en el grupo de PP6M y de

4,33 (7,112) kg en el grupo de PP3M para sujetos del grupo de edad de 18 a 25 años; 0,29 (4,878) kg en el grupo de PP6M y 0,91 (4.600) kg en el grupo de PP3M para los sujetos del grupo de edad de 25 a 50 años; -0,31 (5,247) kg en el grupo de PP6M y -1,20 (4,763) kg en el grupo de PP3M para los sujetos del grupo de edad de 51 a 65 años; y 1,76 (4,738) kg en el grupo de PP6M y 5,47 (5,707) kg para los sujetos > 65 años.

5

REIVINDICACIONES

1. Una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona que tiene un intervalo de dosificación de seis meses (PP6M) para su uso en un método para estabilizar o disminuir el peso corporal de un paciente que ha sido tratado con una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona a intervalos de un mes (PP1M) o intervalos de tres meses (PP3M), en donde el método comprende administrar una última dosis de la PP1M o la PP3M y luego administrar una dosis inicial de la PP6M, y en donde el paciente tiene un índice de masa corporal (IMC) de aproximadamente 25 a menos de aproximadamente 30 en el momento de la dosis inicial de la PP6M,

en donde la PP6M comprende aproximadamente 312 mg/ml de palmitato de paliperidona;
 en donde la PP1M comprende aproximadamente 156 mg/ml de palmitato de paliperidona;
 en donde la PP3M comprende aproximadamente 312 mg/ml de palmitato de paliperidona;
 en donde las suspensiones inyectables de liberación prolongada de palmitato de paliperidona son composiciones acuosas que comprenden además un agente de suspensión, un tampón, y opcionalmente uno o más de un conservante y un agente isotonzante, y cualquiera de

A) en donde la dosis inicial de PP6M se administra aproximadamente 1 mes (± 7 días) después de que se haya administrado la última dosis de PP1M, y

(Ai) cuando la última dosis de PP1M comprende aproximadamente 156 mg de palmitato de paliperidona, la dosis inicial de la PP6M comprende aproximadamente 1092 mg de palmitato de paliperidona, o
 (Aii) cuando la última dosis de la PP1M comprende aproximadamente 234 mg de palmitato de paliperidona, la dosis inicial de la PP6M comprende aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona,
 o

(B) en donde la dosis inicial de PP6M se administra aproximadamente 3 meses (± 14 días) después de que se haya administrado la última dosis de PP3M, y

(Bi) cuando la última dosis de la PP3M comprende aproximadamente 546 mg de palmitato de paliperidona, la dosis inicial de la PP6M comprende aproximadamente 1092 mg de palmitato de paliperidona, o
 (Bii) cuando la última dosis de la PP3M comprende aproximadamente 819 mg de palmitato de paliperidona, la dosis inicial de la PP6M comprende aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona.

2. La PP6M para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paciente ha sido tratado con la PP1M durante por lo menos cuatro meses.

3. La PP6M para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paciente ha sido tratado con la PP3M durante por lo menos un intervalo de 3 meses.

4. La PP6M para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la dosis inicial de la PP6M se administra aproximadamente 1 mes (± 7 días) después de que se haya administrado la última dosis de la PP1M, y cuando la última dosis de la PP1M comprende aproximadamente 156 mg de palmitato de paliperidona, la dosis inicial de la PP6M comprende aproximadamente 1092 mg de palmitato de paliperidona.

5. La PP6M para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la dosis inicial de la PP6M se administra aproximadamente 1 mes (± 7 días) después de que se haya administrado la última dosis de la PP1M, y cuando la última dosis de la PP1M comprende aproximadamente 234 mg de palmitato de paliperidona, la dosis inicial de la PP6M comprende aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona.

6. La PP6M para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en donde la dosis inicial de la PP6M se administra aproximadamente 3 meses (± 14 días) después de que se haya administrado la última dosis de la PP3M, y cuando la última dosis de la PP3M comprende aproximadamente 546 mg de palmitato de paliperidona, la dosis inicial de la PP6M comprende aproximadamente 1092 mg de palmitato de paliperidona.

7. La PP6M para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en donde la dosis inicial de la PP6M se administra aproximadamente 3 meses (± 14 días) después de que se haya administrado la última dosis de la PP3M, y cuando la última dosis de la PP3M comprende aproximadamente 819 mg de palmitato de paliperidona, la dosis inicial de la PP6M comprende aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona.

8. La PP6M para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el peso corporal del paciente se evalúa en el momento de la dosis inicial de la PP6M.

9. La PP6M para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paciente tiene entre aproximadamente 18 y aproximadamente 25 años de edad.

10. La PP6M para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la PP3M o la PP6M comprenden cada una:

- 5 aproximadamente 312 mg/ml del palmitato de paliperidona;
de aproximadamente 8 mg/ml a aproximadamente 12 mg/ml de un agente humectante;
uno o más agentes tamponadores;
de aproximadamente 65 mg/ml a aproximadamente 85 mg/ml del agente de suspensión; y
10 agua c.s.p. al 100%.

11. La PP6M para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la PP3M o la PP6M tiene un pH de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,0.

- 15 12. La PP6M para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en donde el uno o más agentes tamponadores comprenden ácido cítrico monohidrato, dihidrógeno fosfato sódico monohidrato, hidrógeno fosfato disódico anhidro o hidróxido de sodio.

13. La PP6M para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la PP3M o la PP6M comprenden cada una:

- 20 aproximadamente 312 mg/ml de palmitato de paliperidona;
aproximadamente 10 mg/ml de polisorbato 20; y
aproximadamente 75 mg/ml de polietilenglicol 4000.

- 25 14. La PP6M para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12 o 13, en donde la PP1M comprende:

- aproximadamente 156 mg/ml del palmitato de paliperidona;
de aproximadamente 8 mg/ml a aproximadamente 16 mg/ml de un agente humectante;
30 uno o más agentes tamponadores;
de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml del agente de suspensión; y
agua c.s.p. al 100%.

- 35 15. La PP6M para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la PP1M tiene un pH de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,0.

16. La PP6M para su uso de acuerdo con la reivindicación 14 o la reivindicación 15, en donde el uno o más agentes tamponadores comprenden ácido cítrico monohidrato, dihidrógeno fosfato sódico monohidrato, hidrógeno fosfato disódico anhidro o hidróxido de sodio.

- 40 17. La PP6M para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la PP1M comprende:

- aproximadamente 156 mg/ml de palmitato de paliperidona;
aproximadamente 12 mg/ml de polisorbato 20; y
45 aproximadamente 30 mg/ml de polietilenglicol 4000.

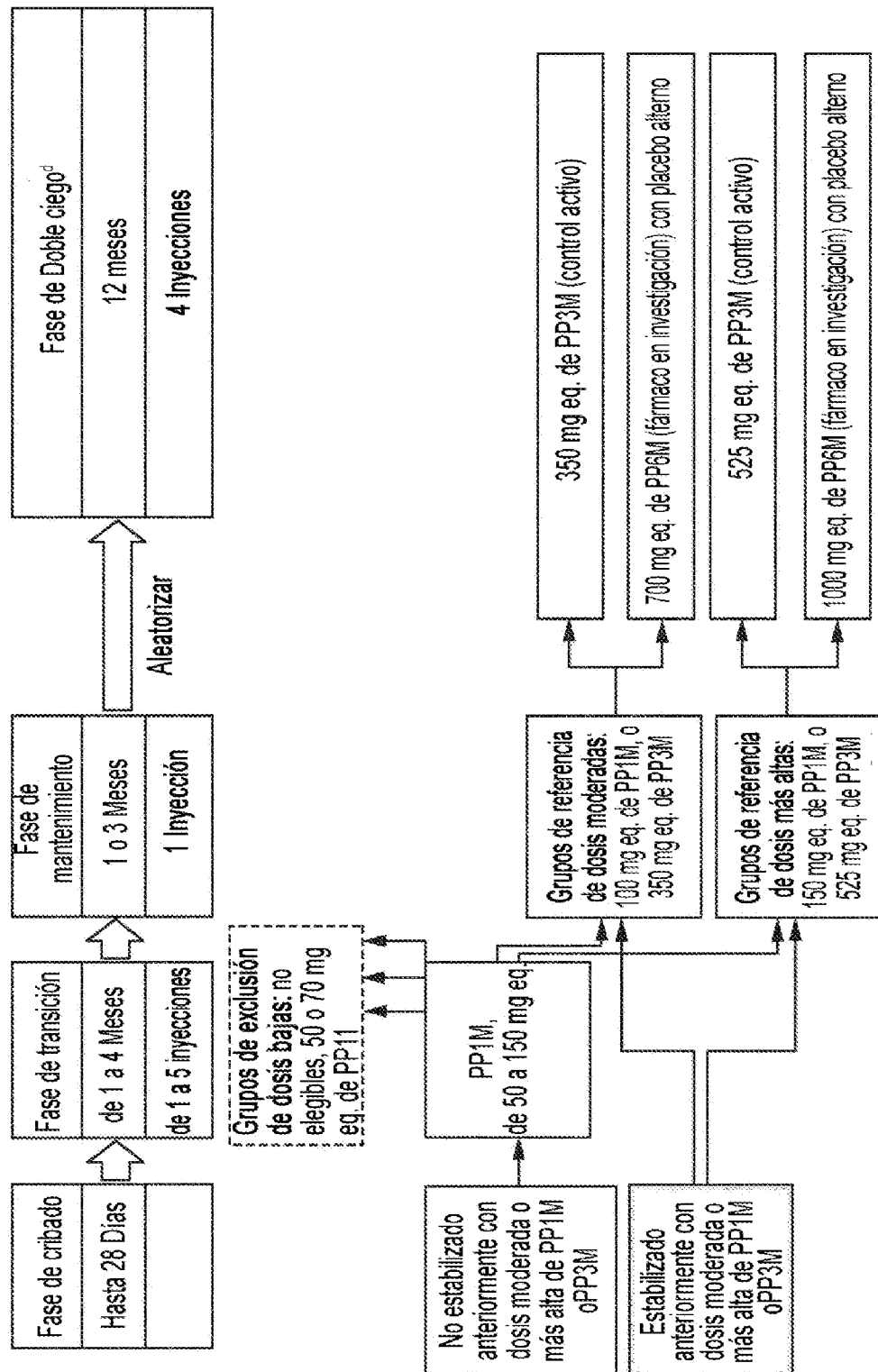
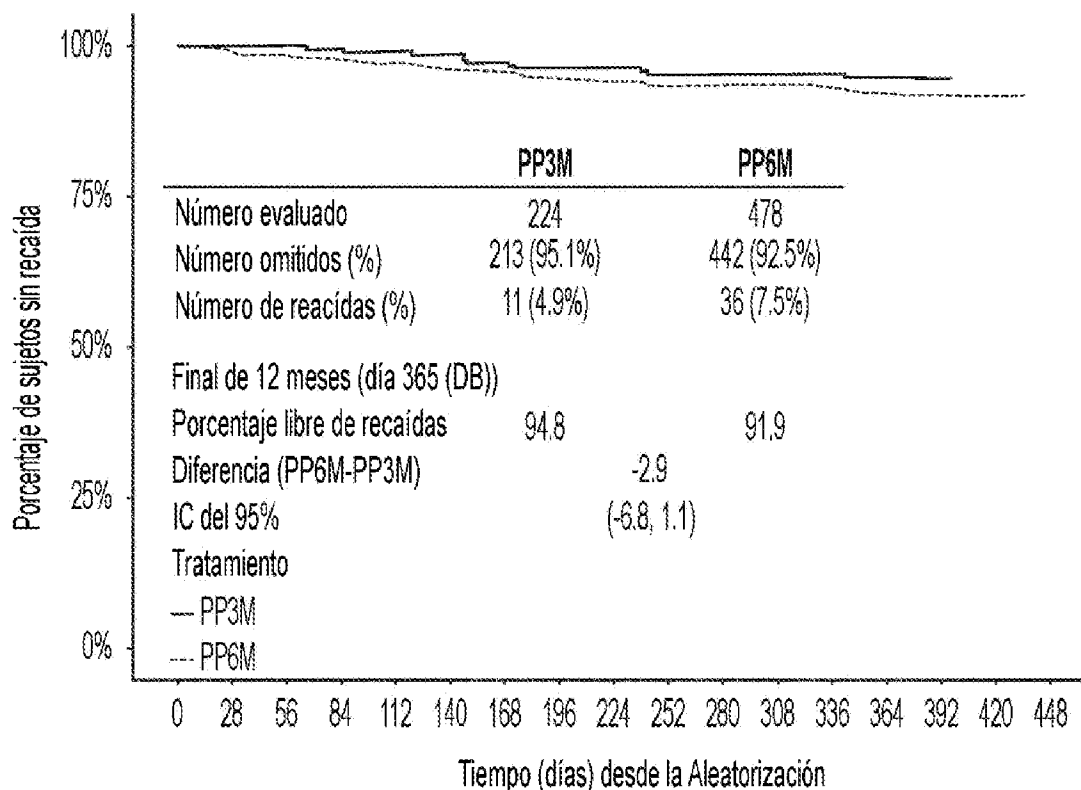


FIG. 1



Número de sujetos restantes

PP3M 224 223 221 219 215 211 205 200 196 193 193 193 193 160 1 0 0

PP6M 478 471 465 457 447 440 436 417 408 404 403 399 393 328 1 1 0

Número acumulado de sujetos con recaída

PP3M 0 0 0 1 2 3 6 8 8 10 10 10 10 11 11 11 11

PP6M 0 3 8 11 13 18 20 25 27 29 29 29 32 35 36 36 36

FIG. 2

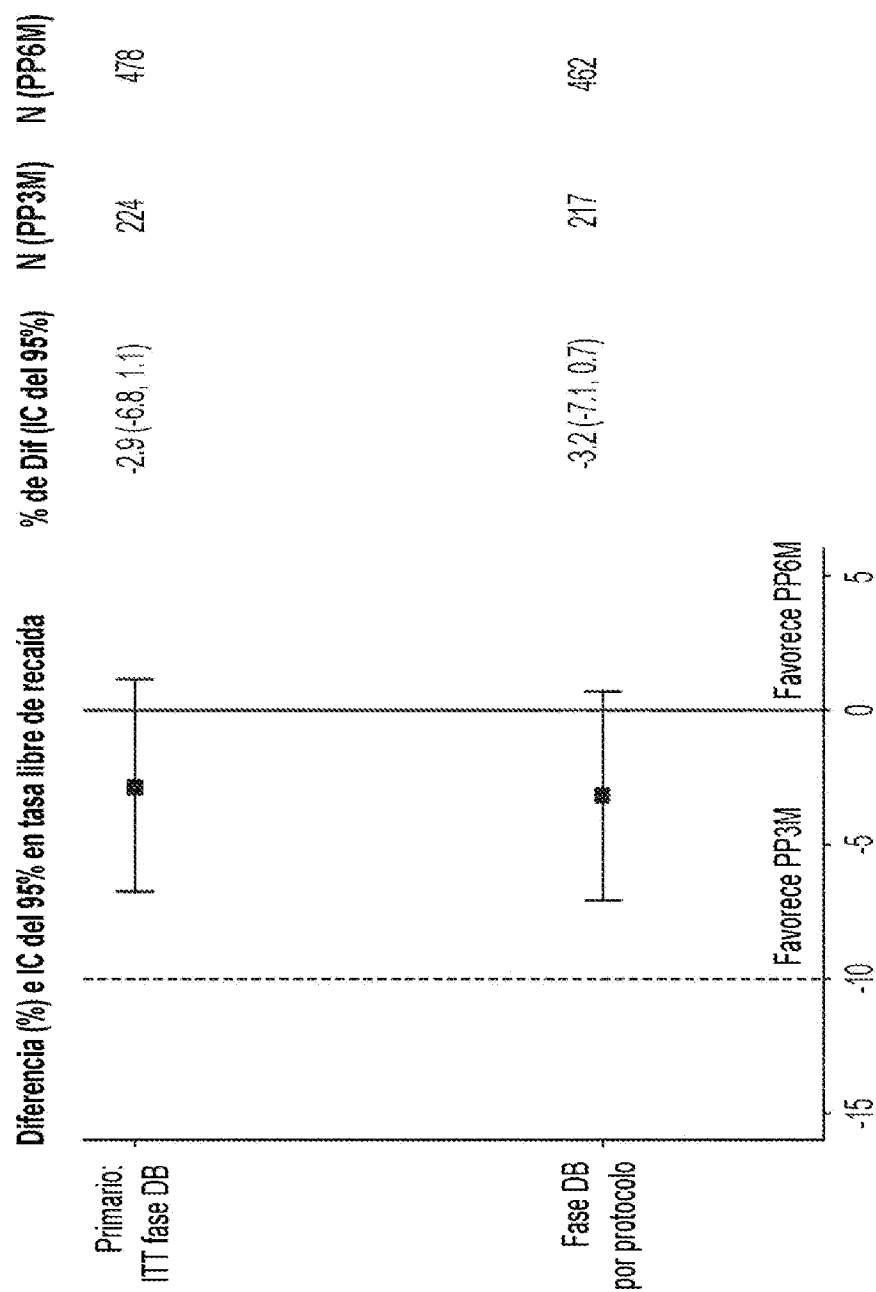


FIG. 3

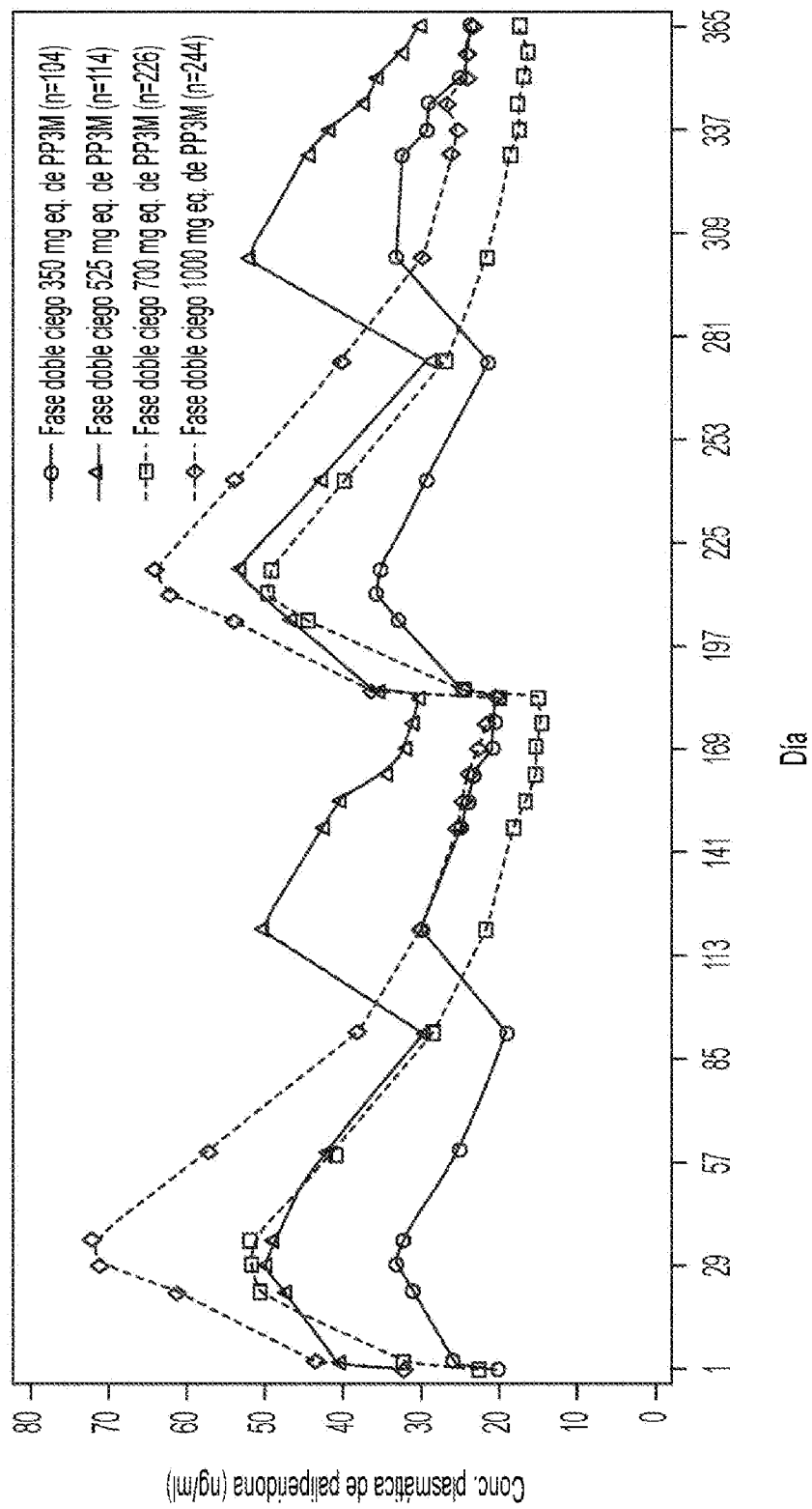


FIG. 4

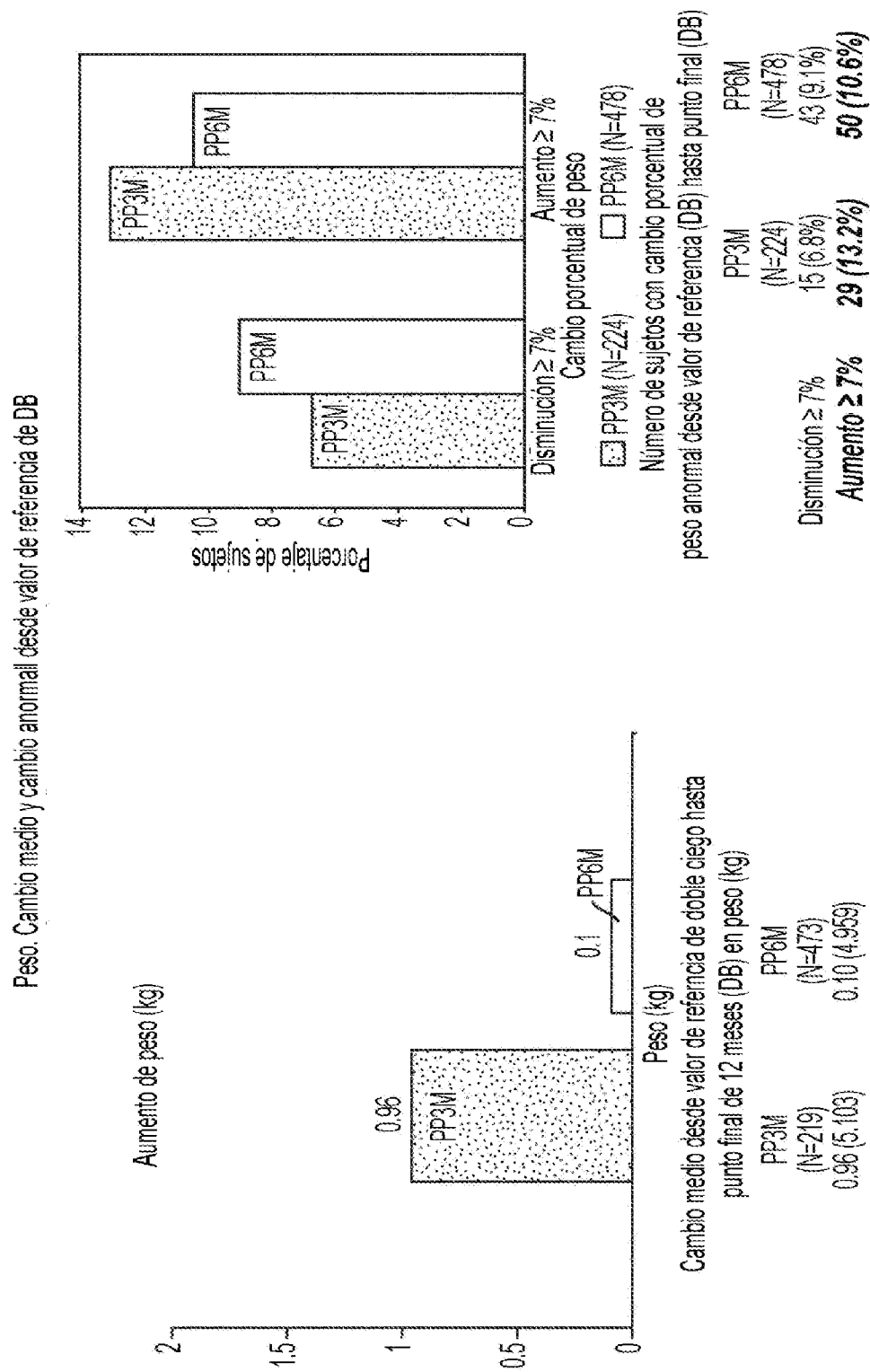


FIG. 9

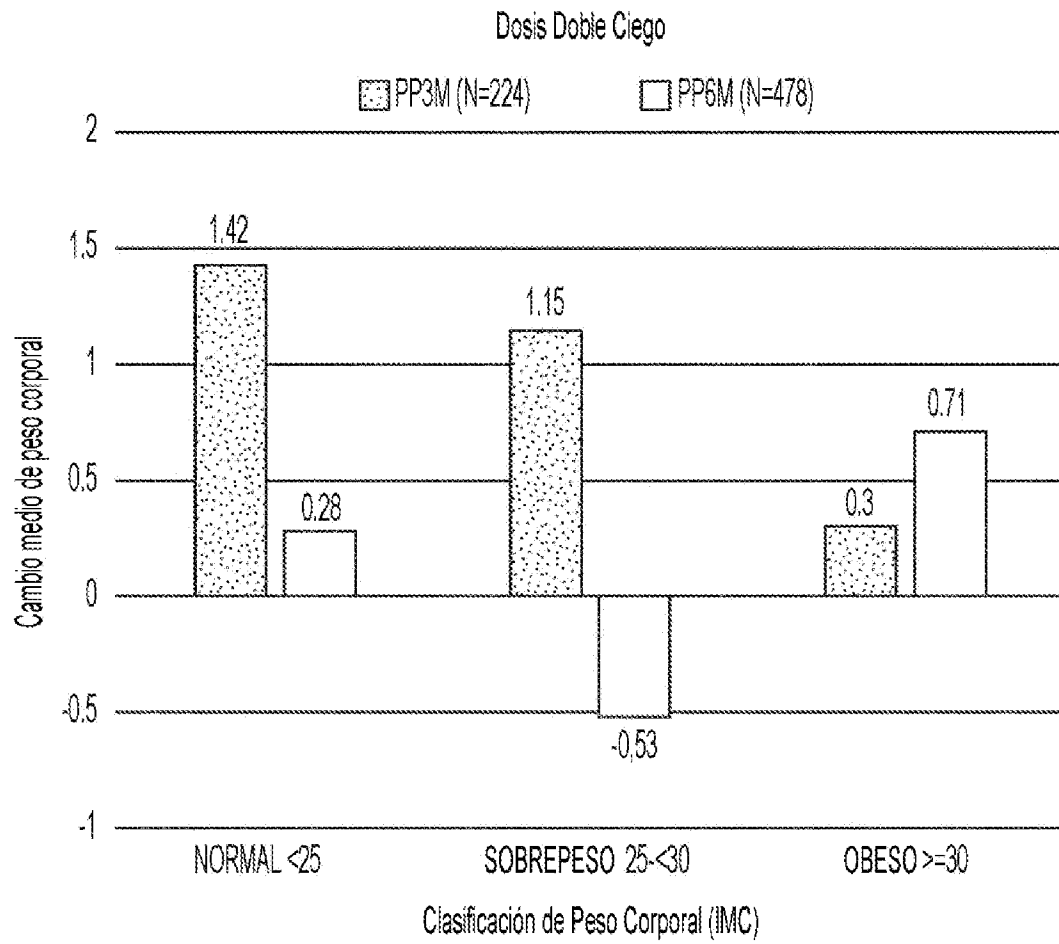


FIG. 10

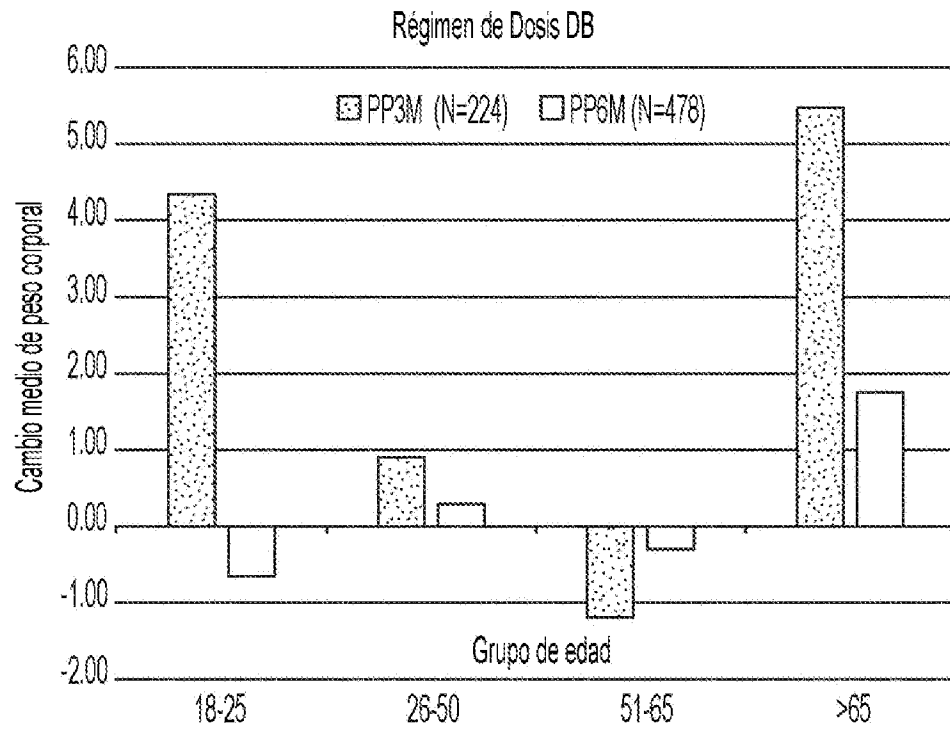


FIG. 11