

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 822**

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)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.05.2021 PCT/EP2021/062144**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.06.2022 WO22111858**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2021 E 21724651 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2024 EP 4025187**

54 Título: **Regímenes de administración asociados a las formulaciones inyectables de paliperidona de liberación prolongada**

30 Prioridad:

**30.11.2020 US 202063119382 P**

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

**01.07.2024**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GOPAL, SRIHARI;  
VENKATASUBRAMANIAN, RAJA y  
T'JOLLYN, HUYBRECHT**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 974 822 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 administración asociados a las formulaciones inyectables de paliperidona de liberación prolongada

**5 CAMPO DE LA INVENCIÓN**

10 [0001] La presente invención se refiere al palmitato de paliperidona para su uso en un método de tratamiento de la psicosis, la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno esquizofreniforme o el trastorno bipolar, que comprende la administración de palmitato de paliperidona a un paciente que lo necesite y al que se le haya administrado una primera dosis de una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona con un intervalo de administración de seis meses (PP6M), tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

**FONDO DE LA INVENCIÓN**

15 [0002] Los medicamentos antipsicóticos son el pilar 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 suelen ser 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 contra los síntomas positivos y negativos asociados a la esquizofrenia.

20 [0003] El palmitato de paliperidona es el éster palmitato de la paliperidona (9-hidroxi-risperidona), un antagonista monoaminérgico que presenta el antagonismo dopaminérgico D<sub>2</sub> y serotoninérgico (5-hidroxitriptamina tipo 2A) característico de los fármacos antipsicóticos atípicos de segunda generación. La paliperidona (9-OH risperidona) es el principal metabolito activo de la risperidona. La paliperidona de liberación prolongada (ER) de liberación osmótica controlada por vía oral (OROS), como formulación en comprimidos, se comercializa en Estados Unidos (EE.UU.) para el tratamiento de la esquizofrenia y el mantenimiento del efecto.

25 [0004] 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 extrema baja solubilidad en agua, los ésteres de paliperidona, como el palmitato de paliperidona, se disuelven lentamente tras una inyección intramuscular antes de ser hidrolizados a paliperidona y quedar disponibles en la circulación sistémica.

30 [0005] 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 adherirse a un régimen de tratamiento oral diario, es decir, problemas de adherencia. Los problemas de adherencia suelen provocar un empeoramiento de los síntomas, una respuesta subóptima al tratamiento, recaídas y rehospitalizaciones frecuentes y la incapacidad de beneficiarse de terapias rehabilitadoras 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 de la dosis. El palmitato de paliperidona formulado como nanosuspensión acuosa se describe en la Patente de EE. UU. N.º 6,077,843, y 6,555,544. Además, los regímenes de administración de palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes se divulgan en la Patentes de EE.UU. N.º. 9,439,906, y 10,143,693.

35 [0006] 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 que se administraba una vez al mes y fue aprobado para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos en numerosos países. El perfil de eficacia y tolerabilidad aguda y sostenida del palmitato de paliperidona una vez al mes se ha demostrado en estudios clínicos que suman 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 lugar a una reducción de casi 4 veces en el riesgo de recaída en comparación con los pacientes asignados aleatoriamente a placebo. Una formulación de tres meses desarrollada posteriormente ofrece un intervalo de administración sustancialmente más largo: las inyecciones se administran una vez cada tres meses. Este intervalo de administración prolongado ofrece la perspectiva de menos oportunidades de incumplimiento que las formulaciones inyectables de acción prolongada disponibles anteriormente, reduciendo así el riesgo de recaída como resultado de una concentración plasmática subterapéutica y sus consecuencias negativas asociadas en pacientes con esquizofrenia.

40 [0007] La paliperidona está disponible actualmente para uso terapéutico en 3 formulaciones: una formulación oral de liberación prolongada (INVEGA® comprimidos de liberación prolongada [ER]; también denominada INVEGA® comprimidos de liberación prolongada [PR]), y dos formulaciones inyectables de acción prolongada (LAI) (palmitato de paliperidona inyectable para un mes [INVEGA SUSTENNA® o XEPLION®] y palmitato de paliperidona inyectable para tres meses [INVEGA TRINZA® o TREVICTA®]). Según se describe en el presente documento, se está desarrollando otro producto de palmitato de paliperidona destinado a administrarse una vez cada seis meses (inyección semestral de palmitato de paliperidona), con vistas a mejorar aún más la adherencia y la comodidad.

5 **[0008]** Los pacientes que no toman regularmente sus medicamentos pueden sufrir muchas consecuencias, entre las que destaca la recaída en la esquizofrenia. En el caso de los antipsicóticos orales, los intervalos de medicación de tan sólo un día pueden duplicar el riesgo de rehospitalización. El resultado suele ser 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 consiguiente agrandamiento de los ventrículos cerebrales. Estos cambios son visibles en la TC/RM del cerebro. Con cada recaída sucesiva, suelen observarse más cambios progresivos en el cerebro. Actualmente 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 predictivo más importante de la recaída en la esquizofrenia es el cumplimiento de la medicación antipsicótica.

15 **[0009]** Un producto de palmitato de paliperidona destinado a ser administrado una vez cada seis meses presenta un reto en términos de que el paciente recuerde acudir para recibir el tratamiento exactamente en el momento de los seis meses. A esto se añade el hecho de que la duración de un mes varía entre 28 y 31 días. Dado que las inyecciones deben ser administradas por un profesional sanitario y no por uno mismo, es importante que los pacientes dispongan de flexibilidad para programar su visita a la clínica y recibir la inyección. La mayoría de los demás regímenes antipsicóticos (orales y LAI) suelen administrarse a lo largo de un ciclo de un mes, y los pacientes vuelven a una clínica para renovar su receta o para recibir una inyección. Un intervalo de administración de seis meses presenta un desafío único para garantizar el cumplimiento.

25 **[0010]** Los pacientes también se saltan a veces sus dosis de medicación. En consecuencia, es necesario reiniciar un régimen de administración para los pacientes que se saltan la dosis de medicación programada regularmente.

30 **[0011]** 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 esquizofrenia o esquizoafectivos o cualquier otro trastorno psicótico, la obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular aumentan y, en su mayoría, repercuten negativamente en la morbilidad e incluso la mortalidad a largo plazo de los pacientes. Los pacientes con trastornos mentales graves también se enfrentan a la estigmatización y a una menor calidad de vida debido a los efectos secundarios del tratamiento, como el aumento de peso, especialmente los pacientes jóvenes en las primeras fases de su enfermedad. Evitar o estabilizar el aumento de peso puede ayudar a esos pacientes a mantener su vida social, reducir el estigma y aumentar la 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 necesiten protección sintomática a largo plazo.

40 **[0012]** El documento US 2017/281629 , concedido como US10143693B2 , se refiere a un método para tratar a pacientes que han omitido un tratamiento de 3 meses de formulación en suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona. El documento US 2019/183896 se refiere a un proceso para preparar ésteres de paliperidona micronizados. El documento WO 2016/157061 se refiere a un proceso aséptico de molienda húmeda para preparar una composición farmacéutica que comprende palmitato de paliperidona micronizado mediante el uso de 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](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®.

## RESUMEN DE LA INVENCION

50 **[0013]** La invención se define en las reivindicaciones anexas y proporciona palmitato de paliperidona para su uso en un método de tratamiento de psicosis, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme o trastorno bipolar, comprendiendo el método administrar palmitato de paliperidona a un paciente que lo necesite y al que se le haya administrado una primera dosis de una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona con un intervalo de administración de seis meses (PP6M), donde el método comprende administrar una segunda dosis de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona a un músculo deltoides o glúteo del paciente hasta dos semanas antes o tres semanas después de un tiempo que es seis meses después de la administración de la primera dosis, sin una dosis intermedia de palmitato de paliperidona entre la primera dosis y la segunda dosis, en la que la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona comprende aproximadamente 312 mg/mL de palmitato de paliperidona, donde la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona es una composición acuosa que comprende además un agente de suspensión, un tampón, y opcionalmente uno o más de un conservante y un agente isotonizante, donde la primera dosis comprende aproximadamente 1092 mg de palmitato de paliperidona o aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona; y donde la segunda dosis comprende aproximadamente 1092 mg de palmitato de paliperidona o aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona.

## BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

65 **[0014]**

La FIG. 1 representa un diagrama de flujo de un estudio doble ciego, aleatorizado, activo-controlado, 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.

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

La FIG. 4 representa los perfiles de tiempo de concentración plasmática media de paliperidona tras 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.

10 La FIG. 5 muestra una comparación de la concentración plasmática PK y la eficacia clínica (mediana del tiempo hasta la recaída) entre las distintas formulaciones de paliperidona.

La FIG. 6 representa simulaciones de dosis omitidas cuando han transcurrido > 6 meses y 3 semanas y hasta 8 meses desde la última dosis en estado estacionario de 1000 mg eq. Inyección de PP6M (7 meses, y 7,5 meses después de la última dosis de PP6M).

15 La FIG. 7 muestra simulaciones de dosis omitidas cuando han transcurrido entre 8 y 11 meses desde la última dosis de 1000 mg eq. Inyección de PP6M (8, 10 y 11 meses después de la última dosis de PP6M).

La FIG. 8 muestra simulaciones de dosis omitidas cuando han transcurrido más de 11 meses desde la última dosis de 1000 mg eq. Inyección de PP6M (12, 15 y 18 meses después de la última dosis de PP6M).

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

20

[0015] La materia inventiva actualmente divulgada puede entenderse más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada tomada en conexión con los ejemplos adjuntos, 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 el presente documento, y que la terminología utilizada en el presente documento tiene por objeto describir realizaciones particulares a modo de ejemplo únicamente y no pretende ser limitativa de las invenciones reivindicadas, que se definen en las reivindicaciones adjuntas.

25

[0016] Cuando un valor se expresa como una aproximación mediante el uso del descriptor "aproximadamente" o "sustancialmente", se entenderá que el valor concreto constituye otra realización. En general, el uso de los términos "aproximadamente" o "sustancialmente" indica aproximaciones que pueden variar en función de las propiedades deseadas que se pretenden obtener con la materia divulgada y debe interpretarse en el contexto específico en el que se utiliza, basándose en su función.

30

[0017] Debe apreciarse que ciertas características de la invención que, para mayor claridad, se describen aquí en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. Es decir, a menos que sea obviamente incompatible o esté excluida, cada realización individual se considera combinable con cualquier otra(s) realización(es) 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 sola realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación.

35

40

[0018] Cuando están presentes, todas las gamas son inclusivas y combinables. Por ejemplo, cuando se menciona un intervalo de "1 a 5", debe interpretarse que dicho intervalo 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 se puede excluir cualquiera de las alternativas. Por ejemplo, cuando se describe un intervalo de "1 a 5", dicha descripción puede admitir situaciones en las que cualquiera de 1, 2, 3, 4 o 5 quede excluido; así, una recitación de "1 a 5" puede admitir "1 y 3-5, pero no 2", o simplemente "en la que no se incluya 2".

45

[0019] Tal como se utiliza en el presente documento, "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 administración de aproximadamente un mes. Un ejemplo disponible comercialmente incluye INVEGA SUSTENNA® o XEPLION®. Véase también, Patente de EEUU N.º 9.439.906.

50

[0020] Tal como se utiliza aquí, "PP3M" se refiere a una suspensión inyectable de palmitato de paliperidona de liberación prolongada u otro tipo de formulación que tiene una cantidad de palmitato de paliperidona adecuada para un intervalo de administración de aproximadamente tres meses. Un ejemplo disponible comercialmente incluye INVEGA TRINZA® o TREVICTA®. Véase también, Patente de EEUU N.º 10.143.693.

55

[0021] Tal como se utiliza en el presente documento, "PP6M" se refiere a una suspensión inyectable de palmitato de paliperidona de liberación prolongada u otro tipo de formulación que tiene una cantidad de palmitato de paliperidona adecuada para un intervalo de administración de aproximadamente seis meses.

60

[0022] La paliperidona es eficaz para el tratamiento de la psicosis y se ha utilizado para tratar la esquizofrenia y los trastornos esquizoafectivos. Por consiguiente, la PP6M es adecuada para el tratamiento de trastornos psicóticos, incluidos, entre otros, la esquizofrenia y/o el trastorno esquizoafectivo o el trastorno bipolar.

65

[0023] 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 al menos cuatro meses, con dosis de PP1M de unos 156 mg o unos 234 mg de palmitato de paliperidona. Además, se prefiere que las dos últimas dosis de PP1M sean de la misma potencia antes de comenzar con PP6M. Alternativamente, PP6M se administra a pacientes que han sido tratados adecuadamente con PP3M (por ejemplo, INVEGA TRINZA®) durante al menos un ciclo de tres meses, con dosis de PP3M de unos 546 mg o unos 819 mg de palmitato de paliperidona.

**[0024]** El PP6M se suministrará típicamente con una dosis de aproximadamente 1092 mg o aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona para proporcionar una concentración terapéutica sostenida de paliperidona durante el intervalo de administración de seis meses. El PP6M se suministra en dosis de aproximadamente 1092 mg o aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona. El producto farmacológico se hidroliza a la fracción activa, la paliperidona, dando lugar a dosis de unos 700 mg equivalentes o 1000 mg equivalentes de paliperidona, respectivamente.

**[0025]** El PP6M se suministra preferentemente en una jeringa precargada (copolímero de olefina cíclica) precargada 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 trasero y una aguja, preferiblemente una aguja de seguridad de pared fina de calibre 20 (G) y 1½ pulgadas.

**[0026]** PP6M está destinado al 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 preferentemente en una sola inyección; por ejemplo, las inyecciones divididas podrían modificar 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. Normalmente, la PP6M se administra en el músculo glúteo, dado el volumen de la inyección.

Inyección intramuscular

**[0027]** Típicamente, independientemente del peso del paciente, el PP6M se administra por vía intramuscular utilizando una jeringa de pared delgada, por ejemplo, una aguja de calibre 20 (G), de 1½ pulgadas en el músculo deltoides o en el músculo glúteo. En la medida en que se administra en el músculo deltoides, el palmitato de paliperidona se administra normalmente en el centro del músculo deltoides, preferiblemente alternando entre los dos músculos deltoides por inyección única (es decir, se utiliza el músculo deltoides opuesto en el siguiente intervalo de administración programado). Para la PP6M, se prefiere la administración intramuscular glútea. Por ejemplo, el PP6M puede administrarse en el cuadrante superior externo del músculo glúteo. También se prefiere que las inyecciones glúteas se alternen entre los dos músculos glúteos por inyección única (es decir, se utiliza el músculo glúteo opuesto en el siguiente intervalo de administración programado).

Administración incompleta

**[0028]** El PP6M es típicamente un producto altamente concentrado. Como resultado, una consideración importante es asegurar la completa suspensión/resuspensión del producto antes de su administración. Para evitar una administración incompleta, la jeringa se agita y/o se agita mecánicamente para obtener una dispersión uniforme de la suspensión. Por ejemplo, es preferible agitar rápidamente la jeringa con el tapón de la punta hacia arriba durante al menos 15 segundos. Puede hacerse un breve descanso y, a continuación, la jeringa puede agitarse de nuevo, y preferiblemente se agita, durante otros 15 segundos. A continuación, es preferible que la inyección se realice inmediatamente o en los 5 minutos siguientes a la última agitación para garantizar la resuspensión y que la aguja no se obstruya durante la inyección.

**[0029]** Debido a las características de liberación lenta de PP6M, el producto no está destinado a ser utilizado en pacientes que están en transición inmediata de la terapia antipsicótica oral a la terapia antipsicótica LAI. Más bien, PP6M está destinado a ser utilizado en pacientes que estén adecuadamente tratados con PP1M o PP3M en el momento de iniciar PP6M. La determinación del tratamiento adecuado suele depender del criterio del médico prescriptor. Normalmente, se inicia la administración de PP6M: A) un mes después de haber sido tratado adecuadamente con PP1M (por ejemplo, INVEGA SUSTENNA®) durante al menos cuatro meses; o B) tres meses después de haber establecido una dosis de PP3M (por ejemplo, INVEGA TRINZA®) como tratamiento adecuado. 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.

**[0030]** Tras la inyección inicial de PP6M, debe administrarse PP6M cada seis meses. En caso necesario, puede ajustarse la dosis cada seis meses en incrementos dentro del intervalo de 1092 mg a 1560 mg de palmitato de paliperidona en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. Típicamente, la dosis se ajusta a unos 1092 mg o a unos 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.

Ventana de administración

**[0031]** Como se ha señalado en el presente documento, la falta de adherencia es un problema importante en el tratamiento de pacientes psiquiátricos, especialmente aquellos con esquizofrenia, que a menudo interrumpen bruscamente la medicación sin consultar a su médico o cuidador. La falta de adherencia se ha identificado como el factor predictivo más importante de las recaídas, que suelen traducirse en un empeoramiento de las comorbilidades psiquiátricas, la pérdida

del empleo, la interrupción de la educación y el deterioro de las relaciones familiares. En el caso de los antipsicóticos orales, los intervalos de medicación de tan sólo un día pueden duplicar el riesgo de rehospitalización. Los antipsicóticos inyectables de acción prolongada (LAI) se desarrollaron para abordar este problema y garantizar intervenciones oportunas para los pacientes no adherentes con el fin de evitar recaídas y hospitalizaciones.

**[0032]** La dificultad comúnmente encontrada en la práctica clínica, sin embargo, es que los sujetos necesitan regresar a la clínica en una fecha específica después de recibir su inyección de mantenimiento previa de un antipsicótico LAI. Disponer de una ventana en la que pudieran administrarse las inyecciones daría mayor flexibilidad a prescriptores, pacientes y cuidadores. A menudo, esta ventana será prescrita por un profesional médico y/o fijada por una agencia reguladora.

**[0033]** Anteriormente, se estableció una ventana de administración de  $\pm 1$  semana alrededor de la fecha de inyección objetivo (fecha de inyección programada basada en el intervalo de administración) para PP1M. Para la PP3M, esta ventana se amplió a  $\pm 2$  semanas alrededor de la fecha de inyección prevista. Ahora se ha descubierto que se puede utilizar una ventana de administración de hasta 2 semanas antes y hasta 3 semanas después de la fecha objetivo de inyección de PP6M, lo que ofrece una mayor flexibilidad de administración.

**[0034]** Las recomendaciones de administración se han dirigido históricamente a concentraciones plasmáticas de paliperidona por encima de un umbral de 7,5 ng/mL. Este umbral se ha asociado a una ocupación del receptor central de dopamina de tipo 2 (D2) del 60%, mientras que se considera necesaria una ocupación del receptor del orden del 60%-80% para obtener una respuesta antipsicótica satisfactoria. Como se refleja en la sección de ejemplos (véase el Ejemplo 7), se realizaron simulaciones para evaluar la relación entre la mediana del tiempo hasta la recaída y el punto en el que la mediana de la concentración de paliperidona desciende por debajo de 7,5 ng/mL. Se observó un retraso aparente de varias semanas a varios meses entre el momento en que la mediana de la concentración plasmática de paliperidona disminuyó a 7,5 ng/mL y la mediana del tiempo hasta la recaída, es decir, el momento en que la mitad de los sujetos había experimentado una recaída, mientras que la otra mitad de los sujetos recayó más tarde o no recayó durante el estudio. Por lo tanto, parece que el efecto terapéutico es más prolongado que el efecto esperado basado en el umbral de 7,5 ng/mL, y la ventana de protección frente a recaídas puede ampliarse más en la dirección positiva. La invención, que se define en las reivindicaciones adjuntas, proporciona una ventana de administración de hasta 2 semanas antes y hasta 3 semanas después de la fecha de inyección objetivo para PP6M (es decir, el punto de tiempo programado de seis meses) se utiliza. Por consiguiente, la invención incluye palmitato de paliperidona para su uso en un método de tratamiento de psicosis, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme o trastorno bipolar, el método comprende administrar palmitato de paliperidona a un paciente que lo necesita al que se le ha administrado una primera dosis de una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona que tiene un intervalo de administración de seis meses (PP6M), en el que el método comprende administrar una segunda dosis de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona a un músculo deltoides o glúteo, preferentemente el músculo glúteo, del paciente hasta dos semanas antes o tres semanas después de un tiempo que es seis meses después de la administración de la primera dosis, sin una dosis intermedia de palmitato de paliperidona entre la primera dosis y la segunda dosis, en donde la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona comprende aproximadamente 312 mg/mL de palmitato de paliperidona, donde la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona es una composición acuosa que comprende además un agente de suspensión, un tampón, y opcionalmente uno o más de un conservante y un agente isotonzante, donde la primera dosis comprende aproximadamente 1092 mg de palmitato de paliperidona o aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona; y donde la segunda dosis comprende aproximadamente 1092 mg de palmitato de paliperidona o aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona. Debe reconocerse que la primera dosis y la segunda dosis son dosis dentro de la secuencia de los métodos descritos, pero no se refieren necesariamente a la primera (inicial) o segunda dosis administrada al paciente.

**[0035]** A menos que se indique lo contrario, tal como se utiliza aquí, un "mes" se refiere a un mes del calendario gregoriano y puede variar desde tan sólo 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 naturales consecutivos. Como se indica en el presente documento, determinadas pruebas reflejadas en los ejemplos, incluidas las simulaciones, se basaron en la utilización de 30 días para un mes. Una "semana" se refiere a siete días.

**[0036]** En algunas realizaciones, pueden considerarse otras ventanas de administración. Por ejemplo, una ventana de administración de hasta una semana antes y hasta dos semanas después, o hasta una semana antes y hasta tres semanas después, o hasta dos semanas antes y hasta dos semanas después, de la fecha de inyección prevista para PP6M. En otras realizaciones, la segunda dosis se administra hasta cuatro semanas, o hasta cinco semanas después de un tiempo que es seis meses después de la administración de la primera dosis como parte de una ventana de administración. Puede utilizarse cualquier combinación de estos periodos de tiempo antes y después de los seis meses posteriores a la administración de la primera dosis. En ciertas realizaciones, la ventana de administración se aplica a pacientes que han alcanzado una concentración plasmática de paliperidona en estado estacionario.

**[0037]** La primera dosis y la segunda dosis, independientemente, son de aproximadamente 1092 mg o aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona. En otras realizaciones, la primera dosis y la segunda dosis son cada una de aproximadamente 1092 mg de palmitato de paliperidona. En otra realización, la primera dosis y la segunda dosis son cada

una de aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona.

**[0038]** Típicamente, la concentración plasmática de paliperidona en el paciente es de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 ng/mL en el momento de la segunda dosis, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 ng/mL en el momento de la segunda dosis. Por ejemplo, cuando la primera dosis es de 1092 mg de palmitato de paliperidona, la concentración plasmática de paliperidona en el paciente es de unos 5 a unos 30 ng/mL, o de unos 10 a unos 25 ng/mL, en el momento de la segunda dosis. Cuando la primera dosis es de 1560 mg de palmitato de paliperidona, la concentración plasmática de paliperidona en el paciente es de unos 9 a unos 40 ng/mL, o de unos 20 a unos 30 ng/mL, en el momento de la segunda dosis. En este contexto, "en el momento de la segunda dosis" se refiere a los niveles de concentración inmediatamente anteriores a la segunda dosis, que suelen representar valores  $C_{\text{trough}}$ .

**[0039]** En otros aspectos, la concentración plasmática de paliperidona en el paciente alcanza un pico de aproximadamente 10 a aproximadamente 150 ng/mL después de la administración de la segunda dosis, o de aproximadamente 35 ng/mL a aproximadamente 125 ng/mL después de la administración de la segunda dosis. Por ejemplo, cuando la primera dosis es de 1092 mg de palmitato de paliperidona, la concentración plasmática de paliperidona en el paciente alcanza un pico de unos 10 a unos 125 ng/mL, o de unos 50 a unos 90 ng/mL, tras la administración de la segunda dosis. Cuando la primera dosis es de 1560 mg de palmitato de paliperidona, la concentración plasmática de paliperidona en el paciente alcanza un pico de unos 35 a unos 145 ng/mL, o de unos 70 a unos 110 ng/mL, tras la administración de la segunda dosis.

**[0040]** En ciertas realizaciones, PP3M y PP6M pueden tener la misma formulación. En este caso, las propiedades farmacocinéticas de la PP6M serán similares a las de la PP3M, pero se espera que la PP6M tenga picos más altos y valles más bajos, dada la mayor cantidad de fármaco y la mayor frecuencia de administración. Como se muestra en el Ejemplo 6, las concentraciones plasmáticas absolutas del fármaco fueron inferiores para PP6M en su intervalo objetivo frente a PP6M en su intervalo objetivo. PP3M en su intervalo objetivo. Dado que PP3M había establecido una ventana de administración de  $\pm 2$  semanas alrededor de la fecha de inyección objetivo, no se habría sugerido ampliar la ventana de administración en la dirección positiva para una formulación que da lugar a concentraciones plasmáticas del fármaco más bajas en el punto del intervalo objetivo. Pero, como se refleja aquí, se descubrió que el efecto terapéutico es más prolongado que el efecto esperado basado en datos farmacocinéticos, permitiendo así que la ventana de administración se extienda más en la dirección positiva.

Dosis omitidas (no incluidas en el ámbito de las reivindicaciones anexas)

**[0041]** Los pacientes que reciben antipsicóticos LAI regresan rutinariamente a su proveedor de atención médica para recibir inyecciones de su medicación. Por lo general, se prescribe cuidadosamente el momento de su administración. Como se ha señalado, para cualquier antipsicótico se recomienda un ciclo de administración óptimo, junto con una ventana de administración ( $\pm$ ) en la que pueden recibir su medicación sin efectos secundarios adversos o pérdida de eficacia. En la presente divulgación, tras una dosis inicial de PP6M, debe administrarse PP6M cada seis meses. Deben evitarse las dosis olvidadas de PP6M, aunque las inyecciones administradas dentro del intervalo de administración prescrito no se considerarían una dosis olvidada. En caso necesario, puede ajustarse la dosis cada seis meses entre los niveles de dosis de 1092 mg a 1560 mg de palmitato de paliperidona en función de la tolerabilidad y/o eficacia de cada paciente.

**[0042]** Sin embargo, a pesar de esto, es frecuente que los pacientes con esquizofrenia se vuelvan incumplidores en algún momento de su enfermedad. Por lo tanto, basándose en simulaciones farmacocinéticas poblacionales, se proporcionan directrices en caso de omisión de dosis de PP6M más allá de la ventana de administración.

**[0043]** La presente divulgación proporciona un mecanismo mediante el cual los pacientes pueden reanudar el tratamiento con PP6M en caso de que se vuelvan total o parcialmente no adherentes. Dado que la administración de PP6M depende de que el paciente esté estabilizado primero en PP1M/PP3M, esto reduciría la necesidad de que los pacientes tuvieran que empezar de-novo. Además, como se descubrió que el efecto terapéutico es más prolongado que el efecto esperado según los datos farmacocinéticos, se espera que los pacientes que recibieron al menos una inyección de PP6M estén libres de recaídas durante un periodo de tiempo más largo. Esto proporciona un efecto positivo de la PP6M en la prevención de recaídas, incluso en situaciones de falta de adherencia.

**[0044]** La divulgación proporciona regímenes de administración de reinicio para pacientes que pierden su dosis de medicación programada regularmente, es decir, están fuera de la ventana de administración prescrita, con el régimen dependiendo del tiempo transcurrido desde la última dosis del paciente. En algunas realizaciones, la dosis olvidada es de más de seis meses y tres semanas, pero menos de siete a nueve meses, por ejemplo, menos de ocho meses, después de la última inyección.

**[0045]** Por ejemplo, en la medida en que la ventana de administración es hasta 2 semanas antes y hasta 3 semanas después de la fecha de inyección objetivo, la divulgación proporciona un método para administrar palmitato de paliperidona a un paciente que lo necesita y al que se le ha administrado una primera dosis de una primera suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona (primera suspensión), que comprende la administración en un músculo deltoides del paciente de una dosis de carga de reinicio de una segunda suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona (segunda suspensión) en un momento en que han transcurrido más de seis meses y tres semanas desde la administración de la primera dosis de la primera suspensión, pero menos de siete a nueve meses, por

ejemplo, menos de ocho meses, desde la administración de la primera dosis de la primera suspensión; y administrar en un músculo deltoides o glúteo del paciente una dosis de mantenimiento de la primera suspensión en un momento que sea aproximadamente un mes ( $\pm 7$  días) después de administrar la dosis de carga de reinicio de la segunda suspensión. En una realización, la dosis de carga de reinicio de la segunda suspensión y la dosis de mantenimiento de la primera suspensión se seleccionan en función de la primera dosis de la primera suspensión, como se muestra a continuación en la Tabla 1, con la administración de la primera suspensión preferentemente en el músculo glúteo del paciente:

Tabla 1

Primera dosis de la primera suspensión	Dosis de ataque de reinicio de la segunda suspensión	Dosis de mantenimiento de la primera suspensión
1092 mg	156 mg	1092 mg
1560 mg	234 mg	1560 mg

**[0046]** En la medida en que se prescriba una ventana de administración diferente, se puede implementar el mismo régimen de administración de reinicio mencionado anteriormente, pero ajustado en base al parámetro de la ventana de administración externa. Por ejemplo, si la ventana de administración fuera hasta 1 semana antes y hasta 2 semanas después de la fecha de inyección objetivo, la dosis de carga de reinicio de la segunda suspensión se administraría en un momento que fuera más de seis meses y dos semanas después de la administración de la primera dosis de la primera suspensión, pero menos de siete a nueve meses, por ejemplo, menos de ocho meses, después de la administración de dicha primera dosis de la primera suspensión.

**[0047]** Otros regímenes de reinicio se basan en una dosis omitida de siete a nueve meses y hasta diez a catorce meses inclusive después de la última inyección. Por ejemplo, la divulgación incluye la administración de palmitato de paliperidona a un paciente que lo necesita y al que se le ha administrado una primera dosis de una primera suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona (primera suspensión), que comprende la administración a un músculo deltoides del paciente de una primera dosis de carga de reinicio de 156 mg de palmitato de paliperidona de una segunda suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona (segunda suspensión) en un momento comprendido entre siete y nueve meses, por ejemplo, entre ocho meses y diez y catorce meses. p.ej. de ocho meses, hasta diez a catorce meses, p.ej. hasta once meses inclusive, después de la administración de la primera dosis de la primera suspensión; administrar en un músculo deltoides del paciente una segunda dosis de carga de reinicio de 156 mg de palmitato de paliperidona de la segunda suspensión aproximadamente el día 8 ( $\pm 4$  días) después de administrar la primera dosis de carga de reinicio de la segunda suspensión; y administración en un músculo deltoides o glúteo del paciente de aproximadamente 1092 mg a aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona de una dosis de mantenimiento de la primera suspensión aproximadamente un mes ( $\pm 7$  días) después de administrar la segunda dosis de carga de reinicio de la segunda suspensión. En una realización, la primera dosis de la primera suspensión es de aproximadamente 1092 mg de palmitato de paliperidona y la dosis de mantenimiento de la primera suspensión es de aproximadamente 1092 mg de palmitato de paliperidona. En otra realización, la primera dosis de la primera suspensión es de aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona y la dosis de mantenimiento de la primera suspensión es de aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona. En realizaciones preferidas, la administración de la primera suspensión se realiza en el músculo glúteo del paciente.

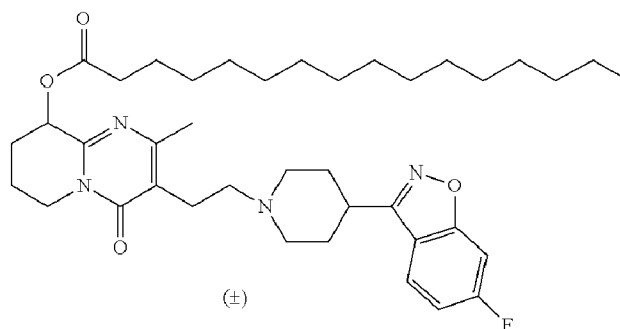
**[0048]** Otros regímenes de reinicio se basan en una dosis omitida de más de diez a catorce meses después de la última inyección. Por ejemplo, la divulgación incluye administrar palmitato de paliperidona a un paciente que lo necesita y al que se le ha administrado una primera dosis de una primera suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona (primera suspensión), que comprende (1) administrar en un músculo deltoides del paciente una primera dosis de carga de reinicio de 234 mg de palmitato de paliperidona de una segunda suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona (segunda suspensión) en un momento que es más de diez a catorce meses, por ejemplo más de once meses, después de la administración de la primera dosis de la primera suspensión; (2) administrar en un músculo deltoides del paciente una segunda dosis de carga de reinicio de 156 mg de palmitato de paliperidona de la segunda suspensión aproximadamente el día 8 ( $\pm 4$  días) después de administrar la primera dosis de carga de reinicio de la segunda suspensión; (3) administrar en un músculo deltoides o glúteo del paciente una primera dosis de mantenimiento de reiniciación de 39 mg a aproximadamente 234 mg de palmitato de paliperidona de la segunda suspensión aproximadamente un mes ( $\pm 7$  días) después de administrar la segunda dosis de carga de reiniciación; (4) administrar en un músculo deltoides o glúteo del paciente una segunda dosis de mantenimiento de reiniciación de aproximadamente 39 mg a aproximadamente 234 mg de palmitato de paliperidona de la segunda suspensión aproximadamente un mes ( $\pm 7$  días) después de administrar la primera dosis de mantenimiento de reiniciación de la segunda suspensión; (5) administrar en un músculo deltoides o glúteo del paciente una tercera dosis de mantenimiento de reiniciación de aproximadamente 39 mg a aproximadamente 234 mg de palmitato de paliperidona de la segunda suspensión aproximadamente un mes ( $\pm 7$  días) después de administrar la segunda dosis de mantenimiento de reiniciación de la segunda suspensión; y (6) administración en un músculo deltoides o glúteo del paciente de aproximadamente 1092 mg a aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona de una dosis de mantenimiento de la primera suspensión aproximadamente un mes ( $\pm 7$  días) después de administrar la tercera dosis de mantenimiento de reiniciación de la segunda suspensión. Preferentemente, la primera suspensión se administra en el músculo glúteo. En una realización, la

primera dosis de la primera suspensión es de aproximadamente 1092 mg de palmitato de paliperidona y la dosis de mantenimiento de la primera suspensión es de aproximadamente 1092 mg de palmitato de paliperidona. En otra realización, la primera dosis de la primera suspensión es de aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona y la dosis de mantenimiento de la primera suspensión es de aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona. En otras realizaciones, la segunda y la tercera dosis de mantenimiento de reiniciación de la segunda suspensión son las mismas. Pueden administrarse dosis adicionales de mantenimiento de reiniciación en intervalos de un mes ( $\pm 7$  días) antes de la dosis de mantenimiento de la primera suspensión (por ejemplo, una cuarta dosis de mantenimiento de reiniciación, una quinta dosis de mantenimiento de reiniciación, etc.). En ciertas realizaciones, las dosis de mantenimiento de reinicio de palmitato de paliperidona son de aproximadamente 156 a aproximadamente 234 mg. Con respecto a cualquiera de los regímenes de reinicio, tras la dosis de mantenimiento de la primera suspensión, la primera suspensión se administra típicamente en intervalos de seis meses, como se indica en el presente documento.

**[0049]** En determinadas realizaciones, la primera suspensión es PP6M y la segunda suspensión es PP1M. En el Ejemplo 8 se describen regímenes ejemplares de reiniciación basados en PP1M y PP6M. Un objetivo de un régimen de reinicio es lograr un rápido retorno a las concentraciones plasmáticas de paliperidona como antes de la dosis omitida sin crear un exceso debido al régimen de reinicio aplicado. Debe reconocerse que los métodos no contemplan dosis intermedias de palmitato de paliperidona entre las dosis enumeradas de los regímenes de administración omitidos aquí descritos, por ejemplo, entre la primera dosis y la dosis de carga de reinicio.

20 Formulaciones de palmitato de paliperidona

**[0050]** Los ésteres de paliperidona son agentes antipsicóticos que pertenecen a la clase química de los derivados del benzisoxazol, que contiene una mezcla racémica de (+)- y (-)-paliperidona, que se describen en la Patente de EE. UU. N.º 5,254,556. El nombre químico del palmitato de paliperidona es ( $\pm$ )-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 hexadecanoato. La fórmula estructural es:



**[0051]** Los ésteres de paliperidona pueden formularse con excipientes farmacéuticos en formas de administración inyectables como se describe en la Patente de EE. UU. N.º 5,254,556, y 6,077,843. Las formulaciones inyectables pueden formularse en soportes acuosos.

**[0052]** Como se describe en la Patente de EE. UU. No. 9,439,906, una formulación acuosa de un mes es una suspensión de nano partículas donde las nano partículas tienen tamaños promedio de menos de aproximadamente 2,000 nm a aproximadamente 100 nm. Por ejemplo, las nanopartículas tienen un tamaño medio de partícula ( $d_{50}$ ) de aproximadamente 1.600 nm a aproximadamente 400 nm, o de aproximadamente 1.400 nm a aproximadamente 900 nm. El  $d_{90}$  es inferior a unos 5.000 nm, o inferior a unos 4.400 nm. El  $d_{10}$  está comprendido entre unos 300 nm y unos 600 nm. Como se usa aquí,  $d_{10}$ : la porción de partículas con diámetros menores que este valor es 10%;  $d_{50}$ : la porción de partículas con diámetros menores que este valor es 50%;  $d_{90}$ : la porción de partículas con diámetros menores que este valor es 90%; cuando se mide por técnicas convencionales conocidas en el arte, tales como fraccionamiento de flujo de campo de sedimentación, espectroscopia de correlación de fotones o centrifugación de disco.

**[0053]** En ciertas realizaciones, una formulación de tres meses (PP3M) tiene tamaños medios de partícula de menos de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ . En otras realizaciones, las partículas tienen un tamaño medio de partícula ( $d_{50}$ ) de aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ ; de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ ; o de aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 9  $\mu\text{m}$ . El  $d_{90}$  es de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ ; de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ ; o de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ . El  $d_{10}$  es de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ .

**[0054]** En ciertas realizaciones, una formulación de seis meses (PP6M) tiene tamaños de partícula promedio de menos de aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ ; o de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ . En otras realizaciones, las partículas tienen un tamaño medio de partícula ( $d_{50}$ ) de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ ; de aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ ; de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ ; o de aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 9  $\mu\text{m}$ . El  $d_{90}$  es de 60  $\mu\text{m}$ ; o de unos 50  $\mu\text{m}$ ; de unos 10  $\mu\text{m}$  a unos 30  $\mu\text{m}$ ; o de unos 10  $\mu\text{m}$  a unos 20  $\mu\text{m}$ . El  $d_{10}$  es de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ ; de aproximadamente

1 µm a aproximadamente 10 µm; o de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 5 µm.

**[0055]** Las formulaciones acuosas de nanopartículas adecuadas se describen en la Patente de EE. UU. N.º 6,555,544. En algunas realizaciones, la formulación comprende micropartículas, un tensioactivo, un agente de suspensión y, opcionalmente, uno o más ingredientes adicionales seleccionados del grupo que consiste en conservantes, tampones y un agente isotonzante.

**[0056]** Se cree que los modificadores de superficie útiles para 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 preferentemente entre excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Dichos excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos. Los modificadores de superficie preferidos incluyen tensioactivos 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, p. ej., éteres de macrogol como el cetomacrogol 1000, derivados polioxietilénicos del aceite de ricino, ésteres polioxietilénicos de ácidos grasos de sorbitán, por ejemplo, el disponible comercialmente TWEENS™, 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 aluminio de magnesio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), poloxámeros, tiloxapol y polivinilpirrolidona (PVP). La mayoría de estos excipientes se describen detalladamente 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.

**[0057]** Los modificadores de superficie particularmente preferidos incluyen polivinilpirrolidona; tiloxapol; poloxámeros, tales como PLURONIC™ F68, F108 y F127 que son copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno disponibles en BASF; poloxaminas, como TETRONIC™ 908 (T908) que es un copolímero en bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de etileno y óxido de propileno a etilendiamina disponible en BASF; dextrano; lecitina; Aerosol OT™ (AOT) que es un éster dioctil del ácido sulfosuccínico sódico disponible en Cytec Industries; DUPONOL™ P que es un lauril sulfato de sodio disponible en DuPont; TRITON™ X-200 que es un sulfonato de alquil aril poliéter disponible en Rohm and Haas; TWEEN™ 20, 40, 60 y 80 que son ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietilenados disponibles en ICI Speciality Chemicals; SPAN™ 20, 40, 60 y 80 que son ésteres sorbitánicos de ácidos grasos; ARLACEL™ 20, 40, 60 y 80 que son ésteres sorbitánicos de ácidos grasos disponibles en Hercules, Inc.; CARBOWAX™ 3550 y 934 que son polietilenglicoles disponibles en Union Carbide; CRODESTA™ F110 que es una mezcla de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa disponible en Croda Inc. CRODESTA™ SL-40, disponible en Croda, Inc.; cloruro de hexildeciltrimetilamonio (CTAC); albúmina de suero bovino y SA90HCO, que es C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>CH<sub>2</sub>(CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>(CHOH)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>. Los modificadores de superficie que se han revelado particularmente útiles incluyen el tiloxapol y un poloxámero, preferentemente, Pluronic™ F108 y Pluronic™ F68.

**[0058]** Pluronic™ F108 corresponde al poloxámero 338 y es el copolímero en bloque de polioxietileno, polioxipropileno que se ajusta en general a la fórmula HO[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O]<sub>x</sub>[CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>O]<sub>y</sub>[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O]<sub>z</sub>H 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 en Hodag, y SYNPERONIC™ PE/F108 disponible en ICI Americas.

**[0059]** 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 concreto seleccionado, de la concentración micelar crítica del modificador de superficie si forma micelas, de la superficie del agente antipsicótico, etc. El modificador específico de superficie preferentemente está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg por metro cuadrado de superficie del palmitato de paliperidona. Se prefiere en el caso del palmitato de paliperidona (palmitato de 9-hidroxisperidona) utilizar PLURONIC™ F108 como modificador de superficie, se prefiere una cantidad relativa (p/p) de ambos ingredientes de aproximadamente 6:1.

**[0060]** 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.

**[0061]** Un procedimiento general para preparar las partículas aquí descritas 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.

**[0062]** El palmitato de paliperidona puede prepararse mediante técnicas conocidas en la técnica. Se prefiere que el tamaño de las partículas del palmitato de paliperidona sea inferior a unos 100 µm, determinado por análisis granulométrico. Si el tamaño de las partículas del palmitato de paliperidona es superior a unos 100 µm, se prefiere que el tamaño de las

partículas del palmitato de paliperidona se reduzca a menos de 100  $\mu\text{m}$ .

5 **[0063]** A continuación, el palmitato de paliperidona puede añadirse a un medio líquido en el que sea esencialmente insoluble para formar una premezcla. La concentración de palmitato de paliperidona en el medio líquido (porcentaje en peso) puede variar ampliamente y depende del modificador de superficie seleccionado y de otros factores. Las concentraciones adecuadas de palmitato de paliperidona en las composiciones varían de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 60%, preferentemente es de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 30%, y más preferentemente, es de aproximadamente 7% (p/v). Para PP1M, actualmente se prefiere usar una concentración de aproximadamente 100 mg eq. de paliperidona por mL o aproximadamente 156 mg de palmitato de paliperidona por mL. Para la PP3M, se prefiere usar una concentración de unos 200 mg eq. de paliperidona por mL o unos 312 mg de palmitato de paliperidona por mL. Para la PP6M, se prefiere usar una concentración de unos 200 mg eq. de paliperidona por mL o unos 312 mg de palmitato de paliperidona por mL.

15 **[0064]** 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 (porcentaje en peso) puede variar de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 90%, preferentemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 80%, y más preferentemente es de aproximadamente 7% (p/v).

20 **[0065]** La premezcla puede utilizarse directamente sometiéndola a medios mecánicos para reducir el tamaño medio efectivo de las partículas de la dispersión al tamaño de partícula deseado. Se prefiere que la premezcla se utilice 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 utilizando una agitación adecuada como, por ejemplo, un molino de rodillos o un mezclador tipo Cowles, hasta conseguir una dispersión homogénea.

25 **[0066]** Los medios mecánicos aplicados para reducir el tamaño medio efectivo de las partículas del antipsicótico convenientemente pueden adoptar 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 bolas debido al tiempo de molienda relativamente más corto necesario para proporcionar la reducción deseada del tamaño de las partículas. Para la molienda de medios, en algunas realizaciones, la viscosidad aparente de la premezcla se sitúa preferentemente entre 0,1 Pa-s y 1 Pa s aproximadamente. En algunas realizaciones, para la molienda por bolas, la viscosidad aparente de la premezcla se sitúa preferentemente entre 1 mPa-s y 100 mPa-s aproximadamente.

35 **[0067]** Los medios de molienda para la etapa de reducción del tamaño de las partículas pueden seleccionarse entre medios rígidos preferiblemente esféricos o en forma de partículas que tengan un tamaño medio inferior a unos 3 mm y, más preferiblemente, inferior a unos 1 mm. Dichos medios 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, alrededor del 95% de ZrO estabilizado con magnesia, silicato de circonio y medios de molienda de vidrio proporcionan partículas que son aceptables para la preparación de composiciones farmacéuticas. Además, son útiles otros medios, como las perlas poliméricas, el acero inoxidable, la titanita, la alúmina y aproximadamente el 95% de ZrO estabilizado con itrio. Los medios de molienda preferidos tienen una densidad superior a unos 2,5 g/cm<sup>3</sup> e incluyen aproximadamente un 95% de ZrO estabilizado con magnesia y perlas poliméricas.

45 **[0068]** 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 los laminadores, pueden ser necesarios tiempos de procesamiento de hasta dos días o más para las partículas de menor tamaño.

50 **[0069]** Las partículas se reducen típicamente de tamaño a una temperatura que no degrada significativamente el agente antipsicótico. Normalmente se prefieren temperaturas de procesado de menos de unos 30° C. a unos 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.

55 **[0070]** 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. A continuación, la dispersión puede mezclarse, por ejemplo, agitándola enérgicamente. Opcionalmente, la dispersión puede someterse a una etapa de sonicación utilizando, por ejemplo, una fuente de alimentación ultrasónica.

60 **[0071]** Las composiciones acuosas según la presente invención comprenden convenientemente además un agente de suspensión y un tampón, y opcionalmente uno o más de un conservante y un agente isotonzante. Determinados ingredientes 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.

65 **[0072]** Los agentes de suspensión adecuados (también denominados estabilizadores físicos) para su uso en las suspensiones acuosas según 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 utiliza en una concentración de entre el 0,5 y el 2%, y más preferiblemente en torno al 1% (p/v).

5 **[0073]** Los agentes humectantes adecuados preferidos de la lista de tensioactivos para su uso en las suspensiones acuosas según la presente invención son derivados polioxietilénicos de ésteres de sorbitán, por ejemplo polisorbato 20 y polisorbato 80, lecitina, éteres polioxietilénicos y polioxipropilénicos, desoxicolato sódico. Preferiblemente, el polisorbato 20 se utiliza en una concentración de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3%, más preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2%, más preferiblemente de aproximadamente 1,1% (p/v).

10 **[0074]** Los agentes tamponadores adecuados son sales de ácidos débiles y deben utilizarse en cantidad suficiente para hacer 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 rango 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 alrededor del 0,9% (p/v)) y dihidrogenofosfato sódico monohidratado (típicamente alrededor del 0,6% (p/v)). Este tampón también hace que la dispersión sea isotónica y, además, menos propensa a la floculación del éster suspendido en ella.

20 **[0075]** Los conservantes son antimicrobianos y antioxidantes que pueden seleccionarse del grupo formado por ácido benzoico, alcohol bencílico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, clorbutol, un galato, un hidroxibenzoato, EDTA, fenol, clorocresol, metacresol, cloruro de bencetonio, cloruro de miristilo-gamma-piccolinio, acetato fenilmercúrico y timerosal. En particular, se trata de alcohol bencílico que puede utilizarse en una concentración de hasta aproximadamente el 2% (p/v), preferentemente de hasta aproximadamente el 1,5% (p/v).

30 **[0076]** Los agentes isotonizantes son, por ejemplo, cloruro de sodio, dextrosa, manitol, sorbitol, lactosa, sulfato de sodio. Las suspensiones comprenden convenientemente de aproximadamente 0% a aproximadamente 10% (p/v) de agente isotonizante. El manitol puede utilizarse en una concentración de aproximadamente 0% a aproximadamente 7% más preferentemente, sin embargo, de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% (p/v), especialmente de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 2% (p/v) de uno o más electrolitos se utilizan 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 isotonizante.

35 **[0077]** Una característica particularmente deseable para una formulación inyectable se refiere a la facilidad con que puede administrarse. En particular, dicha inyección debe ser factible utilizando 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 jeringa (por ejemplo, de un vial) e inyectarse a través de una aguja fina. Por ejemplo, una viscosidad de PP1M es inferior a unos 75 mPa-s, o inferior a unos 60 mPa-s a temperatura ambiente, y se suele utilizar una aguja de 23G, 1 pulgada, o una aguja de 22G, 1½ pulgada. Para PP3M, se suele utilizar una aguja de 22G, 1½ pulgada, o una aguja de 22G, 1 pulgada. Y para la PP6M, se suele utilizar una aguja 20G de 1½ pulgadas.

45 **[0078]** Idealmente, las suspensiones acuosas según 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.

50 **[0079]** 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 amortiguadores; (d) de aproximadamente 25 a aproximadamente 150 mg/mL de un agente de suspensión; (e) opcionalmente hasta aproximadamente 2% (p/v) de conservantes; y (f) agua c.s.p. al 100%. Típicamente, la composición PP3M o PP6M tiene un pH de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,0, preferiblemente un pH de 6,5 a aproximadamente 7,5.

55 **[0080]** 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 2% (p/v) de conservantes; y (f) agua q..s. al 100%.

60 **[0081]** 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 2% (p/v) de conservantes; y (f) agua q..s. al 100%.

- 5 **[0082]** 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 monohidratado (aproximadamente 6 mg/mL), hidróxido de sodio (aproximadamente 5,4 mg/mL) y agua para inyección. En el Ejemplo 2 se presenta un ejemplo de PP3M. En el Ejemplo 3 se presenta un ejemplo de PP6M.
- 10 **[0083]** En particular, una composición para PP1M comprenderá, o consistirá esencialmente en, en peso basado en el volumen total de la composición: (a) de aproximadamente 1% a 50% (p/v) del palmitato de paliperidona; (b) de aproximadamente 0.1% a 5% (p/v) de un agente humectante; (c) uno o más agentes amortiguadores; (d) de 0,1% a 5% (p/v) de un agente de suspensión; (e) opcionalmente hasta 2% (p/v) de conservantes; y (f) agua c.s.p. al 100%. Típicamente, la composición PP1M tiene un pH de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,0, preferiblemente un pH de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5.
- 15 **[0084]** Una composición PP1M comprenderá preferentemente, o consistirá esencialmente en, en peso basado en el volumen total de la composición: (a) de aproximadamente 2% a 40% (p/v) del palmitato de paliperidona; (b) de aproximadamente 0.25% a 3% (p/v) de un agente humectante; (c) uno o más agentes amortiguadores; (d) de 0,25% a 3% (p/v) de un agente de suspensión; (e) opcionalmente hasta 2% (p/v) de conservantes; y (f) agua c.s.p. al 100%.
- 20 **[0085]** Una composición para PP1M comprenderá más preferiblemente, o consistirá esencialmente en, en peso basado en el volumen total de la composición: (a) de aproximadamente 3% a 20% (p/v) del palmitato de paliperidona; (b) de aproximadamente 0.5% a 2% (p/v) de un agente humectante; (c) uno o más agentes amortiguadores; (d) de 0,5% a 2% (p/v) de un agente de suspensión; (e) opcionalmente hasta 2% (p/v) de conservantes; y (f) agua c.s.p. al 100%.
- 25 **[0086]** 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 amortiguadores; (d) de aproximadamente 5 a aproximadamente 75 mg/mL de un agente de suspensión; (e) opcionalmente hasta aproximadamente 2% (p/v) de conservantes; y (f) agua c.s.p. al 100%.
- 30 **[0087]** 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 amortiguadores; (d) de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/mL de un agente de suspensión; (e) hasta aproximadamente 2% (p/v) de conservantes; y (f) agua c.s.p. al 100%.
- 35 **[0088]** 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 amortiguadores; (d) de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 mg/mL de un agente de suspensión; (e) opcionalmente hasta aproximadamente 2% (p/v) de conservantes; y (f) agua c.s.p. al 100%.
- 40 **[0089]** Más preferiblemente, el ingrediente activo en PP1M es palmitato de paliperidona (aproximadamente 156 mg/mL). Más preferiblemente, los ingredientes inactivos del PP1M son polisorbato 20 (aproximadamente 12 mg/mL), polietilenglicol 4000 (aproximadamente 30 mg/mL), ácido cítrico monohidratado (aproximadamente 5 mg/mL), dihidrógeno fosfato sódico monohidratado (aproximadamente 2,5 mg/mL), hidrógeno fosfato disódico anhidro (aproximadamente 5 mg/mL), hidróxido sódico (aproximadamente 2,84 mg/mL) y agua para inyección. Un ejemplo de PP1M se describe en el Ejemplo 1.
- 45 **[0090]** Preferiblemente se hará una suspensión acuosa en condiciones estériles y no se utilizarán conservantes. En el documento WO 2006/114384 se describen métodos adecuados para preparar asépticamente palmitato de paliperidona.
- 50 **[0091]** La forma de administración acuosa preferida contiene ingredientes inactivos que son polisorbato 20, polietilenglicol 4000, ácido cítrico monohidrato, hidrógeno fosfato disódico anhidro, dihidrógeno fosfato sódico monohidrato, hidróxido sódico y agua para inyección.
- 55 **[0092]** Una dosis o administración se expresa típicamente en miligramos (mg) de palmitato de paliperidona.
- 60 **[0093]** Con respecto a la administración en intervalos de seis meses, la administración 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 administración de seis meses se prefiere dosificar a los pacientes con unos 700 mg equivalentes a unos 1000 mg equivalentes de paliperidona o unos 1092 mg a unos 1560 mg de palmitato de paliperidona.
- 65 **[0094]** Con respecto a la administración en intervalos de tres meses, la administración 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 administración de tres meses se prefiere dosificar a los pacientes con unos 175 mg equivalentes a unos 525 mg equivalentes de paliperidona o con unos 273 mg equivalentes a unos 819 mg equivalentes de palmitato de paliperidona.

5 **[0095]** Con respecto a la administración en intervalos de un mes, la administración 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 administración de un mes se prefiere dosificar a los pacientes con unos 25 mg equivalentes a unos 150 mg equivalentes de paliperidona o unos 39 mg a unos 234 mg de palmitato de paliperidona; o unos 100 mg equivalentes a unos 150 mg equivalentes de paliperidona o unos 156 mg a unos 234 mg de palmitato de paliperidona, como unos 156 mg de palmitato de paliperidona o unos 234 mg de palmitato de paliperidona.

15 **[0096]** El término "antipsicóticos" o "medicamento antipsicótico", tal como se utiliza aquí, significa cualquier medicamento utilizado para disminuir o mejorar los síntomas de psicosis en una persona con un trastorno psicótico.

20 **[0097]** El término "paciente psiquiátrico", tal como se utiliza aquí, se refiere a un ser humano que ha sido objeto de tratamiento o experimento por un "trastorno mental" y "enfermedad mental" se refiere a los previstos en el Manual Diagnóstico y Estadístico Quinta Edición (DSM 5) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA). Los expertos en la materia 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, entre otros, la esquizofrenia; el trastorno bipolar u otros estados patológicos en los que se evidencie psicosis, comportamiento agresivo, ansiedad o depresión. Tal como se establece en el DSM-5, la esquizofrenia hace referencia a las afecciones caracterizadas como esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastornos esquizofreniformes. El Trastorno Bipolar se refiere a una condición caracterizada como un Trastorno Bipolar, incluyendo el Trastorno Bipolar I y el 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 reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para las afecciones psicológicas patológicas y que estos sistemas evolucionan con el progreso científico médico. Ejemplos de condiciones psicológicas patológicas que pueden ser tratadas incluyen, entre otras, 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 Niñez, Trastorno de Asperger, Trastorno Generalizado del Desarrollo No Especificado, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad de Tipo Combinado, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad de Tipo Predominantemente Inatento, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad de Tipo Predominantemente Hiperactivo-Impulsivo, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad de Tipo No Especificado, Trastorno de Conducta (Infancia y Adolescencia), Trastorno Negativista Desafiante, Trastorno Disruptivo del Control de los Impulsos No Especificado, Tipo Solitario con Agresividad, Trastorno de Conducta, Tipo Indiferenciado, Trastorno de Tourette, Trastorno Crónico de Movimientos o Voces Tics, Trastorno Transitorio de Tics, Trastorno de Tics No Especificado, Delirio por Intoxicación de Alcohol, Delirio por Abstinencia de Alcohol, Demencia Persistente Inducida por Alcohol, Trastorno Psicótico Inducido por Alcohol con Delirios, Trastorno Psicótico Inducido por Alcohol con Alucinaciones, Intoxicación por Anfetamina o Similares, Delirio Inducido por Anfetamina o Similares, Trastorno Psicótico Inducido por Anfetamina o Similares con Delirios, Trastorno Psicótico Inducido por Anfetamina o Similares con Alucinaciones, Trastorno Psicótico Inducido por Cannabis con Delirios, Trastorno Psicótico Inducido por Cannabis con Alucinaciones, Intoxicación por Cocaína, Delirio por Intoxicación de Cocaína, Trastorno Psicótico Inducido por Cocaína con Delirios, Trastorno Psicótico Inducido por Cocaína con Alucinaciones, Intoxicación por Alucinógenos, Delirio por Intoxicación de Alucinógenos, Trastorno Psicótico Inducido por Alucinógenos con Delirios, Trastorno Psicótico Inducido por Alucinógenos con Alucinaciones, 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 de Inhalantes, Demencia Persistente Inducida por Inhalantes, Trastorno Psicótico Inducido por Inhalantes con Delirios, Trastorno Psicótico Inducido por Inhalantes con Alucinaciones, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Inhalantes, Trastorno de Ansiedad Inducido por Inhalantes, Trastorno Relacionado con Inhalantes No Especificado, Delirio por Intoxicación por Opiáceos, Trastorno Psicótico Inducido por Opiáceos con Delirios, Delirio por Intoxicación por Opiáceos, Trastorno Psicótico Inducido por Opiáceos con Alucinaciones, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Opiáceos, Intoxicación por Fenciclidina (PCP) o Similares, Delirio por Intoxicación por Fenciclidina (PCP) o Similares, Trastorno Psicótico Inducido por Fenciclidina (PCP) o Similares con Delirios, Trastorno Psicótico Inducido por Fenciclidina (PCP) o Similares con Alucinaciones, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Fenciclidina (PCP) o Similares, Trastorno de Ansiedad Inducido por Fenciclidina (PCP) o Similares, Trastorno Relacionado con Fenciclidina (PCP) o Similares No Especificado, Intoxicación por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Delirio por Intoxicación por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Delirio por Abstinencia de 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 Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno de Ansiedad Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Intoxicación por Sustancias Otros (o Desconocidos), Delirio por Intoxicación por Sustancias Otros (o Desconocidos), Demencia Persistente Inducida por Sustancias Otros (o Desconocidos), Trastorno Psicótico Inducido por Sustancias Otros (o Desconocidos) con Delirios,

Trastorno Psicótico Inducido por Sustancias Otros (o Desconocidos) con Alucinaciones, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Sustancias Otros (o Desconocidos), Trastorno de Ansiedad Inducido por Sustancias Otros (o Desconocidos), Trastorno de Sustancias Otros (o Desconocidos) No Especificado, Trastorno Obsesivo Compulsivo, Trastorno por Estrés Postraumático, Trastorno de Ansiedad Generalizada, Trastorno de Ansiedad No Especificado, Trastorno Dismórfico Corporal, Hipocondría (o Neurosis Hipocondríaca), Trastorno de Somatización, Trastorno Somatomorfo No Diferenciado, Trastorno Somatomorfo No Especificado, Trastorno Explosivo Intermitente, Cleptomanía, Ludopatía Patológica, Piromanía, Tricotilomanía y Trastorno de Control de Impulsos No Especificado, Trastorno Esquizoforme, Trastorno Esquizoafectivo, Trastorno Delirante, Trastorno Psicótico Breve, Trastorno Psicótico Compartido, Trastorno Psicótico Debido a una Afección Médica General con Delirios, Trastorno Psicótico Debido a una Afección Médica General con Alucinaciones, Trastornos Psicóticos No Especificados, Depresión Mayor, Episodio Único, Grave, sin Características Psicóticas, Depresión Mayor, Recurrente, Grave, sin Características Psicóticas, Trastorno Bipolar, Mixto, Grave, sin Características Psicóticas, Trastorno Bipolar, Mixto, Grave, con Características Psicóticas, Trastorno Bipolar, Maníaco, Grave, sin Características Psicóticas, Trastorno Bipolar, Maníaco, Grave, con Características Psicóticas, Trastorno Bipolar, Depresivo, Grave, sin Características Psicóticas, Trastorno Bipolar, Depresivo, Grave, con Características Psicóticas, Trastorno Bipolar II, Trastorno Bipolar No Especificado, Trastornos de Personalidad, Paranoide, Trastornos de Personalidad, Esquizoide, Trastornos de Personalidad, Esquizotípico, Trastornos de Personalidad, Antisocial, y Trastornos de Personalidad, *Borderline*.

**[0098]** El término "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza aquí, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en el ser humano que busca un investigador, médico u otro profesional clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

**[0099]** Los expertos en el tratamiento de enfermedades podrían determinar la cantidad eficaz de paliperidona que debe administrarse 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 administración semestral se prefiere dosificar a los pacientes con unos 700 mg-eq. a unos 1000 mg eq. de paliperidona o unos 1092 mg a unos 1560 mg de palmitato de paliperidona. La cantidad de palmitato de paliperidona se proporciona en cantidad suficiente para proporcionar la dosis equivalente de paliperidona una vez eliminada la fracción de ácido palmítico del éster (por ejemplo, 1560 mg corresponden a 1000 mg de paliperidona). Para la administración de seis meses se prefiere dosificar a los pacientes con unos 700 mg equivalentes a unos 1000 mg equivalentes de paliperidona o unos 1092 mg a unos 1560 mg de palmitato de paliperidona.

**[0100]** Los siguientes Ejemplos se proporcionan para ilustrar algunos de los conceptos descritos en esta divulgación. Si bien se considera que los Ejemplos describen determinadas realizaciones, no deben considerarse una limitación de las realizaciones más generales descritas en el presente documento. Los siguientes ejemplos no limitativos se proporcionan para apoyar aún más 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)**

**[0101]** 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 <sup>1</sup>	30
Ácido Cítrico Monohidratado	5
Hidrogenofosfato Disódico, Anhidro	5
Dihidrogenofosfato Sódico Monohidrato	2,5
Hidróxido de Sodio	[2.34]
Agua para inyección	q.s. ad 1000 µL

**[0102]** El PP1M puede suministrarse en una jeringa precargada, con dosificaciones que van de 25 mg eq. a 150 mg eq. obtenidos llenando las jeringas con diferentes volúmenes de una suspensión a granel de 100 mg/mL eq. La Tabla 3 muestra las diferentes dosis, incluyendo el tamaño de la jeringa y el volumen nominal de llenado.

**Tabla 3 - Dosis de PP1M con tamaño de jeringa y volumen de llenado**

Potencia (mg)	Tamaño de la Jeringa	Volumen Nominal de Llenado (mL)
eq. 25	0,5 mL	0,250
eq. 50	0,5 mL	0,500
eq. 75	1 mL Largo	0,750
eq. 100	1 mL 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

[0103] La Tabla 4 describe los componentes de la jeringa utilizados para envasar el PP1M.

**Tabla 4 - Componentes de la jeringa para PP1M**

Componente	Descripción
Cuerpo de Jeringa	Copolimero de Cloruro de Polivinilo (PVC) Transparente con Cierre Luer Integrado Tamaños de 0,5 mL, 1 mL largo o 2,25 mL
Tapa de Puntera	Caucho de Bromobutilo, Gris Oscuro
Tapón de Émbolo	Caucho de Bromobutilo Recubierto de FluoroTec <sup>®</sup> , Gris Oscuro (1 mL largo utilizado para jeringa de 0,5 mL y jeringa larga de 1 mL; 1-3 mL utilizado para jeringa de 2,25 mL)

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

[0104] La Tabla 5 a continuación incluye una formulación ejemplar de liberación prolongada de tres meses (PP3M) de 200 mg/mL eq. de paliperidona adecuada para inyección intramuscular (IM).

**Tabla 5 - PP3M**

Componente	Concentración (mg/mL)
Palmitato de Paliperidona	312
Polisorbato 20	10
Polietilenglicol 4000	75
Ácido Cítrico Monohidratado	7,5
Dihidrogenofosfato Sódico Monohidrato	6
Hidróxido de Sodio	5,4
Agua para inyección	q.s. ad 1 mL

[0105] El PP3M puede suministrarse en una jeringa precargada, con dosificaciones que van de 175 mg eq. a 525 mg eq. obtenidos llenando las jeringas con diferentes volúmenes de una suspensión a granel de 200 mg/mL eq. La Tabla 6 muestra las diferentes dosis, incluyendo el tamaño de la jeringa y el volumen nominal de llenado.

**Tabla 6 - Dosis de PP3M con tamaño de jeringa y volumen de llenado**

Dosis como Palmitato de Paliperidona (mg)	Dosis Equivalente como Paliperidona (mg)	Tamaño de la Jeringa	Volumen Nominal de Llenado (mL)
273	175	1 mL Largo	0,875
410	263	2,25 mL	1,315
548	350	2,25 mL	1,750
819	525	2,8 mL	2,625

[0106] La Tabla 7 describe los componentes de la jeringa utilizados para envasar el PP3M.

Tabla 7 - Componentes de la jeringa para PP3M

Componente	Descripción
Cuerpo de Jeringa	Copolimero de Olefina Cíclica (COC) Transparente con Cierre Luer Integrado Tamaños de 1 mL, 2,25 mL largo o 2,8 mL
Tapa de Puntera	Caucho de Bromobutilo, Gris Oscuro
Tapón de Émbolo	Caucho de Bromobutilo Recubierto de FluroTec®, Gris Oscuro (1 mL largo utilizado para jeringa larga de 1 mL, y 1-3 mL utilizado para jeringa de 2,25 mL y jeringa de 2,8 mL)

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

[0107] La Tabla 8 a continuación incluye una formulación ejemplar de liberación prolongada para seis meses (PP6M) de palmitato de paliperidona eq. 200 mg/mL adecuada para inyección intramuscular (IM).

Tabla 8 - PP6M

Componente	Concentración (mg/mL)	Dosis Unitaria (mg/jeringa en dosis de 3,5 mL)	Dosis Unitaria (mg/jeringa 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 Monohidratado	7,5	26,25	37,5
Dihidrogenofosfato Sódico Monohidrato	6	21	30
Hidróxido de Sodio	5,4	18,9	27
Agua para inyección	q.s. ad 1,0 mL	q.s. ad 3,5 mL	q.s. ad 5,0 mL

[0108] El PP6M puede suministrarse en una jeringa precargada, con dosificaciones que van de 700 mg eq. a 1000 mg eq. obtenidos llenando las jeringas con diferentes volúmenes de una suspensión a granel de 200 mg/mL eq. La Tabla 9 muestra las diferentes dosis, incluyendo el tamaño de la jeringa y el volumen nominal de llenado.

Tabla 9 - Dosis de PP6M con tamaño de jeringa y volumen de llenado

Dosis como Palmitato de Paliperidona (mg)	Dosis Equivalente como Paliperidona (mg)	Tamaño de la Jeringa	Volumen Nominal de Llenado (mL)
1092	700	5 mL	3,5
1560	1000	5 mL	5,0

[0109] La Tabla 10 describe los componentes de la jeringa utilizados para envasar la formulación de liberación prolongada de seis meses.

Tabla 10 - Componentes de la jeringa para PP6M

Componente	Descripción
Cuerpo de Jeringa	Copolimero de Olefina Cíclica (COC) Transparente con Cierre Luer Integrado
Tapa de Puntera	Caucho Bromobutilico
Tapón de Émbolo	Caucho Bromobutilico
Vástago del Émbolo	Polipropileno
Tope Trasero (también conocido como Lengüeta de Apoyo)	Homopolipropileno

**Ejemplo 4: Un estudio doble ciego, aleatorizado, activo-controlado, de grupos paralelos de la formulación de 6 meses de palmitato de paliperidona.***Diseño del estudio*

5 [0110] Estudio de no inferioridad, aleatorizado, doble ciego, controlado activamente, multicéntrico, de intervención y de grupos paralelos. En la FIG. se muestra un diagrama de flujo del diseño del estudio. 1. Todos los sujetos elegibles que progresaron sin recaída participaron en una Fase de Cribado (de hasta 28 días), una Fase de Mantenimiento que incluía 1 ciclo de inyección con PP1M o PP3M (dando lugar a 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 incluir 4 ciclos de inyección de PP3M (control activo), o 2 ciclos de inyección de PP6M (fármaco en investigación con placebo alternado).

15 [0111] Antes de la Fase de Mantenimiento, algunos sujetos participaron en una Fase de Transición, con 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. La combinación de las fases de transición y mantenimiento se denominará en lo sucesivo fase abierta.

20 [0112] Aleatorización: 702 sujetos fueron asignados aleatoriamente 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).

[0113] 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 al menos 1 dosis de medicación del estudio doble ciego.

25 [0114] 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.

30 [0115] Población de análisis adicional para la eficacia: Conjunto de análisis por protocolo, definido como todos los sujetos aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis de medicación del estudio doble ciego y no presentaron violaciones importantes del protocolo, es decir, desviaciones importantes del protocolo que puedan afectar a la eficacia, como violaciones de la población de estudio prevista, errores en la asignación del tratamiento o uso de medicación excluida.

[0116] Población de análisis para seguridad: la misma que DB ITT.

35 [0117] Tamaño previsto de la muestra: El tamaño de la muestra para la fase doble ciego del estudio fue de 549 sujetos aleatorizados, basándose en determinaciones para proporcionar una potencia mínima del 80% para el criterio de valoración principal. La determinación del tamaño de la muestra incluye los supuestos 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 significación unilateral debe ser del 2,5%. Dados estos supuestos, se necesitaban 549 sujetos aleatorizados en una proporción de 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 recaída a los 12 meses.

*Objetivo Principal*

45 [0118] 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 sobre el sujeto y el tratamiento*

50 [0119] 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 per-protocolo, el número de sujetos incluidos en el conjunto de análisis per-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 (DE) era de 40,8 (11,53) años, con un rango de 18 a 69 años.

60 [0120] 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 del sujeto" por 54 (7,7%) sujetos.

*Eficacia*

65 [0121] El criterio primario de valoración 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 significación de 0,05 a dos caras.

*Criterio de Evaluación Primario de Eficacia*

5 **[0122]** 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 recaídas 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 de -10%, por lo que puede declararse que PP6M no es inferior a PP3M (FIG. 2).

10 **[0123]** 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 del análisis DB ITT, lo que confirma aún más la no inferioridad de PP6M frente a PP3M (FIG. 3).

15 **[0124]** Se realizaron análisis suplementarios para el análisis primario de eficacia incluyendo los datos recogidos durante la fase de seguimiento de los sujetos que se retiraron de la fase Doble ciego. Los resultados concuerdan con el análisis de eficacia primaria.

20 **[0125]** Para la población del análisis DB ITT, el cociente (IC 95%) del riesgo instantáneo (hazard) de recaída para un sujeto en el grupo de tratamiento PP6M durante la Fase Doble Ciego frente al riesgo para un sujeto en el PP3M en la Fase Doble Ciego fue de 1,57 (IC 95%: 0,8, 3,08), basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox con el tratamiento como único factor. En consecuencia, la tasa de riesgo en los sujetos tratados con PP6M es 1,57 veces la tasa de riesgo de los sujetos tratados con PP3M.

25 Seguridad

30 **[0126]** En general, 297/478 (62,1%) sujetos del grupo PP6M y 131/224 (58,5%) sujetos del grupo PP3M experimentaron al menos un TEAE durante la fase doble ciego. Los TEAE más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) durante la fase doble ciego fueron aumento de peso (8,4%), dolor en el lugar de inyección (7,7%), cefalea (6,7%), infección de las vías respiratorias superiores (5,0%) para el grupo PP6M, y aumento de peso (7,6%), nasofaringitis (5,8%), cefalea (5,4%) para el grupo PP3M.

35 **[0127]** Hubo 1 y 3 muertes en las Fases Abierta (fases combinadas de Transición y Mantenimiento) y Doble Ciego, respectivamente. Entre las 3 muertes de la fase doble ciego, 1 (0,2%) correspondió al grupo PP6M y 2 (0,9%) al grupo PP3M.

**[0128]** Treinta y nueve sujetos (24 [5,0%] en PP6M, 15 [6,7%] en PP3M) experimentaron TEAE graves durante la Fase Doble Ciego.

40 **[0129]** 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.

45 *Abreviaturas:*

**[0130]**

- DB: doble ciego.
- OL: abierto.
- 50 MA: mantenimiento.
- PANSS: escala del síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia.
- PP: por protocolo.
- KM: Kaplan-Meier.
- ITT: intención de tratar.
- 55 SD: desviación estándar.
- CI: intervalo de confianza.
- TEAE: evento adverso emergente del tratamiento.

**Ejemplo 5: Conversión de dosis**

60 **[0131]** La conversión de dosis de PP1M o PP3M a PP6M se describe en la Tabla 11 a continuación.

65

Tabla 11: Tablas de conversión de dosis de Palmitato de paliperidona

Dosis de PP6M para Pacientes Adultos Tratados Adecuadamente con PP1M	
Si la Última Dosis de PP1M es:	Transición a dosis 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 PP6M de:
546 mg (350 mg eq.)	1092 mg (700 mg eq.)
819 mg (525 mg eq.)	1560 mg (1000 mg eq.)

**[0132]** Los pacientes que son tratados adecuadamente con PP1M (después de al menos 4 meses de tratamiento) o PP3M (al menos un ciclo de inyección de 3 meses) y no requieren ajuste de dosis pueden ser cambiados a PP6M. PP6M debe iniciarse en lugar de la siguiente dosis programada de PP1M ( $\pm 7$  días) o PP3M ( $\pm 14$  días). La dosis de PP6M debe basarse en la dosis previa correspondiente de PP3M o PP1M, como se muestra en la Tabla 11, *supra*. Al pasar de PP1M a PP6M, para establecer una dosis de mantenimiento constante, se recomienda que las dos últimas dosis de PP1M sean de la misma potencia antes de empezar a tomar PP6M.

**[0133]** 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.

**[0134]** Las simulaciones basadas en modelos sugieren que los sujetos que pasan directamente de PP1M (después de al menos 4 meses de tratamiento) a PP6M tienen niveles similares de exposición a la paliperidona en comparación con los sujetos que pasan de PP3M (después de al 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 administración de PP6M.

#### Ejemplo 6 - Perfil farmacocinético de PP6M en sujetos en transición de PP1M o PP3M

##### Objetivo

**[0135]** El objetivo de este ensayo fue evaluar el perfil farmacocinético (PK) de PP6M (700 o 1000 mg eq.) administrado 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.).

##### Temas y métodos

**[0136]** Este ensayo clínico fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado activamente, multicéntrico, de intervención y de grupos paralelos. Todos los sujetos elegibles que evolucionaron sin recaída participaron en una Fase de Cribado (de hasta 28 días), una Fase de Mantenimiento que incluyó 1 ciclo de inyección con palmitato de paliperidona de 1 mes (PP1M) o palmitato de paliperidona de 3 meses (PP3M) (dando lugar a una duración de fase de 1 o 3 meses, según corresponda), y una Fase doble ciego (de 12 meses). La fase doble ciego se diseñó para incluir 2 ciclos de inyección de palmitato de paliperidona 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) y 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 fue caracterizar el curso temporal de las concentraciones plasmáticas de paliperidona y los parámetros PK, como las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas y sus tiempos asociados. Por lo tanto, se programaron 3 muestras PK semanales alrededor del pico de paliperidona esperado aproximadamente 1 mes después de la dosis de PP6M, y 6 muestras PK semanales cuando se acercaba el final del intervalo de administración de 6 meses.

##### Resultados

##### Farmacocinética de la paliperidona en la fase de mantenimiento tras la administración de PP1M y PP3M

**[0137]** Después de la administración de PP1M en la Fase de Mantenimiento, la mediana de  $t_{max}$  después de una dosis de 100 mg eq. fue de 8 días y fue comparable a la mediana de  $t_{max}$  de 7 días después de una dosis de 150 mg eq. Tras la administración de 350 o 525 mg eq. (PP3M) la mediana  $t_{max}$  fue comparable y fue de 28 días. Según una inspección visual, el  $C_{trough}$ , la  $C_{max}$  y el  $AUC_{3M}$  parecían aumentar proporcionalmente a la dosis tanto para la PP1M como para la PP3M.

Las medias normalizadas de  $C_{\text{trough}}$ , la  $C_{\text{max}}$ , y  $AUC_{6M}$  fueron comparables para PP1M y PP3M. La relación Pico/Través también era comparable para PP1M y PP3M.

Farmacocinética de Paliperidona en la Fase Doble Ciego después de la administración de PP6M y PP3M.

5 **[0138]** 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). Tras la  
10 primera administración de 350 o 525 mg eq. PP3M o 700 o 1000 mg eq. PP6M en la fase doble ciego, la mediana de  $t_{\text{max}}$  fue comparable para todos los tratamientos, es decir, aproximadamente 28 días. Del mismo modo, tras la administración de 350 o 525 mg eq. PP3M o 700 o 1000 mg eq. PP6M en los segundos 6 meses de la Fase Doble Ciego, la mediana de  $t_{\text{max}}$  fue comparable y osciló entre 29 y 32 días. Basándonos en la inspección visual, el  $C_{\text{trough}}$ , la  $C_{\text{max}}$ , y  $AUC_{6M}$  parecían aumentar proporcionalmente a la dosis de PP6M (700 o 1000 mg eq.) tras la administración de cada una, la primera y la  
15 segunda dosis, en la fase doble ciego. Del mismo modo, los parámetros de exposición PK para la paliperidona ( $C_{\text{trough}}$ ,  $C_{\text{max}}$ , y  $AUC_{6M}$ ) parecen ser proporcionales a la dosis, después de la primera y tercera dosis de PP3M dosis (350 o 525 mg eq.) en la Fase Doble Ciego. La  $C_{\text{max}}$  media normalizada por dosis fue ligeramente superior (de 1,4 a 1,5 veces) para PP6M, en comparación con PP3M. La exposición total media normalizada por dosis de paliperidona ( $AUC_{6M}$ ) fue comparable en la fase doble ciego tras la administración de PP3M y PP6M. Los resultados se resumen a continuación en la Tabla 12, así como en la **FIG. 4**.

**[0139]** La mediana de los cocientes pico a valle tras la administración de PP3M en las fases de mantenimiento y doble ciego fue comparable en todas las dosis, oscilando entre 1,85 y 1,92 y entre 1,66 y 2,11 en las fases de mantenimiento y doble ciego, respectivamente. En la fase doble ciego, la mediana de los cocientes pico/ruido tras la administración de  
25 PP6M una vez cada seis meses osciló entre 2,71 y 3,41. La mediana de los cocientes pico a valle tras la administración de PP6M en la fase doble ciego fue comparable en todas las dosis y fue ligeramente superior tras la primera administración (osciló entre 3,32 y 3,41) en comparación con la segunda (osciló entre 2,71 y 3,20).

30 **[0140]** Tras la estratificación por dosis administrada, producto en fase de mantenimiento, lugar de inyección en fase de mantenimiento, sexo, edad y categoría de aclaramiento de creatinina para varios grupos, no se observaron diferencias clínicamente significativas ya que los rangos se solapaban debido a la alta variación intersujeto para los subgrupos PP3M y PP6M para  $C_{\text{max}}$ ,  $AUC_{6M}$ .

35 **[0141]** La exposición media normalizada a la dosis de paliperidona ( $C_{\text{max}}$ ,  $AUC_{6M}$ ) tras 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 los pacientes que recibieron PP3M y PP6M

PK de la paliperidona (media [SD], t <sub>max</sub> : mediana [intervalo])	PP3M (350 mg eq.)	PP3M (525 mg eq.)	PP6M (700 mg eq.)	PP6M (1000 mg eq.)
DB 0-5 Meses				
n	98 <sup>a</sup>	112 <sup>b</sup>	222 <sup>c</sup>	229 <sup>d</sup>
t <sub>max</sub> (h)	670,80 (0,00 - 2256,57)	679,92 (0,00 - 2325,15)	671,09 (0,00 - 4367,42)	674,08 (0,00 - 4366,57)
t <sub>max</sub> (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 <sub>trough</sub> (ng/mL)	19,8 (9,82)	34,1 (19,7)	17,2 (11,5)	23,2 (16,2)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	42,5 (23,7)	67,0 (39,1)	68,8 (40,4)	93,6 (61,2)
AUC <sub>3M</sub> (ng.h/mL)	64357 (31797)	103499 (51173)	--	--
AUC <sub>6M</sub> (ng.h/mL)	126713 (63583)	206998 (102347)	152555 (73249)	204527 (97213)
DB 6-12 Meses				
n	87 <sup>e</sup>	101 <sup>f</sup>	193 <sup>g</sup>	197 <sup>h</sup>
t <sub>max</sub> (h)	766,17 (23,67 - 2301,80)	692,33 (44,62 - 2233,83)	717,67 (43,33 - 4367,33)	720,45 (0,00 - 3623,42)
t <sub>max</sub> (días)	31,92 (0,89 - 95,91)	28,25 (1,86 - 93,08)	29,91 (1,81 - 181,97)	30,02 (0,00 - 150,98)
C <sub>trough</sub> (ng/mL)	22,7 (10,8)	34,8 (20,6)	17,6 (11,7)	24,3 (12,8)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	44,1 (21,1)	67,2 (55,1)	67,9 (69,8)	84,2 (47,0)
AUC <sub>3M</sub> (ng.h/mL)	68410 (27774)	103004 (57770)	--	--
AUC <sub>6M</sub> (ng.h/mL)	136819 (55549)	206009 (115541)	143258 (66354)	191933 (81831)
<sup>a</sup> n = 92 para C <sub>trough</sub> y n = 97 para AUC <sub>3M</sub> y AUC <sub>6M</sub> <sup>b</sup> n = 108 para C <sub>trough</sub> <sup>c</sup> n = 182 para C <sub>trough</sub> y n = 215 para AUC <sub>6M</sub> <sup>d</sup> n = 181 para C <sub>trough</sub> y n = 222 para AUC <sub>6M</sub> <sup>e</sup> n = 82 para C <sub>trough</sub> y n = 84 para AUC <sub>3M</sub> y AUC <sub>6M</sub> <sup>f</sup> n = 95 para C <sub>trough</sub> <sup>g</sup> n = 180 para C <sub>trough</sub> y n = 185 para AUC <sub>6M</sub> <sup>h</sup> n = 177 para C <sub>trough</sub> y n = 194 para AUC <sub>6M</sub>				

**Ejemplo 7 - VENTANA DE ADMINISTRACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO PP6M**

50 *Simulaciones PK de población: Efectos de prolongar o acortar el intervalo de administración sobre C<sub>max</sub> y C<sub>trough</sub>*

[0142] La aceptabilidad de una ventana de administración 2 semanas antes y 3 semanas después de la inyección de mantenimiento de 6 meses programada regularmente se evaluó de la siguiente manera:

55 [0143] La dosis moderada de PP6M (700 mg eq.) se utilizó para simular el peor de los casos, en el que la prolongación del intervalo de administración resulta en un C<sub>trough</sub> más bajo. Como se muestra en la Tabla 13, para las inyecciones retrasadas 1, 2 y 3 semanas con respecto a la inyección programada de 6 meses después de alcanzar el estado estacionario de PP6M con 700 mg eq., la mediana de C<sub>trough</sub> disminuyó de 15,8 ng/mL a 15,3 (-3,2%), 14,9 (-5,6%) y 14,4 (-8,9%) ng/mL, respectivamente; y

60 [0144] Se utilizó la dosis más alta de PP6M (1000 mg eq.) para simular el peor escenario posible en el que el acortamiento del intervalo de administración da lugar a la C<sub>max</sub> más alta. Como se muestra en la Tabla 13, reproducida a continuación, para las inyecciones administradas 1 semana antes y 2 semanas antes en relación con la inyección programada para 6 meses después de alcanzar el estado estacionario de PP6M con 1.000 mg equivalentes, la mediana de la C<sub>max</sub> aumentó de 76,1 ng/mL a 76,3 (+0,3%) y a 76,6 (+0,7%), respectivamente.

**Tabla 13: Datos farmacocinéticos en estado estacionario de PP6M (administración 1-2 semanas antes y 1-3 semanas después de la inyección programada a los 6 meses)**

Dosis	Régimen	C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>a</sup>	Variación en % respecto a la base	C <sub>trough</sub> (ng/mL) <sup>b</sup>	Variación en % respecto a la base
Dosis Alta	base PP6M	76,1	-		
	1 semana antes	76,3	+0,3%		
	2 semanas antes	76,6	+0,7%		
Dosis Moderada	base PP6M			15,8	-
	1 semana después			15,3	-3,2%
	2 semanas después			14,9	-5,7%
	3 semanas después			14,4	-8,9%

*Duración del efecto clínico basada en la mediana del tiempo hasta la recaída en los estudios de prevención de recaídas*

[0145] Se realizaron simulaciones PK para evaluar la relación entre la mediana del tiempo hasta la recaída y el punto de tiempo en el cual la mediana de la concentración de paliperidona disminuyó a 7,5 ng/mL, después de la administración de la última dosis en estado estacionario en cada estudio antes de la fase Doble Ciego (paliperidona ER oral 12 mg, PP1M 150 mg eq, PP3M 525 mg eq, y PP6M 1000 mg eq.), como se muestra en la FIG. 5. Se observó un retraso aparente de varias semanas a varios meses entre el momento en que la mediana de la concentración plasmática de paliperidona disminuyó a 7,5 ng/mL y la mediana del tiempo hasta la recaída, es decir, el momento en que la mitad de los sujetos había experimentado una recaída, mientras que la otra mitad de los sujetos recayó más tarde o no recayó durante el estudio. Por lo tanto, parece que el efecto terapéutico es más prolongado que el efecto esperado basado en el umbral de 7,5 ng/mL, y la ventana de protección contra recaídas se extiende más en la dirección positiva.

[0146] En relación con la FIG. 5, las simulaciones muestran la disminución de las concentraciones plasmáticas de paliperidona tras interrumpir la administración de dosis estables de: 1) Paliperidona ER oral, 12 mg; 2) PP1M 150 mg eq.; 3) PP3M 525 mg eq.; y 4) PP6M 1000 mg eq.; utilizando el nivel de dosis alta para cada formulación como escenario representativo. La mediana del tiempo hasta la recaída se calculó a partir del grupo placebo de los siguientes estudios: paliperidona oral ER (R076477SCH301), PP1M (R092670PSY3001) y PP3M (R092670PSY3012) basándose en las estimaciones finales de Kaplan-Meier.

[0147] Por lo tanto, una ventana de administración de hasta 2 semanas antes y hasta 3 semanas después de la fecha objetivo de 6 meses para el tratamiento de mantenimiento con PP6M es posible y proporciona flexibilidad de programación y mejora la adherencia al tratamiento, sin pérdida de eficacia o empeoramiento de los efectos secundarios.

**Ejemplo 8: Administración Omitida**

[0148] Sobre la base de simulaciones farmacocinéticas poblacionales, se proporcionan las siguientes pautas en caso de omisión de dosis de PP6M más allá de la ventana de administración: Si han transcurrido más de 6 meses y 3 semanas pero menos de 8 meses desde la última inyección de PP6M, se puede utilizar el siguiente régimen de reinicio.

**Tabla 14: Régimen de reinicio después de faltar más de 6 meses y 3 semanas hasta pero menos de 8 meses de PP6M**

Si la última dosis de PP6M fue:	Administrar PP1M en el músculo deltoides	A continuación, administrar PP6M en el músculo glúteo 1 mes después
	Día 1	1 mes después del primer día
1092 mg (700 mg eq.)	158 mg (100 mg eq.)	1092 mg (700 mg eq.)
1560 mg (1000 mg eq.)	234 mg (150 mg eq.)	1560 mg (1000 mg eq.)

[0149] Si han transcurrido 8 meses hasta 11 meses inclusive desde la última inyección de PP6M, puede utilizarse el siguiente régimen de reiniciación.

Tabla 15: Régimen de reinicio después de faltar más de 8 meses hasta 11 meses de PP6M

Si la última dosis de PP6M fue:	Administrar PP1M en el músculo deltoides		A continuación, administrar PP6M en el músculo glúteo
	Día 1	Día 8	1 mes después del Día 8
1092 mg (700 mg eq.)	156 mg (100 mg eq.)	156 mg (100 mg eq.)	1092 mg (700 mg eq.)
1560 mg (1000 mg eq.)	156 mg (100 mg eq.)	156 mg (100 mg eq.)	1560 mg (1000 mg eq.)

[0150] Si han transcurrido más de 11 meses desde la última inyección de PP6M, reinicie el tratamiento con PP1M como se describe en la información de prescripción del producto PP1M. La PP6M puede reanudarse después de que el paciente haya sido tratado adecuadamente con PP1M durante al menos 4 meses. Para establecer una dosis de mantenimiento constante, se recomienda que las dos últimas dosis de PP1M sean de la misma potencia antes de reiniciar PP6M.

[0151] El régimen de reinicio después de una dosis omitida y el momento de la continuación del régimen de mantenimiento con PP6M dependen del intervalo de tiempo transcurrido desde la última dosis de PP6M. Estas recomendaciones se basan en simulaciones realizadas para abordar el escenario de una dosis omitida en pacientes que han sido estabilizados en tratamiento con PP6M, como se muestra en las FIGS. 6-8. Los criterios fueron lograr un rápido retorno a las concentraciones plasmáticas de paliperidona como antes de la dosis omitida, sin crear un rebasamiento debido al régimen de reiniciación aplicado.

[0152] En relación con la FIG. 6, la línea sólida central representa la concentración mediana de paliperidona y el área sombreada entre las líneas de puntos inferior y superior representa la banda de predicción del 90%. Tratamiento estándar PP1M de 4 meses en deltoides (dosis de iniciación seguidas de dosis de mantenimiento) seguido de administración PP6M. Se indica el retraso en la última dosis de PP6M, y la reiniciación, realizada con una dosis de 150 mg eq. PP1M en deltoides para el nivel de dosis alto, está indicado. El área punteada clara representa el intervalo desde la concentración mínima hasta la máxima (definida por la banda de predicción del 90%) antes de que cambiara el intervalo de administración de PP6M.

[0153] En relación con la FIG. 7, la línea sólida central representa la concentración mediana de paliperidona y el área sombreada entre las líneas punteadas inferior y superior representa la banda de predicción del 90%. Tratamiento estándar PP1M de 4 meses en deltoides (dosis de iniciación seguidas de dosis de mantenimiento) seguido de administración PP6M. Se indica el retraso en la última dosis de PP6M, y la reiniciación, realizada con dos dosis de 100 mg eq. PP1M en deltoides, se indica. El área punteada clara representa el intervalo desde la concentración mínima hasta la máxima (definida por la banda de predicción del 90%) antes de que cambiara el intervalo de administración de PP6M.

[0154] En relación con la FIG. 8, la línea sólida central representa la concentración mediana de paliperidona y el área sombreada entre las líneas punteadas inferior y superior representa la banda de predicción del 90%. Tratamiento estándar PP1M de 4 meses en deltoides (dosis de iniciación seguidas de dosis de mantenimiento) seguido de administración PP6M. Se indica el retraso en la última dosis de PP6M, y se reinicia como tratamiento PP1M de 4 meses en deltoides. El área punteada clara representa el intervalo desde la concentración mínima hasta la máxima (definida por la banda de predicción del 90%) antes de que cambiara el intervalo de administración de PP6M. Estas directrices proporcionan un mecanismo mediante el cual los pacientes pueden reanudar el tratamiento con PP6M en caso de que pierdan total o parcialmente la adherencia, reduciendo así la necesidad de iniciar el tratamiento de novo.

**REIVINDICACIONES**

1. Palmitato de paliperidona para su uso en un método de tratamiento de psicosis, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme o trastorno bipolar, comprendiendo el método administrar palmitato de paliperidona a un paciente que lo necesite y al que se le haya administrado una primera dosis de una suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona con un intervalo de administración de seis meses (PP6M), donde el método comprende la administración de una segunda dosis de la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona a un músculo deltoides o glúteo del paciente hasta dos semanas antes o tres semanas después de un tiempo que es seis meses después de la administración de la primera dosis, donde no hay dosis intermedia de palmitato de paliperidona entre la primera dosis y la segunda dosis,
  - en la que la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona comprende aproximadamente 312 mg/mL de palmitato de paliperidona,
  - en la que la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona es una composición acuosa que comprende además un agente de suspensión, un tampón y, opcionalmente, uno o más de un conservante y un agente isotonzante,
  - en la que la primera dosis comprende unos 1092 mg de palmitato de paliperidona o unos 1560 mg de palmitato de paliperidona; y
  - en la que la segunda dosis comprende unos 1092 mg de palmitato de paliperidona o unos 1560 mg de palmitato de paliperidona.
2. Palmitato de paliperidona para uso según la reivindicación 1, en el que la segunda dosis se administra al músculo glúteo.
3. Palmitato de paliperidona para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el paciente tiene una concentración plasmática de paliperidona en estado estacionario en el momento de la primera dosis.
4. Palmitato de paliperidona para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el método es un método de tratamiento de la esquizofrenia.
5. Palmitato de paliperidona para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la primera dosis y la segunda dosis comprenden cada una aproximadamente 1092 mg de palmitato de paliperidona.
6. Palmitato de paliperidona para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la primera dosis y la segunda dosis comprenden cada una aproximadamente 1560 mg de palmitato de paliperidona.
7. Palmitato de paliperidona para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la concentración plasmática de paliperidona en el paciente es de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 ng/mL en el momento de la segunda dosis.
8. Palmitato de paliperidona para uso según la reivindicación 7, en el que cuando la primera dosis comprende 1092 mg de palmitato de paliperidona, la concentración plasmática de paliperidona en el paciente es de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 ng/mL en el momento de la segunda dosis.
9. Palmitato de paliperidona para uso según la reivindicación 7, en el que cuando la primera dosis comprende 1560 mg de palmitato de paliperidona, la concentración plasmática de paliperidona en el paciente es de aproximadamente 9 a aproximadamente 40 ng/mL en el momento de la segunda dosis.
10. Palmitato de paliperidona para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la concentración plasmática de paliperidona alcanza un pico de aproximadamente 10 a aproximadamente 150 ng/mL tras la administración de la segunda dosis.
11. Palmitato de paliperidona para uso según la reivindicación 10, en el que cuando la primera dosis es de 1092 mg de palmitato de paliperidona, la concentración plasmática de paliperidona en el paciente alcanza un pico de aproximadamente 10 a aproximadamente 125 ng/mL después de la administración de la segunda dosis.
12. Palmitato de paliperidona para uso según la reivindicación 10, en el que cuando la primera dosis es de 1560 mg de palmitato de paliperidona, la concentración plasmática de paliperidona en el paciente alcanza un pico de aproximadamente 35 a aproximadamente 145 ng/mL después de la administración de la segunda dosis.
13. Palmitato de paliperidona para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona comprende: 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 amortiguadores;

entre 65 mg/mL y 85 mg/mL del agente de suspensión; y  
agua q.s. ad 100%.

5 14. Palmitato de paliperidona para uso según la reivindicación 13, en el que la suspensión es de aproximadamente pH 6,0 a aproximadamente pH 8,0.

10 15. Palmitato de paliperidona para uso según la reivindicación 13 o la reivindicación 14, en el que uno o más agentes tamponadores comprenden ácido cítrico monohidrato, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, hidrógeno fosfato de disodio anhidro o hidróxido de sodio.

15 16. Palmitato de paliperidona para uso según la reivindicación 13, en el que la suspensión inyectable de liberación prolongada de palmitato de paliperidona comprende:

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

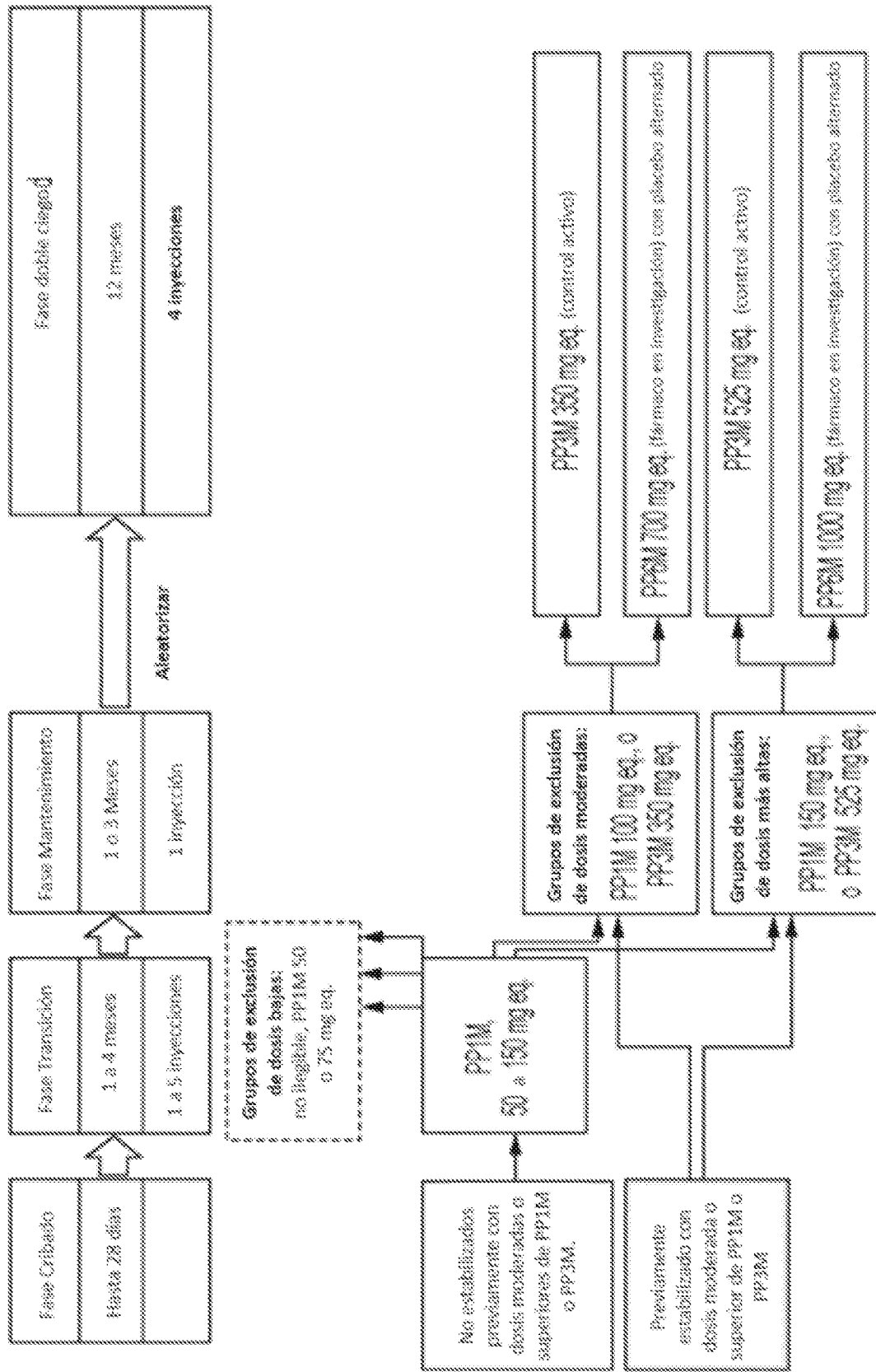
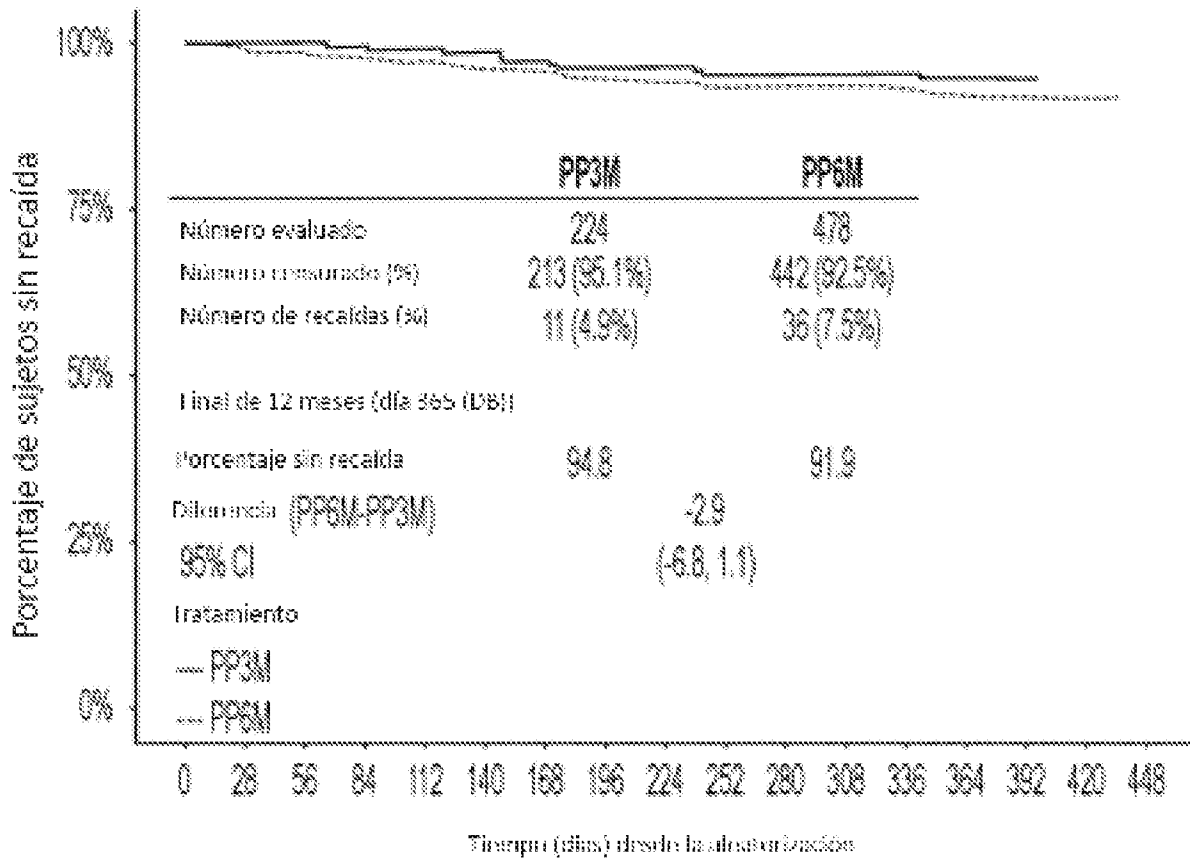


FIG. 1



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 acumulativo 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

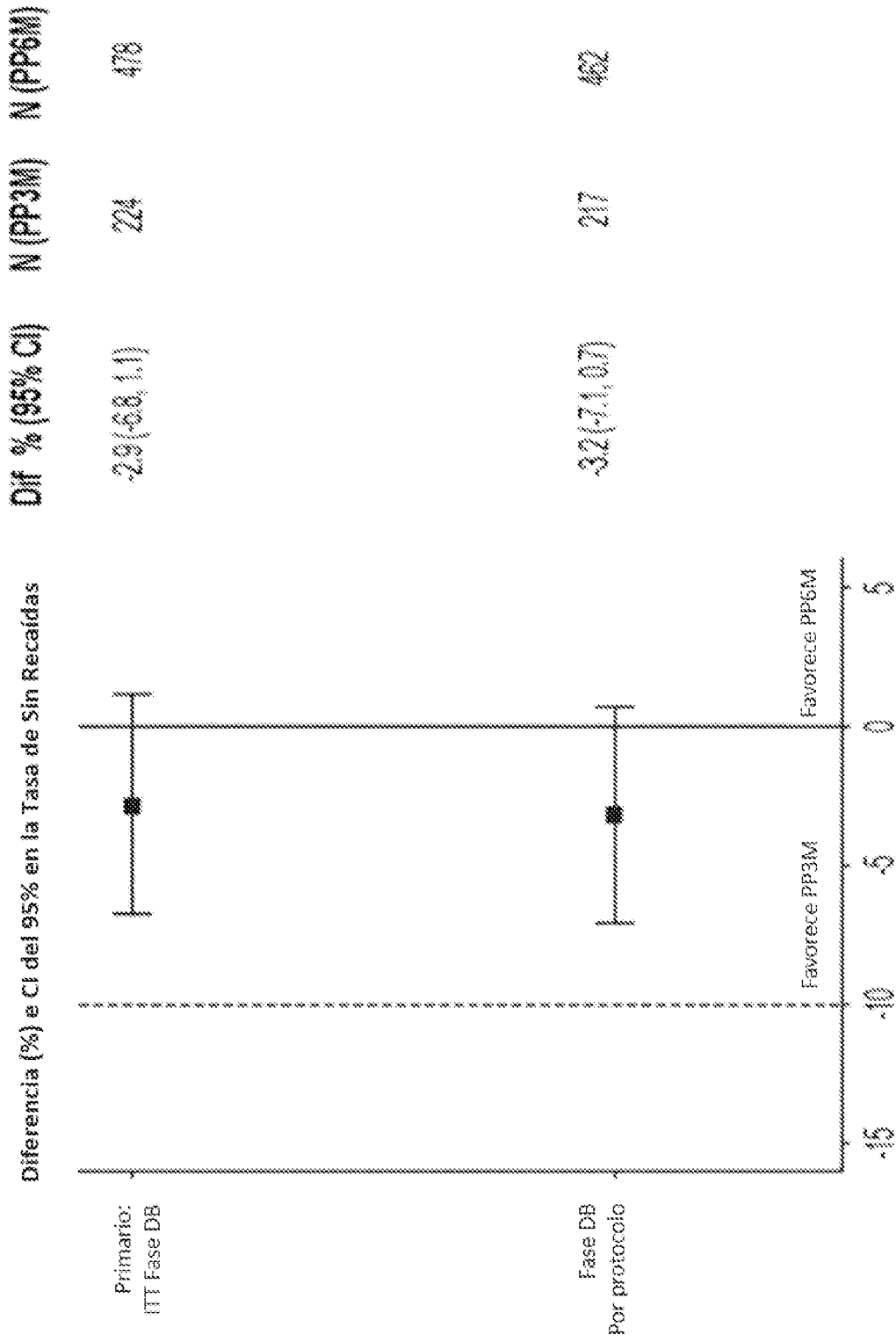


FIG. 3

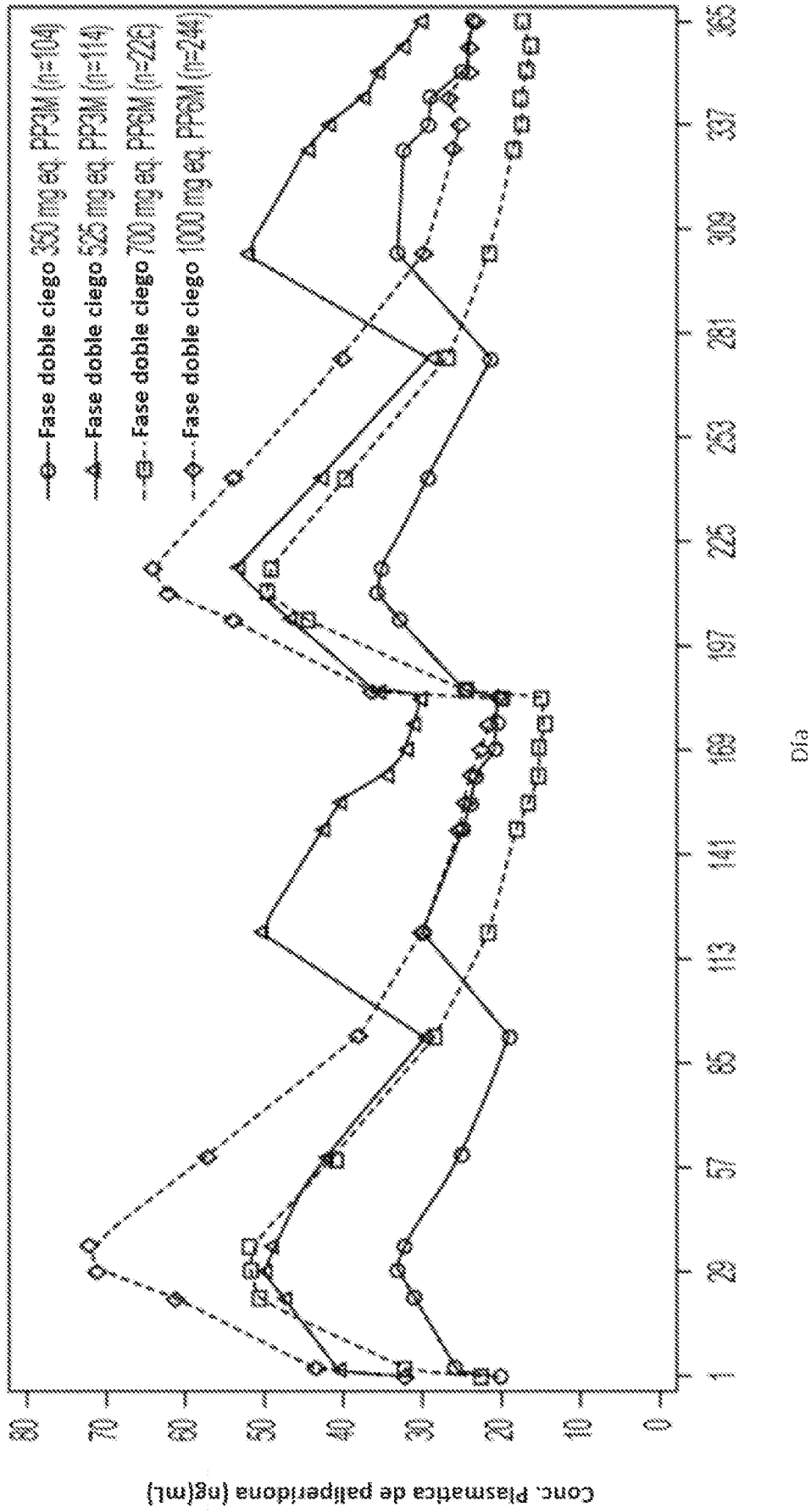


FIG. 4

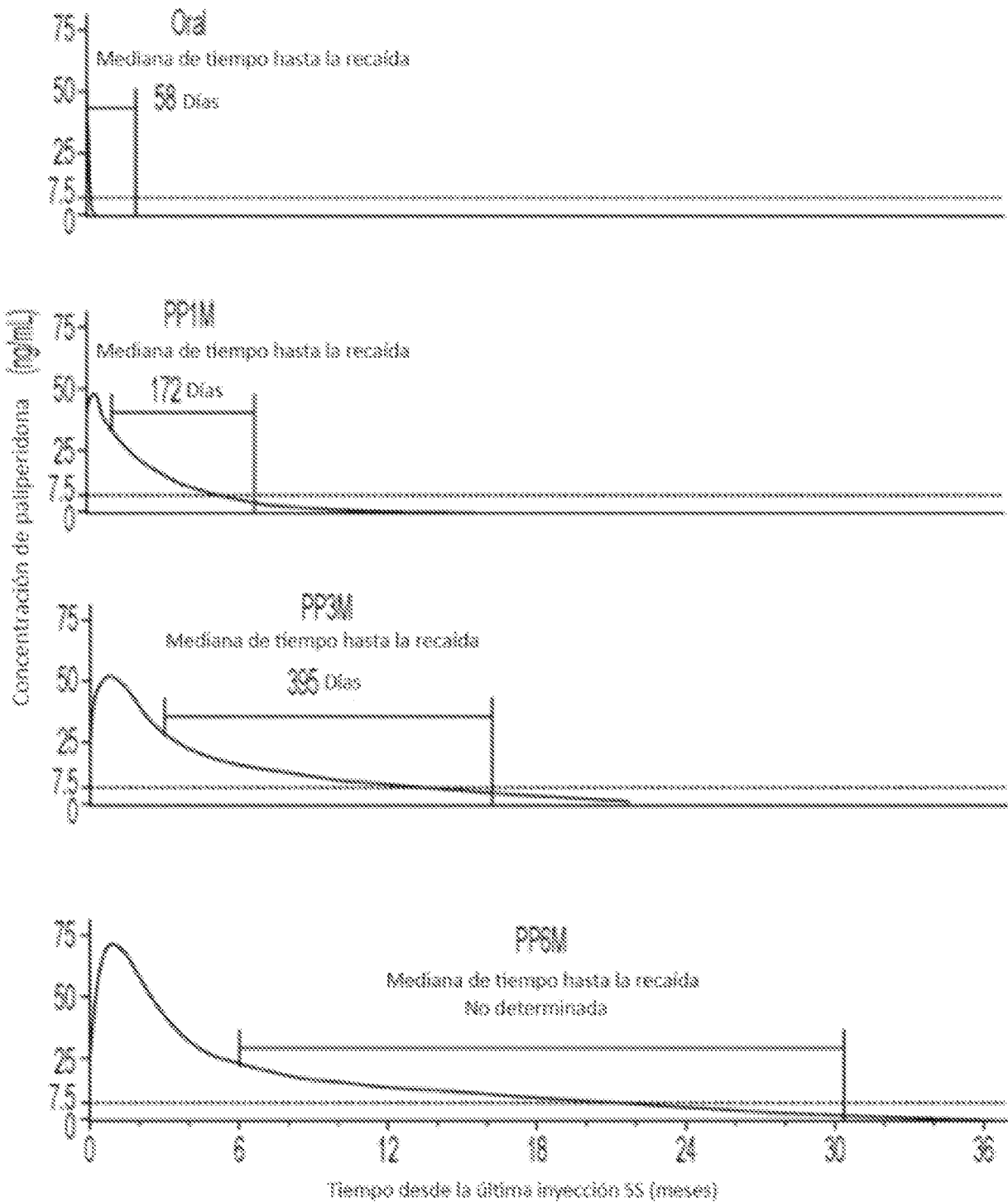


FIG. 5

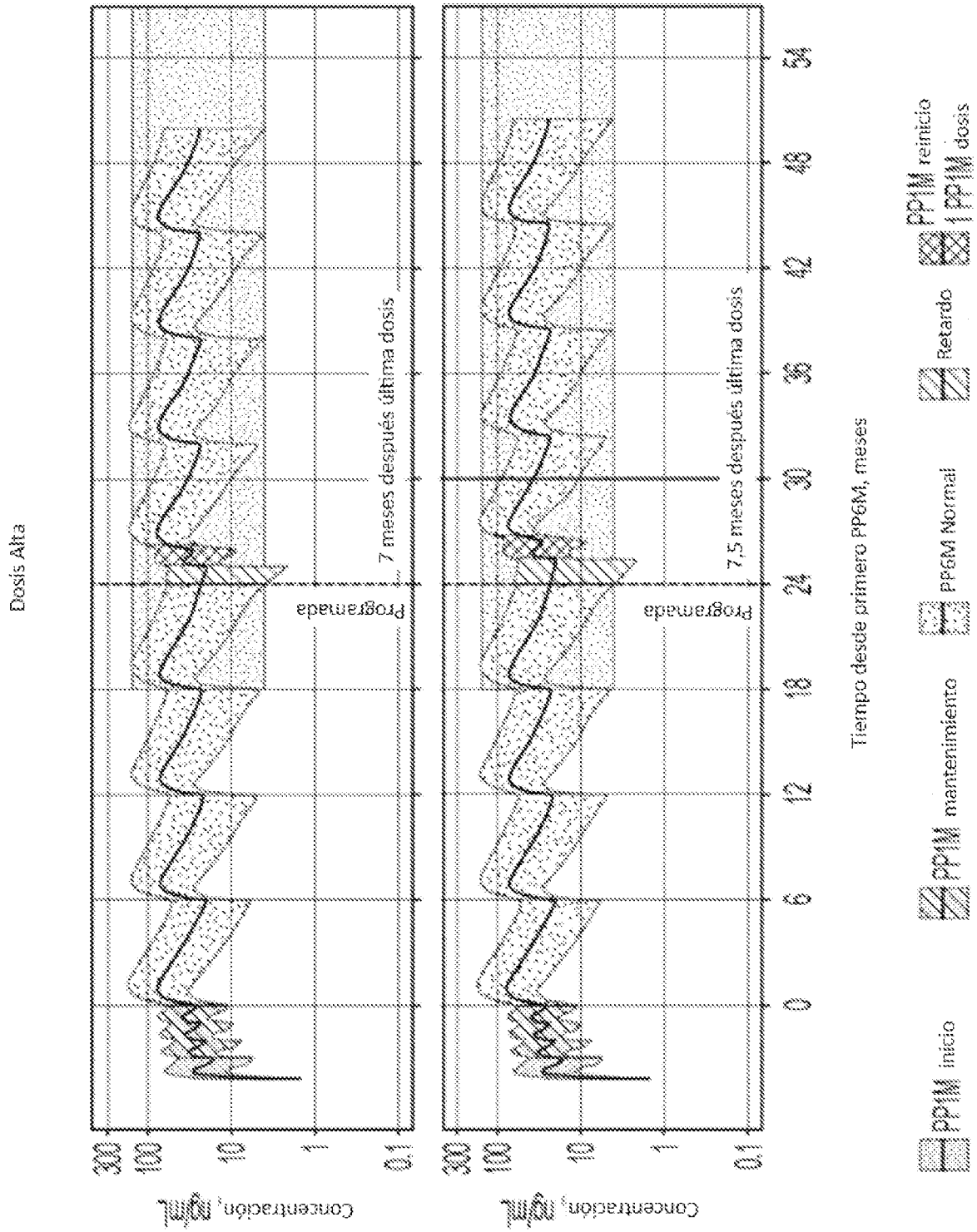


FIG. 6

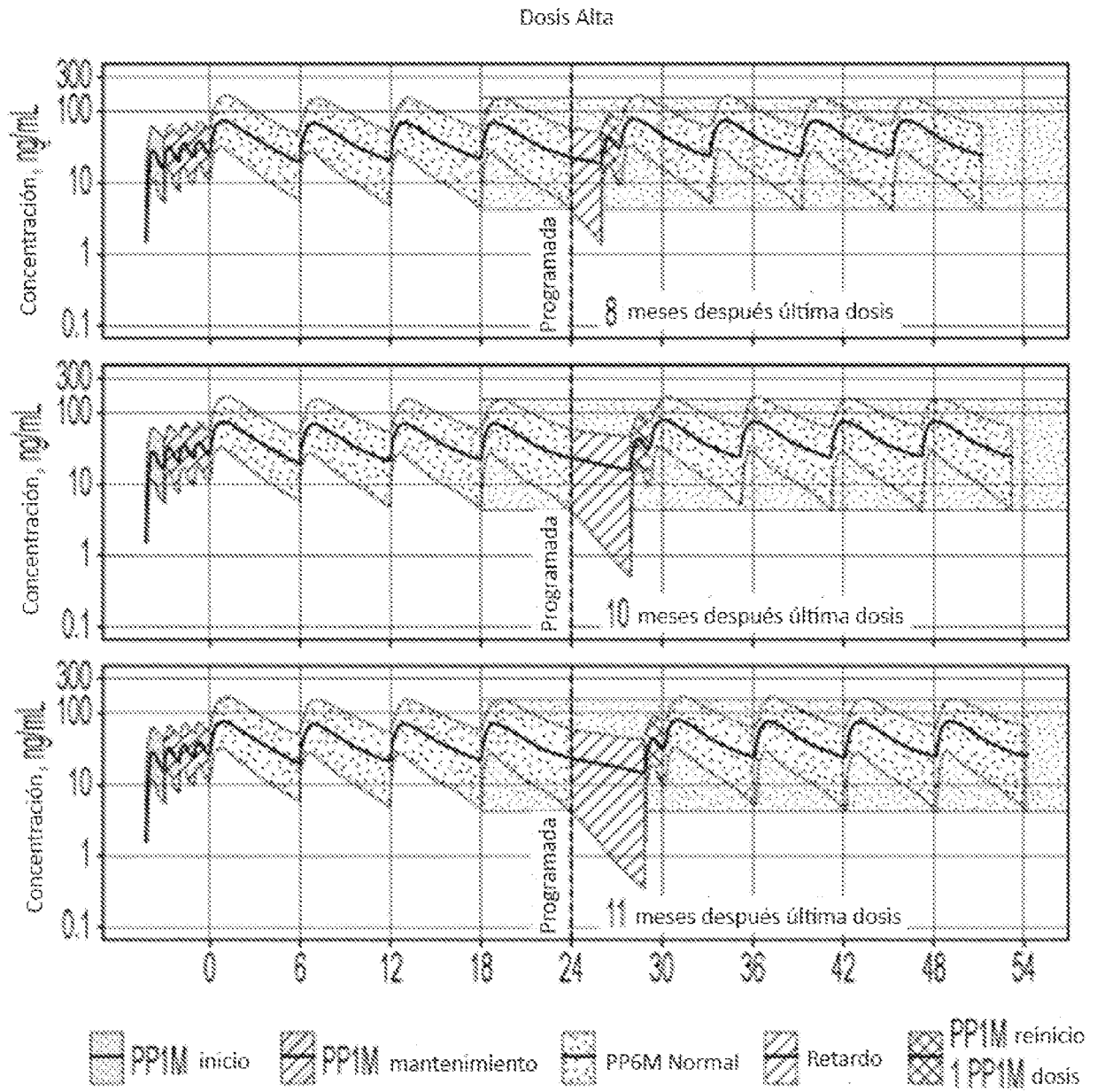


FIG. 7

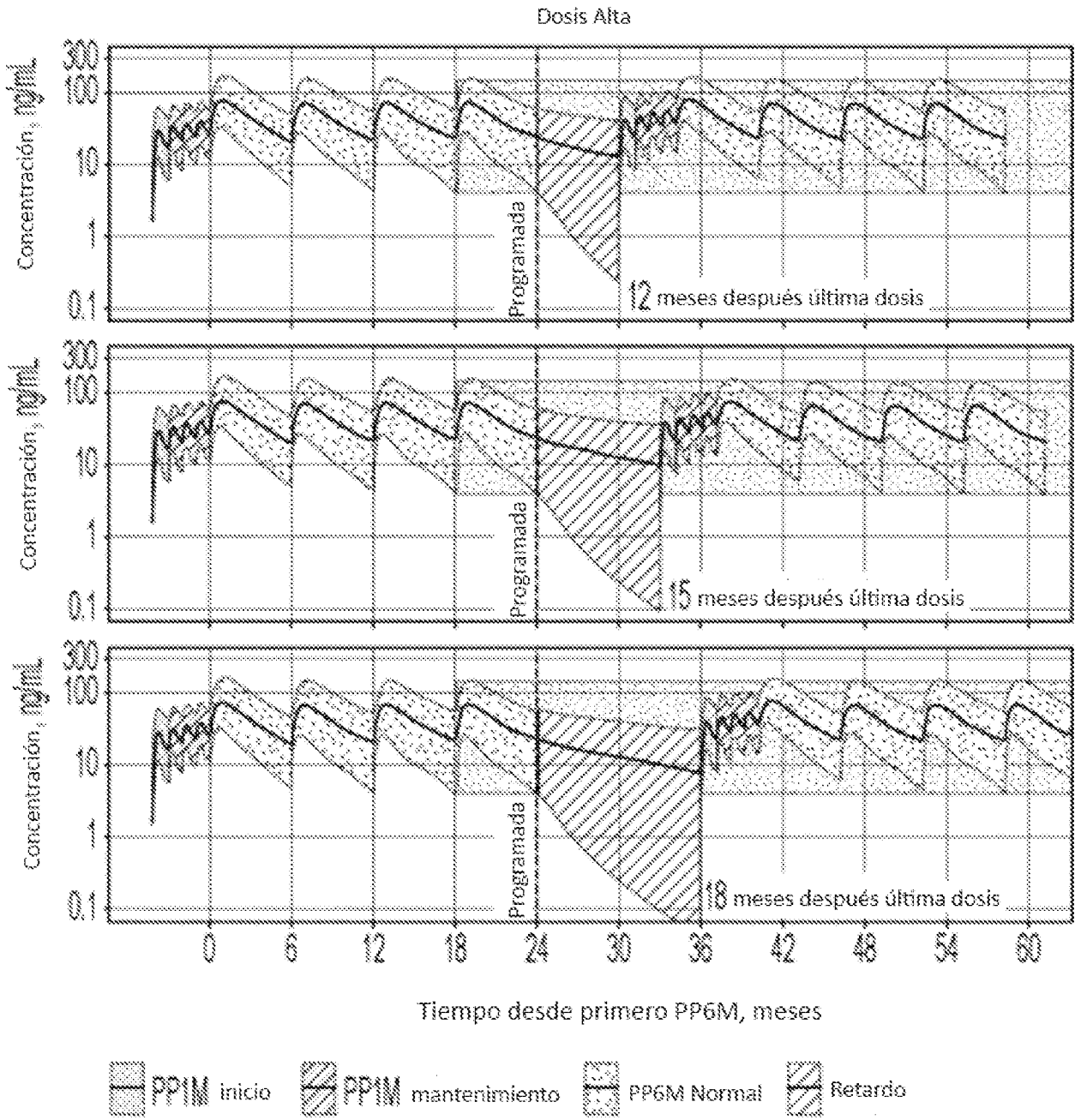


FIG. 8