



MD/EP 3744326 T2 2024.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3744326 (13) T2

(51) Int. Cl: A61K 31/519 (2006.01.01)  
A61K 9/10 (2006.01.01)  
A61P 25/18 (2006.01.01)  
A61P 25/24 (2006.01.01)  
A61K 9/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(21) Numărul de depozit: e 2021 0632</p> <p>(22) Data de depozit: 2016.03.30</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 20169861.0, 2016.03.30</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3744326, 2020.12.02</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 201562144054 P; 201562162596 P</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.04.07; 2015.05.15</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: US; US</p> | <p>(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 05/2024, 2024.05.31</p> <p>(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 49/2023, 2023.12.06</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 08/2021, 2021.08.31</p> |
| <p>(71) Solicitant: JANSSEN PHARMACEUTICA NV, BE</p> <p>(72) Inventatori: GOPAL Srihari, US; RAVENSTIJN Paulien Gerarda Maria, BE; RUSSU Alberto, BE; SAMTANI Mahesh Narain, US</p> <p>(73) Titular: JANSSEN PHARMACEUTICA NV, BE</p> <p>(74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru</p>                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

(54) Regim de dozare pentru dozele omise pentru esterii de paliperidonă injectabili care acționează pe termen lung

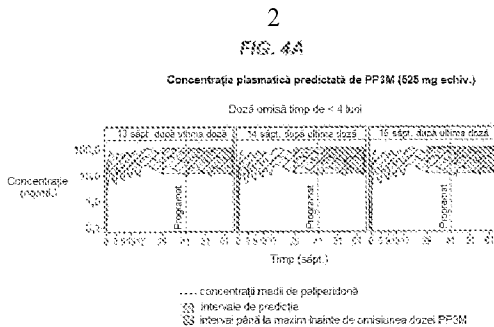
(57) Rezumat:

1

Prezenta cerere de brevet furnizează o metodă pentru tratarea pacienților care au nevoie de tratament psihiatric, în care respectivul pacient este tratat cu formularea de 3 luni de palmitat de paliperidonă și nu reușește să ia următoarea doză programată de formulare de 3 luni de palmitat de paliperidonă.

Revendicări: 7

Figuri: 4



**(54) Dosing regimen for missed doses for long-acting injectable paliperidone esters**

**(57) Abstract:**

<sup>1</sup>  
The present application provides a method for treating patients in need of psychiatric treatment, wherein said patient is being treated with the 3-month formulation of paliperidone palmitate and fails to take the next scheduled dose of the 3-month

<sup>2</sup>  
formulation of paliperidone palmitate.  
Claims: 7  
Fig.: 4

**Descriere:****(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL INVENȚIEI**

- 5 Această invenție este definită în revendicările anexate și se referă la o metodă pentru tratarea pacienților care au omis un tratament cu formularea de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă de 3 luni.

**BAZELE INVENȚIEI**

- 10 Medicațiile antipsihotice sunt pilonul principal în tratamentul schizofreniei, tulburărilor schizoafective, și tulburărilor schizofreniforme. Antipsihoticele au fost introduse pentru prima dată pe la mijlocul anilor 1950. Aceste medicamente tipice sau de primă generație sunt de obicei eficiente în controlarea simptomelor pozitive de schizofrenie, dar sunt mai puțin eficiente în moderarea simptomelor negative sau a deprecierii cognitive asociate cu boala. Antipsihoticele atipice sau medicamentele din a doua generație, caracterizate prin risperidonă și olanzapină, au fost dezvoltate în anii 1990, și sunt
- 15 caracterizate în general prin eficacitatea împotriva simptomelor atât pozitive cât și negative asociate cu schizofrenia.

- Palmitatul de paliperidonă este esterul palmitat de paliperidonă (9-hidroxi- risperidonă), un antagonist monoaminergic care prezintă dopamina caracteristică D<sub>2</sub> și antagonismul serotoninei (5-hidroxitriptamină de tip 2A) de cea de a doua generație, medicamente antipsihotice atipice. Paliperidona (9-OH risperidona) este matabolitul activ major al risperidonei. Paliperidona cu eliberare prelungită (ER) livrată oral cu eliberare osmotică controlată (OROS), ca formulare de tabletă, este comercializată în
- 20 Statele Unite (U.S.) pentru tratamentul schizofreniei și menținerea efectului.

- Palmitatul de paliperidonă de 3 luni a fost dezvoltat ca o nanosuspensie apoasă injectabilă, intramusculară (i.m.), care acționează pe termen lung, pentru tratamentul schizofreniei și a altor boli
- 25 înrudite care sunt tratate în mod normal cu medicații antipsihotice. Datorită solubilității extrem de scăzute în apă, esterii de paliperidonă cum ar fi palimtatul de paliperidonă, se dizolvă încet după o injecție i.m. înainte de a fi hidrolizați la paliperidonă și făcuți disponibili în circulația sistemică.

- Mulți pacienți cu boli mentale obțin stabilizarea simptomelor cu medicații antipsihotice orale disponibile; totuși, se estimează că până la 75% au dificultăți în a adera la un regim de tratament oral zilnic, adică probleme de aderență. Problemele cu aderența conduc adesea la agravarea simptomelor, răspuns suboptimal la tratament, recidive frecvente și respitalizări, și la o incapacitate de a beneficia de
- 30 terapii reabilitative și psihosociale. Injectarea o dată pe lună cu palmitat de paliperidonă a fost dezvoltată pentru a furniza concentrații plasmatice susținute de paliperidonă, care pot îmbunătăți considerabil conformitatea cu dozarea. Palmitatul de paliperidonă formulat ca o nanosuspensie apoasă este descris în
- 35 brevetele S.U.A. numerele 6.077.843 și 6.555.544. În plus, un regim de dozare cu palmitat de paliperidonă pentru tratarea pacienților este divulgat în publicația cererii de brevet U.S.A. nr. 20090163519.

- Palmitatul de paliperidonă este un medicament antipsihotic atipic administrat prin injecție. Formularea originală a palmitatului de paliperidonă a fost un antipsihotic o dată pe lună și a fost aprobată
- 40 pentru tratamentul schizofreniei la adulți în numeroase țări. Eficacitatea acută și susținută și profilul de tolerabilitate al palmitatului de paliperidonă o dată pe lună au fost demonstrate în studii clinice totalizând mai mult de 3800 de pacienți. Tratamentul a continuat cu palmitat de paliperidonă o dată pe lună la pacienții care au răspuns inițial la acesta pentru agravarea acută a simptomelor, ceea ce a condus la o
- 45 reducere de aproape 4 ori a riscului de recidivă comparativ cu pacienții randomizați la placebo. O formulare de 3 luni dezvoltată recent oferă un interval de dozare substanțial mai lung: injecțiile sunt administrate o dată la fiecare 3 luni. Acest interval de dozare extins oferă perspectiva a mai puține oportunități pentru neaderență decât în formulările injectabile disponibile în prezent care acționează pe termen lung, reducând astfel riscul de recidivă ca rezultat al concentrației plasmatice subterapeutice și a consecințelor negative asociate cu aceasta la pacienții cu schizofrenie.

- Chiar cu un medicament administrat o dată la fiecare 3 luni sau la fiecare 12 săptămâni ( $\pm$  3 săptămâni) sau la 13 săptămâni  $\pm$ 2, pacienții la un moment dat omit dozele lor de medicație. În
- 50 consecință, există o necesitate de a reiniția un regim de dozare pentru pacienții care au omis doza lor de medicație programată regulat. Astfel, obiectivul prezentei cereri de brevet este de a furniza un regim de dozare al palmitatului de paliperidonă pentru pacienții care necesită un tratament care au omis doza lor de
- 55 3 luni ( $\pm$  2 săptămâni) de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă.

US 2011/105536 A1 descrie „o metodă pentru tratarea pacienților care au nevoie de tratament psihiatric, în care respectivul pacient omite o doză stabilizată a unui regim de întreținere lunar cu palmitat de

paliperidonă”. Osborne și colab. Health and Quality of Life Outcomes 2012, 10:35, discută „avantajul calității vieții asociate cu sănătatea al tratamentului antipsihotic injectabil care acționează pe termen lung pentru schizofrenie: un studiu de schimb în timp” și concluzionează că „cea mai mare utilitate a fost atribuită injecțiilor de 3 luni”. Berwaerts și colab. JAMA Psychiatry: 2015;72(8):830-839 raportează „eficacitatea și siguranța formulării de 3 luni a palmitatului de paliperidonă vs placebo pentru prevenirea recidivării schizofreniei” și afirmă că „în comparație cu placebo, formularea de 3 luni a palmitatului de paliperidonă administrată de 4 ori pe an întârzie semnificativ timpul până la recidivă la pacienții cu schizofrenie”. Chue și colab. ExpertRev. Neurother. 12(12), 1383-1397 (2012) este o revizuire a palmitatului de paliperidonă care afirmă că „a fost dezvoltată acum injecția cu paliperidonă care acționează pe termen lung (PLAI)” care este „administrată lunar prin injecție intramusculară (deltoid sau fesier)”.

### REZUMATUL INVENȚIEI

Într-un aspect, prezenta invenție furnizează un depozit de palmitat de paliperidonă injectabil pentru utilizare într-o metodă de tratare a unui pacient care are nevoie de tratament psihiatric pentru psihoză, schizofrenie, sau tulburare bipolară care a fost tratat cu o suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă de 3 luni, în care au trecut mai mult de, sau patru luni și până la nouă luni de la ultima injecție cu o suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă de 3 luni, cu un regim de dozare cuprinzând:

(1) administrarea intramusculară în mușchiul deltoid al respectivului pacient a unei prime doze de încărcare de reinițiere cu o suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă de 1 lună;

(2) administrarea intramusculară în mușchiul deltoid al respectivului pacient a unei a doua doze de reinițiere cu o suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă de 1 lună în aproximativ a 4-a zi până în aproximativ a 12-a zi după administrarea respectivei prime doze de încărcare de reinițiere; și

(3) administrarea intramusculară în mușchiul deltoid sau fesier al respectivului pacient a unei suspensii injectabile cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă de 3 luni de reinițiere în intervalul de la aproximativ 175mg echiv. până la aproximativ 525 mg echiv. în aproximativ cea de a 23-a zi până în aproximativ cea de a 37-a zi după administrarea celei de a doua doze de reinițiere de palmitat de paliperidonă injectabilă lunar, în care respectivele prima și a doua doză de încărcare de reinițiere și doza de reinițiere a formulării de 3 luni de palmitat de paliperidonă sunt selectate din tabelul mai jos pe baza cantității dozei omise.

| Doză omisă    | PP3M Administrare PP1M, două doze (în mușchiul deltoid) | Apoi administrare PP3M (în mușchiul deltoid <sup>a</sup> sau fesier) |                     |
|---------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------|
|               | Prima doză de reinițiere                                | A doua doză de reinițiere                                            | Doză de întreținere |
| 175 mg echiv. | 50 mg echiv.                                            | 50 mg echiv.                                                         | 175 mg echiv.       |
| 263 mg echiv. | 75 mg echiv.                                            | 75 mg echiv.                                                         | 263 mg echiv.       |
| 350 mg echiv. | 100 mg echiv.                                           | 100 mg echiv.                                                        | 350 mg echiv.       |
| 525 mg echiv. | 100 mg echiv.                                           | 100 mg echiv.                                                        | 525 mg echiv.       |

Realizările preferate ale invenției sunt definite în revendicările dependente.

Dozele de întreținere suplimentare pot fi administrate înainte de readministrarea formulării de 3 luni de palmitat de paliperidonă (de exemplu a patra doză de întreținere, a cincea doză de întreținere).

Acesta și alte obiective și avantaje ale prezentei invenții pot fi apreciate dintr-o revizie a prezentei cereri de brevet.

### DESCRIERE DETALIATĂ A FIGURILOR

**FIG. 1** ilustrează trecerea de la PP1M la PP3M în săptămâna implicită, săptămâna  $17 \pm 1$ .

**FIGURILE 2A-2B** ilustrează ferestrele de dozare din jurul intervalului de dozare de 12 săptămâni programat regulat. Grafice ale rezultatelor modelate ale dozării înainte de injecțiile programate regulat ale (A) 525 mg echiv. PP3M (B) 175 mg echiv. PP3M.

**FIG. 3** ilustrează ferestrele de dozare pentru regimul de dozare PP1M și PP3M.

**FIGURILE 4A-4C** ilustrează concentrația plasmatică predictată a PP3M (525 mg echiv.). Grafice ale rezultatelor modelate ale dozării omise pentru (A) <4 luni (nu este în domeniul revendicărilor anexate). (B) între 4 până la 9 luni (C) >9 luni (nu este în domeniul revendicărilor anexate).

**DESCRIERE DETALIATĂ**

Suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă este o medicație antipsihotică care este esterul ingredientului activ paliperidonă. Paliperidona este eficientă pentru tratamentul psihozei și a fost utilizată pentru a trata schizofrenia și tulburările schizoafective. Suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă este adecvată pentru tratamentul tulburărilor psihotice care includ dar nu sunt limitate la schizofrenie și/sau tulburări schizoafective. Se recomandă ca suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă să fie administrată pacienților care au fost tratați în mod adecvat cu suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de 1 lună de palmitat de paliperidonă (de exemplu INVEGA SUSTENNA®) timp de câteva luni și este recomandată timp de cel puțin patru luni.

Suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă va fi furnizată preferabil cu o doză adecvată de palmitat de paliperidonă în general în intervalul de la aproximativ 250 mg până la aproximativ 900 mg de palmitat de paliperidonă pentru a furniza o concentrație terapeutică susținută de paliperidonă pacientului în decursul intervalului de dozare de trei luni. Preferabil suspensia apoasă cu eliberare prelungită pentru injecție intramusculară va fi furnizată în doze puternice de aproximativ 273 mg, 410 mg, 546 mg, și 819 mg palmitat de paliperidonă. Produsul medicamentos hidrolizează la radicalul activ, paliperidona, conducând la doze puternice de 175 mg echiv., 263 mg echiv., 350 mg echiv., și 525 mg echiv. de paliperidonă, respectiv. Suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă este furnizată preferabil într-o seringă preumplută (copolimer ciclic-olefină) preumplută cu oricare din 175 mg echiv. (0,875 mL), 263 mg echiv. (1,315 mL), 350 mg echiv. (1,75 mL), sau 525 mg echiv. (2,625 mL) de suspensie de paliperidonă (ca 273 mg, 410 mg, 546 mg, sau 819 mg de palmitat de paliperidonă) cu un opritor pentru piston și capac pentru vârful (cauciuc bromobutil), un dispozitiv de protecție, și 2 tipuri de ace disponibile comercial: un 22G cu pereți subțiri, ac de siguranță de 1 ½-inci și un 22G cu pereți subțiri, ac de siguranță de 1-inci.

Suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă este destinată numai pentru uz intramuscular. Nu este recomandat să fie administrată pe nici o altă cale. Trebuie avută grijă să se evite injectarea accidentală într-un vas de sânge. Doza ar trebui să fie administrată într-o singură injecție; nu ar trebui să fie administrată în injecții divizate deoarece acest lucru ar modifica profilul de eliberare și nu a fost studiat în studiile clinice. Este preferat ca injecțiile să fie administrate încet, adânc în mușchiul deltoid sau fesier. Este preferat ca suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă să fie administrată utilizând numai ace cu pereți subțiri pentru a reduce riscul de blocare.

**Injecție în mușchiul deltoid**

În prezent, dimensiunea recomandată a acului pentru administrarea suspensiei injectabile cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă în mușchiul deltoid este determinată de greutatea pacientului:

- Pentru pacienții care cântăresc mai puțin de 90 kg, este recomandat acul cu pereți subțiri de calibrul 22, de 1-inci.
- Pentru pacienții care cântăresc 90 kg sau mai mult, este recomandat acul cu pereți subțiri de calibrul 22, de 1 ½-inci.

În prezent, se preferă ca suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă să fie administrată în centrul mușchiului deltoid. Se preferă de asemenea ca injecțiile în deltoid să fie alternate între cei doi mușchi deltoizi.

**Injecție în mușchiul fesier**

În prezent, dimensiunea preferată a acului pentru administrarea suspensiei injectabile cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă în mușchiul fesier este acul cu pereți subțiri de calibrul 22, de 1 ½-inci, indiferent de greutatea pacientului. Se preferă ca suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă să fie administrată în cadranul superior-exterior al mușchiului fesier. Se preferă de asemenea ca injecțiile fesiere să fie alternate între cei doi mușchi fesieri.

**Administrare incompletă**

Pentru a evita o administrare incompletă a suspensiei injectabile cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă, se recomandă ca, pentru a se asigura că dozele sunt complet administrate, seringile să fie agitate viguros și/sau agitate mecanic pentru a obține o dispersie uniformă a suspensiei, preferabil suspensia va fi agitată viguros timp de cel puțin 15 secunde cu 5 minute înainte de administrare pentru a asigura o suspensie omogenă și pentru a asigura că acul nu se înfundă în timpul injecției.

Se preferă ca suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă să fie utilizată numai după ce suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 1 lună de palmitat de paliperidonă (de exemplu INVEGA SUSTENNA®) a fost stabilită ca tratament adecvat timp de cel puțin patru luni. Pentru a stabili o doză de întreținere consistentă, este de preferat ca cel puțin ultimele două

doze de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de 1 lună de palmitat de paliperidonă să fie de aceeași tărie a dozei înainte de a începe suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă.

Timpul preferat pentru a începe dozarea unui pacient cu suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă este când următoarea doză de 1 lună de palmitat de paliperidonă urma să fie programată cu o doză de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă pe baza dozei anterioare de injecție de 1 lună așa cum se arată în Tabelul 1. Suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă poate fi administrată până la aproximativ 7 zile înainte sau după momentul de timp lunar al următoarei doze programate de palmitat de paliperidonă de 1 lună.

**Tabelul 1. Conversia de la ultima doză de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de 1 lună de palmitat de paliperidonă (INVEGA SUSTENNA®) până la doza de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă (INVEGA TRINZA™) utilizând 3,5 ca multiplicator**

| Dacă ultima doză de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de 1 lună de palmitat de paliperidonă este de aproximativ:     | Se inițiază suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă la aproximativ următoarea doză: |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 mg echiv.                                                                                                                     | 175 mg echiv.                                                                                                                   |
| 75 mg echiv.                                                                                                                     | 263 mg echiv.                                                                                                                   |
| 100 mg echiv.                                                                                                                    | 350 mg echiv.                                                                                                                   |
| 150 mg echiv.                                                                                                                    | 525 mg echiv.                                                                                                                   |
| Conversia de la 39 mg de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de 1 lună de palmitat de paliperidonă nu a fost studiată. |                                                                                                                                 |

După suspensia inițială injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă, suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă ar trebui să fie administrată la fiecare 3 luni. Dacă este necesar, ajustarea dozei poate fi făcută la fiecare 3 luni în incrementele în intervalul de la 273 mg până la 819 mg pe baza tolerabilității individuale a pacientului și/sau eficacității. Din cauza naturii de acțiune pe termen lung a suspensiei injectabile cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă, răspunsul pacientului la o doză ajustată poate să nu fie evident timp de câteva luni.

#### Doze omise

##### Fereastră de dozare

Dozele omise de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă ar trebui să fie evitate. Totuși, în cazuri excepționale, pacienților le poate fi administrată injecția până la aproximativ 2 săptămâni înainte sau după momentul de timp de 3 luni.

##### **Doză omisă > 3½ luni și < 4 luni de la ultima injecție (nu este în domeniul revendicărilor anexate)**

Dacă au trecut mai mult de 3½ luni (până la, dar mai puțin de 4 luni) de la ultima injecție cu suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă, doza de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă administrată anterior ar trebui să fie administrată cât mai curând posibil, apoi se continuă cu injecții de 3 luni după această doză.

##### **Doză omisă mai mare sau egală cu 4 luni până la 9 luni de la ultima injecție**

Dacă au trecut între 4 până la 9 luni de la ultima injecție cu suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă, NU se administrează următoarea doză de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă. În schimb, se utilizează regimul de reinițializare prezentat în Tabelul 2.

**Tabelul 2. Regim de reinițializare după omisiunea  $\geq 4$  luni până la 9 luni a dozei de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă**

| Ultima doză de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni | Administrare PP1M, două doze la o săptămână între ele (în mușchiul deltoid) |   |               | Apoi administrare dozei de suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni (în mușchiul deltoid <sup>a</sup> sau fesier) |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                        | Ziua 1                                                                      |   | Ziua 8        | 1 lună după ziua 8                                                                                                               |
| 175 mg echiv.                                                          | 50 mg echiv.                                                                | → | 50 mg echiv.  | → 175 mg echiv.                                                                                                                  |
| 263 mg echiv.                                                          | 75 mg echiv.                                                                | → | 75 mg echiv.  | → 263 mg echiv.                                                                                                                  |
| 350 mg echiv.                                                          | 100 mg echiv.                                                               | → | 100 mg echiv. | → 350 mg echiv.                                                                                                                  |
| 525 mg echiv.                                                          | 100 mg echiv.                                                               | → | 100 mg echiv. | → 525 mg echiv.                                                                                                                  |

<sup>a</sup> Vezi instrucțiuni de utilizare pentru selecția acului de injectare în mușchiul deltoid pe baza masei corporale.

**Doză omisă > 9 luni de la ultima injecție (nu este în domeniul revendicărilor anexate)**

Dacă au trecut mai mult de 9 luni de la ultima injecție cu suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă, se reîncepe tratamentul cu suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 1 lună de palmitat de paliperidonă cum s-a descris în informația de prescriere pentru acel produs. Suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă poate fi apoi reluată după ce pacientul a fost tratat în mod adecvat cu suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 1 lună de palmitat de paliperidonă timp de cel puțin 4 luni.

**Dozare cu suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 1 lună de palmitat de paliperidonă**

Eticheta publicată a medicamentului din S.U.A. pentru suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 1 lună de palmitat de paliperidonă, INVEGA SUSTENNA®, furnizează instrucțiuni adecvate de dozare pentru un astfel de produs la diferite doze. Acest regim de dozare este de asemenea descris în general în cererea de brevet S.U.A. nr. 20090163519 pentru tratarea unui pacient psihiatric utilizând paliperidona ca ester al palmitatului de paliperidonă într-o formulare cu eliberare susținută de 1 lună. Pentru a obține un nivel plasmatic terapeutic de paliperidonă, pacienților li se administrează o primă doză de palmitat de paliperidonă în ziua 1 de tratament, urmată de o a doua doză între zilele 4 până la 12 (și preferabil aproximativ între zilele 6 până la 10) de tratament, apoi o a treia doză între zilele 29 până la aproximativ 43 (și preferabil de la aproximativ 33 până la aproximativ 39) de tratament de inițiere. Este de preferat ca pacienților să li se administreze prima doză în ziua 1, cea de a doua doză în ziua 8 după prima doză și cea de a treia doză în ziua 36 după prima doză. Primele două doze ar trebui să fie injectate în mușchiul deltoid. Apoi palmitatul de paliperidonă poate fi administrat prin injecție aproximativ o dată pe lună (de exemplu o dată la fiecare patru săptămâni). Pentru a asigura că se obține un nivel plasmatic potențial terapeutic de paliperidonă, cel puțin prima doză de încărcare de aproximativ 150 mg-echiv. de paliperidonă ca ester al palmitatului de paliperidonă pot fi administrați în ziua 1 de tratament. Pentru a asigura că în continuare este obținut un nivel plasmatic potențial terapeutic de paliperidonă de către pacient, pot fi administrate prima doză de încărcare și cea de doua doză de încărcare care variază de la aproximativ 100 mg-echiv. până la aproximativ 150 mg-echiv. de paliperidonă ca ester al palmitatului de paliperidonă. Pentru a menține un nivel terapeutic în plasmă, pot fi administrate dozele ulterioare sau doza de întreținere care variază de la aproximativ 25 mg-echiv. până la 150 mg-echiv. pe lună. Doza de întreținere poate fi administrată intramuscular în mușchiul deltoid sau fesier, și este preferat mușchiul fesier. Cei având calificare obișnuită în domeniu vor înțelege că doza de întreținere poate fi titrată crescător sau descrescător având în vedere starea pacienților cum ar fi răspunsul la medicație și funcția renală.

Modelele au indicat că poate exista flexibilitate în durata celei de a doua doze de încărcare și în doza de întreținere a regimului de dozare de întreținere pentru suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă de 1 lună. De exemplu, cea de a doua doză de încărcare poate fi administrată pe o durată de aproximativ a 8-a zi  $\pm 4$  zile (sau aproximativ 1 săptămână  $\pm 4$  zile) după administrarea primei doze de încărcare. Prin urmare, cea de a doua doză de încărcare poate fi administrată din aproximativ cea de a 4-a până în aproximativ cea de a 12-a zi după prima doză de încărcare a dozării

inițiale. În mod similar, doza de întreținere poate fi administrată pe durata a aproximativ celei de a 30-a zi  $\pm 7$  zile după administrarea primei doze de încărcare. Prin urmare, doza de întreținere poate fi administrată din aproximativ cea de a 23-a zi până în aproximativ cea de a 37-a zi după administrarea celei de a doua doze de încărcare a dozării inițiale. Timpul flexibil de administrare furnizează beneficii suplimentare ale tratamentului pentru pacienții care pot necesita administrarea mai devreme sau au omis doza lor, într-o fereastră scurtă, a tratamentului programat fără să afecteze eficacitatea tratamentului.

Modelele sau simulările au indicat de asemenea că suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 1 lună de palmitat de paliperidonă poate fi administrată prin injecție intramusculară fie în mușchiul deltoid sau fie în cel fesier. Prima și cea de a doua doză de încărcare ale regimului de inițiere pot fi administrate în mușchiul deltoid și doza de întreținere a regimului de întreținere poate fi administrată fie în mușchiul deltoid sau fie în cel fesier. Injecția în mușchiul deltoid poate fi livrată cu un ac de calibrul 23 (G) de 1-inci sau de calibrul 22-G de 1,5-inci pe baza greutateii pacientului. Pentru pacienții ale căror greutate corporale sunt mai mici de aproximativ 90 kg sau 200 lb, poate fi utilizat un ac 23-G de 1-inci pentru administrare, și pentru cei ale căror greutate corporale sunt egale sau mai mari de aproximativ 90 kg sau 200 lb, poate fi utilizat un ac 22-G de 1,5-inci pentru administrare. Injecția în mușchiul fesier poate fi livrată cu un ac 22-G de 1,5-inci pentru toate greutățile corporale.

Cu titlu de exemplu, un regim de dozare este prevăzut pentru a trece pacienții de la alt medicament antipsihotic injectabil la suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 1 lună de palmitat de paliperidonă, cuprinzând administrarea în mușchiul deltoid a regimului de dozare inițial cuprinzând o primă doză de încărcare de aproximativ 234 mg de palmitat de paliperidonă și administrarea regimului de întreținere în mușchiul deltoid sau fesier cuprinzând o doză de întreținere lunară de aproximativ 39 până la aproximativ 234 mg de palmitat de paliperidonă în aproximativ cea de a 23-a zi până la aproximativ cea de a 37-a zi după administrarea primei doze de încărcare.

Pentru pacienții care au primit anterior medicamente antipsihotice orale, un tratament de trecere la suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de 1 lună de palmitat de paliperidonă poate cuprinde un regim de dozare inițial și un regim de dozare lunar. Regimul de dozare inițial poate cuprinde administrarea unei prime doze de încărcare de palmitat de paliperidonă de 1 lună și administrarea unei a doua doze de încărcare de palmitat de paliperidonă de 1 lună, și regimul de dozare de întreținere poate cuprinde administrarea unei doze de întreținere de palmitat de paliperidonă de 1 lună. Antipsihoticele orale anterioare pot fi întrerupte în momentul începerii tratamentului de trecere sau administrării primei doze de încărcare de palmitat de paliperidonă de 1 lună.

Doza lunară de întreținere poate fi determinată pe baza afecțiunii pacientului și/sau a severității bolii. Prima doză preferată de încărcare poate varia de la aproximativ 156 mg până la aproximativ 234 mg de palmitat de paliperidonă, și mai preferabil de aproximativ 234 mg. Cea de a doua doză preferată de încărcare poate varia de la aproximativ 78 mg până la aproximativ 156 mg, și mai preferabil de aproximativ 156 mg. Doza preferată de întreținere lunară poate varia de la aproximativ 39 până la aproximativ 234 mg, și mai preferabil de aproximativ 117 mg. Ulterior, pe baza tolerabilității pacientului și/sau a eficacității medicamentului, doza de întreținere poate fi ajustată în continuare lunar pentru a obține eficacitatea optimă a tratamentului. Pacienții pot fi monitorizați timp de câteva luni pentru a asigura întregul efect al ajustării dozei datorită caracteristicii de eliberare prelungită a palmitatului de paliperidonă.

Pe baza simulărilor farmacocinetice, pacienții stabiliți anterior cu paliperidonă în tablete orale pot obține o expunere similară cu starea de echilibru la paliperidonă în timpul tratamentului de întreținere cu injecție lunară intramusculară cu palmitat de paliperidonă. De exemplu, pacienții stabiliți cu paliperidonă orală de aproximativ 3 mg pot obține o expunere similară cu starea de echilibru la paliperidonă cu injecția intramusculară cu palmitat de paliperidonă de aproximativ 39 mg până la aproximativ 78 mg. În mod similar, pacienții stabiliți cu paliperidonă orală de aproximativ 6 mg și de aproximativ 12 mg pot obține o expunere similară cu starea de echilibru la paliperidonă cu injecția intramusculară cu palmitat de paliperidonă de aproximativ 117 mg și respectiv de aproximativ 234 mg. Prin urmare, în timpul regimului de întreținere, pacienților stabiliți anterior cu paliperidonă în tablete orale li se pot administra doze adecvate de palmitat de paliperidonă în formulări injectabile corespunzătoare cu doza stabilizată de paliperidonă orală.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „doză stabilizată” se referă la doza care este pentru administrare în conformitate cu regimul de dozare stabilit. Preferabil, doza stabilizată poate fi doza de întreținere a regimului de dozare de întreținere lunar înainte de o doză omisă.

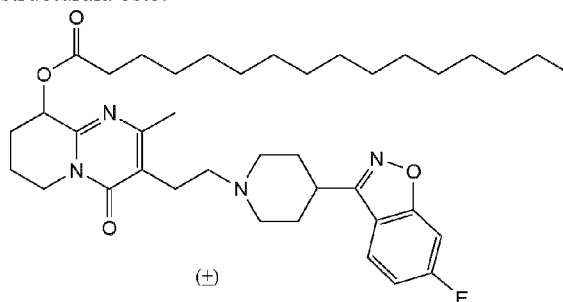
De asemenea termenii utilizați aici, „prima doză de încărcare a regimului de reinițializare”, „prima doză a regimului de reinițializare”, „prima doză de reinițializare” sau variante ale acestora se referă la doza care urmează să fie administrată în ziua 1 când pacienții revin la tratament. În mod similar, termenii „cea de a doua doză de încărcare a regimului de reinițializare”, „cea de a doua doză a regimului

de reinițializare”, „cea de a doua doză de reinițializare” sau variante ale acestora se referă la doza care urmează să fie administrată la o săptămână după tratamentul din ziua 1; și termenii „doza de întreținere a regimului de reinițializare”, „doza de întreținere de reinițializare” sau variante ale acestora se referă la doza care urmează să fie administrată lunar după tratamentul din ziua 8.

#### 5 **Formulări de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită**

Esterii de paliperidonă sunt agenți psihotici care aparțin clasei chimice de derivați benzisoxazol, care conțin un amestec racemic de paliperidonă (+)- și (-)-, care sunt descriși în brevetul SUA nr. 5.254.556. Denumirea chimică pentru palmitatul de paliperidonă este hexadecanoat de (±)-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-

10 a]pirimidin-9-il. Formula structurală este:



Esterii de paliperidonă pot fi formulați cu excipienți farmaceutici în forme de dozare injectabile cum s-a descris în brevetele SUA nr. 5.254.556 și 6.077.843. Formulările injectabile pot fi formulate în purtători apoși.

15 Formulări adecvate de depozite apoase sunt descrise în brevetul SUA nr. 6.077.843. Formulările de 3 luni ar avea o dimensiune medie de mai puțin de aproximativ 20 μm până la aproximativ 3 μm. Preferabil particulele ar avea o dimensiune medie a particulei (d50) de la aproximativ 10 μm până la aproximativ 3 μm; preferabil de la aproximativ 9 μm până la aproximativ 4 μm.

20 Formularea apoasă de 1 lună ar fi preferabil o suspensie de nanoparticule în care nanoparticulele ar avea o dimensiune medie de mai puțin de aproximativ 2.000 nm până la aproximativ 100 nm. Preferabil, nanoparticulele ar avea o dimensiune medie a particulei (d50) de la aproximativ 1.600 nm până la aproximativ 400 nm și cel mai preferabil de la aproximativ 1.400 nm până la aproximativ 900 nm. Preferabil d90 va fi mai mică de aproximativ 5.000 nm și mai preferabil mai mică de aproximativ 4.400 nm.

25 Așa cum s-a utilizat în acest document, o dimensiune medie eficientă a particulei (d50) de mai puțin de aproximativ 2.000 nm înseamnă că cel puțin 50% din particule au un diametru mai mic de aproximativ 2.000 nm când au fost măsurate prin tehnici convenționale cunoscute în domeniu, cum ar fi fracționarea fluxului domeniului de sedimentare, spectroscopia de corelare a fotonilor sau centrifugarea discului. Cu referire la dimensiunea medie eficientă a particulei, este de preferat ca cel puțin aproximativ 30 90%, să fie de exemplu de aproximativ 5.000 nm. Cel mai preferabil, aproximativ 90% din particule au o dimensiune mai mică de aproximativ 4.400 nm.

Formulările adecvate de 1 lună de depozite apoase de nanoparticule sunt descrise în brevetul SUA nr. 6.555.544. Într-o realizare a prezentei invenții, formularea ar cuprinde nanoparticule, un surfactant, un agent de punere în suspensie, și opțional unul sau mai multe ingrediente suplimentare selectate din grupul constând din conservanți, tamponi și un agent de izotonizare.

35 Se crede că formulările utile de palmitat de paliperidonă modificatoare de suprafață le includ pe cele care aderă fizic la suprafața agentului activ dar nu se leagă chimic la aceasta. Modificatorii adecvați de suprafață pot fi selectați preferabil dintre excipienții farmaceutici organici și anorganici cunoscuți. Astfel de excipienți includ diferiți polimeri, oligomeri cu masă moleculară mică, produse naturale și surfactanți. Modificatorii preferați de suprafață includ surfactanți neionici și anionici. Exemplele reprezentative de excipienți includ gelatină, caseină, lecitină (fosfatide), gumă de salcâm, colesterol, tragacant, acid stearic, clorură de benalconiu, stearat de calciu, monostearat de gliceril, alcool cetostearilic, ceară de emulsionare de cetomacrogol, esteri de sorbitan, eteri alchil de polioxietilen, de exemplu, eteri de macrogol cum ar fi cetomacrogol 1000, derivați polioxietilenici din ulei de ricin, esteri ai acidului gras de sorbitan de polioxietilen, de exemplu, TWEENS™ disponibil comercial, polietilen glicoli, stearați de polioxietilen, dioxid de siliciu coloidal, fosfați, dodecilsulfat de sodiu, carboximetilceluloză de calciu, carboximetilceluloză de sodiu, metilceluloză, hidroxietilceluloză, hidroxipropilceluloză, ftalat de hidroxipropilmetilceluloză, celuloză necristalină, silicat aluminat de magneziu, trietanolamină, alcool polivinilic (PVA), poloxameri, tiloxapol și polivinilpirolidonă (PVP).  
50 Cei mai mulți dintre acești excipienți sunt descriși în detaliu în Handbook of Pharmaceutical Excipients,

publicată în comun cu American Pharmaceutical Association și The Pharmaceutical Society of Great Britain, Pharmaceutical Press, 1986. Modificatorii de suprafață sunt disponibili comercial și/sau pot fi preparați prin tehnici cunoscute în domeniu. Doi sau mai mulți modificatori de suprafață pot fi utilizați în combinație.

Modificatorii de suprafață în special preferați includ polivinilpirolidonă; tiloxapol; poloxameri, cum ar fi PLURONIC™ F68, F108 și F127 care sunt copolimeri bloc de oxid etilenic și oxid propilenic disponibili de la BASF; poloxamină, cum ar fi TETRONIC™ 908 (T908) care este un copolimer bloc tetrafuncțional derivat din adăugarea secvențială de oxid etilenic și oxid propilenic la etilendiamina disponibilă de la BASF; dextran; lecitină; Aerosol OT™ (AOT) care este un ester dioctil de acid sulfosuccinic de sodiu disponibil de la Cytec Industries; DUPONOL™ P care este un sulfat lauril de sodiu disponibil de la DuPont; TRITON™ X-200 care este un sulfonat polieter de aril alchil disponibil de la Rohm și Haas; TWEEN™ 20, 40, 60 și 80 care sunt esteri de acid gras de sorbitan polioxietilenic disponibili de la ICI Speciality Chemicals; SPAN™ 20, 40, 60 și 80 care sunt esteri sorbitan de acizi grași; ARLACEL™ 20, 40, 60 și 80 care sunt esteri sorbitan de acizi grași disponibili de la Hercules, Inc.; CARBOWAX™ 3550 și 934 care sunt polietilen glicoli disponibili de la Union Carbide; CRODESTA™ F110 care este un amestec de stearat de zaharoză și distearat de zaharoză disponibil de la Croda Inc.; CRODESTA™ SL-40 care este disponibil de la Croda, Inc.; clorură de hexildecil trimetil amoniu (CTAC); albumină din ser bovin și SA90HCO care este  $C_{18}H_{17}CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$ . Modificatorii de suprafață care au fost găsiți ca fiind în special utili includ tiloxapol și un poloxamer, preferabil, Pluronic™ F108 și Pluronic™ F68.

Pluronic™ F108 corespunde cu poloxamerul 338 și este polioxietilen, copolimerul bloc polioxipropilenic care este în general conform cu formula  $HO[CH_2CH_2O]_x[CH(CH_3)CH_2O]_y[CH_2CH_2O]_zH$  în care valorile medii ale x, y și z sunt respectiv 128, 54 și 128. Alte nume comerciale ale poloxamerului 338 sunt Hodag NEIONIC™ 1108-F disponibil de la Hodag, și SYNPERONIC™ PE/F108 disponibil de la ICI Americas.

Cantitatea relativ optimă de palmitat de paliperidonă și modificator de suprafață depinde de diferiți parametri. Cantitatea optimă de modificator de suprafață poate depinde, de exemplu, de modificatorul particular de suprafață selectat, de concentrația critică de micle a modificatorului de suprafață dacă acesta formează micle, de aria suprafeței agentului antipsihotic, etc. Modificatorul specific de suprafață este prezent preferabil într-o cantitate de aproximativ 0,1 până la aproximativ 1 mg pe metru pătrat de suprafață a palmitatului de paliperidonă. Se preferă în cazul palmitatului de paliperidonă (palmitat de 9-hidroxirisperidonă) să se utilizeze PLURONIC™ F108 ca modificator de suprafață, fiind preferată o cantitate relativă (g/g) din ambele ingrediente de aproximativ 6:1.

Particulele acestei invenții pot fi preparate printr-o metodă cuprinzând etapele de dispersare a palmitatului de paliperidonă într-un mediu lichid de dispersie și aplicare a mijloacelor mecanice în prezența mediului de măcinare pentru a reduce dimensiunea particulei de agent antipsihotic la o dimensiune medie eficientă a particulei. Particulele pot fi reduse în dimensiune în prezența unui modificator de suprafață. Alternativ, particulele pot fi puse în contact cu un modificator de suprafață după uzură.

O procedură generală pentru prepararea particulelor pentru formularea de 1 lună descrisă aici include (a) obținerea palmitatului de paliperidonă în formă micronizată; (b) adăugarea palmitatului de paliperidonă micronizat la un mediu lichid pentru a forma un preamestec; și (c) supunerea preamestecului la mijloace mecanice în prezența unui mediu de măcinare pentru a reduce dimensiunea medie eficientă a particulei.

Palmitatul de paliperidonă în formă micronizată poate fi preparat utilizând tehnici cunoscute în domeniu. Este preferat ca dimensiunea particulei de palmitat de paliperidonă micronizate să fie mai mică de aproximativ 100 μm după cum s-a determinat prin analiza sitei. Dacă dimensiunea particulei palmitatului de paliperidonă micronizate este mai mare de aproximativ 100 μm, atunci este de preferat ca particulele de palmitat de paliperidonă să fie reduse în dimensiune până la mai puțin de 100 μm.

Palmitatul de paliperidonă micronizat poate fi apoi adăugat la un mediu lichid în care este în mod esențial insolubil pentru a forma un preamestec. Concentrația de palmitat de paliperidonă din mediul lichid (procentajul de greutate din masă) poate varia pe larg și depinde de agentul antipsihotic selectat, modificatorul de suprafață selectat și alți factori. Concentrațiile adecvate de palmitat de paliperidonă din compoziții variază de la aproximativ 0,1% până la aproximativ 60%, preferabil este de la aproximativ 0,5% până la aproximativ 30%, și mai preferabil, este de aproximativ 7% (m/v). Se preferă în prezent utilizarea unei concentrații de aproximativ 100mg echiv. de paliperidonă pe ml sau aproximativ 156 mg de palmitat de paliperidonă pe ml.

O procedură mai preferată implică adăugarea unui modificator de suprafață la preamestec înainte de supunerea acestuia la mijloace mecanice pentru a reduce dimensiunea medie eficientă a particulei.

Concentrația de modificador de suprafață (procentaj de greutate din masă) poate varia de la aproximativ 0,1% până la aproximativ 90%, preferabil de la aproximativ 0,5% până la aproximativ 80%, și mai preferabil este de aproximativ 7% (m/v).

Preamestecul poate fi utilizat direct prin supunerea sa la mijloace mecanice pentru a reduce dimensiunea medie eficientă a particulei în dispersie până la mai puțin de aproximativ 2.000 nm. Este de preferat ca preamestecul să fie utilizat direct când este utilizată o moară cu bilă pentru uzură. Alternativ, agentul antipsihotic și, opțional, modificadorul de suprafață, pot fi dispersate în mediul lichid utilizând o agitare adecvată cum ar fi, de exemplu, o moară cu role sau un amestecător de tip Cowles, până când se obține o dispersie omogenă.

Mijloacele mecanice care au fost aplicate pentru a reduce dimensiunea medie eficientă a particulei de antipsihotic, pot lua convenabil forma unei mori de dispersie. Morile de dispersie adecvate includ o moară cu bilă, o moară cu atritor, o moară cu vibrator, o moară planetară, o moară de mediu cum ar fi o moară de nisip și o moară de perle. O moară de mediu este preferată din cauza timpului de măcinare relativ mai scurt necesar pentru a furniza reducerea dorită a dimensiunii particulei. Pentru moara de mediu, vâscozitatea aparentă a preamestecului este preferabil oriunde între aproximativ 0,1 Pa•s și aproximativ 1 Pa•s. Pentru moara cu bilă, vâscozitatea aparentă a preamestecului este preferabil oriunde între aproximativ 1 mPa•s și aproximativ 100 mPa•s.

Mediul de măcinare pentru etapa de reducere a dimensiunii particulei poate fi selectat dintre un mediu rigid preferabil în formă sferică sau particulată având o dimensiune medie mai mică de aproximativ 3 mm și, mai preferabil, mai mică de aproximativ 1 mm. De dorit, un astfel de mediu poate furniza particulele invenției cu timpi de procesare mai scurți și conferă mai puțină uzură echipamentului de măcinat. Se crede că selecția materialului pentru mediul de măcinare nu este critică. Totuși, aproximativ 95% ZrO stabilizat cu magneziu, silicat de zirconiu, și mediu de măcinare al sticlei furnizează particule care sunt acceptabile pentru prepararea compozițiilor farmaceutice. În plus, și alte medii, cum ar fi perlele polimerice, oțelul inoxidabil, titanul, alumina și aproximativ 95% ZrO stabilizat cu ytriu, sunt utile. Mediul de măcinare preferat are o densitate mai mare de aproximativ 2,5 g/cm<sup>3</sup> și include aproximativ 95% ZrO stabilizat cu magneziu și perle polimerice.

Timpul de uzură poate varia pe larg și depinde în primul rând de mijloacele mecanice particulare și condițiile de procesare selectate. Pentru morile cu role, timpii de procesare de până la două zile sau mai lungi pot fi necesari pentru o dimensiune mai mică a particulelor.

Particulele trebuie să fie reduse în dimensiune la o temperatură care să nu degradeze semnificativ agentul antipsihotic. Temperaturile de procesare mai mici de aproximativ 30°C până la aproximativ 40°C sunt în mod obișnuit preferate. Dacă se dorește, echipamentul de procesare poate fi răcit cu un echipament de răcire convențional. Metoda este efectuată convenabil în condiții de temperatură ambiantă și la presiuni de procesare care sunt sigure și eficiente pentru procesul de măcinare.

Modificadorul de suprafață, dacă nu a fost prezent în preamestec, trebuie să fie adăugat la dispersie după uzură într-o cantitate cum s-a descris pentru preamestecul mai sus. Apoi, dispersia poate fi amestecată prin, de exemplu, agitare viguroasă. Opțional, dispersia poate fi supusă la o etapă de sonicare utilizând, de exemplu, o sursă de alimentare cu ultrasunete.

Compozițiile apoase în conformitate cu prezenta invenție cuprind suplimentar convenabil un agent de punere în suspensie și un tampon, și opțional unul sau mai mulți conservanți și un agent de izotonizare. Ingredientele particulare pot funcționa ca doi sau mai mulți din acești agenți simultan, de exemplu se comportă ca un conservant și un tampon, sau se comportă ca un tampon și un agent de izotonizare.

Agenții adecvați de punere în suspensie pentru utilizare în suspensiile apoase în conformitate cu prezenta invenție sunt derivați de celuloză, de exemplu metil celuloză, carboximetil celuloză de sodiu și hidroxipropil metil celuloză, polivinilpirolidonă, algați, chitosan, dextrani, gelatină, polietilen glicoli, eteri polioxietilen- și polioxi-propilenici. Preferabil carboximetil celuloza de sodiu este utilizată într-o concentrație de la aproximativ 0,5 până la aproximativ 2%, cel mai preferabil de aproximativ 1% (m/v).

Agenții de umectare adecvați preferați dintre surfactanții listați pentru utilizare în suspensiile apoase în conformitate cu prezenta invenție sunt derivați de polioxietilen de ester de sorbitan, de exemplu polisorbitat 20 și polisorbitat 80, lecitină, eteri polioxietilen- și polioxipropilenici, deoxicolat de sodiu. Preferabil polisorbitatul 20 este utilizat într-o concentrație de la aproximativ 0,5% până la aproximativ 3%, mai preferabil de la aproximativ 0,5% până la aproximativ 2%, cel mai preferabil de aproximativ 1,1% (m/v).

Agenții de tamponare adecvați sunt săruri de acizi slabi și ar trebui să fie utilizați în cantitate suficientă pentru a face dispersia neutră până la foarte puțin bazică (până la valoarea pH-ului de aproximativ 8,5), preferabil în intervalul de pH de la aproximativ 7 până la aproximativ 7,5. În special preferată este utilizarea unui amestec de fosfat de acid disodic (anhidru) (de obicei aproximativ 0,9%

(m/v)) și de fosfat diacid de sodiu monohidrat (de obicei aproximativ 0,6% (m/v)). Acest tampon face de asemenea dispersia izotonică și, în plus, mai puțină predispusă la flocularea esterului suspendat în aceasta.

Conservanții sunt antimicrobieni și antioxidanți care pot fi selectați din grupul constând din acid benzoic, alcool benzilic, hidroxianisol butilat, hidroxitoluen butilat, clorbutol, un galat, un hidroxibenzoat, EDTA, fenol, clorocresol, metacresol, clorură de benetoniu, clorură de miristil-gamicolinu, acetat fenilmercuric și timerosal. În particular, este alcoolul benzilic care poate fi utilizat într-o concentrație de până la aproximativ 2% (m/v), preferabil de până la aproximativ 1,5% (m/v).

Agenții de izotonizare sunt, de exemplu, clorură de sodiu, dextroză, manitol, sorbitol, lactoză, sulfat de sodiu. Suspensiile conțin convenabil de la aproximativ 0% până la aproximativ 10% (m/v) agent de izotonizare. Manitolul poate fi utilizat într-o concentrație de la aproximativ 0% până la aproximativ 7% mai preferabil, totuși, de la aproximativ 1% până la aproximativ 3% (m/v), în special de la aproximativ 1,5% până la aproximativ 2% (m/v) din unul sau mai mulți electroliți care sunt utilizați pentru a face suspensia izotonică, deoarece aparent ionii ajută la prevenirea floculării esterului suspendat. În particular, electroliții tamponului servesc ca agent de izotonizare.

O caracteristică în special dorită pentru o formulare de depozit injectabil se referă la ușurința cu care aceasta poate fi administrată. În particular o astfel de injecție ar trebui să fie fezabilă utilizând un ac cât mai fin posibil într-un interval de timp cât mai scurt posibil. Acest lucru poate fi realizat cu suspensiile apoase din prezenta invenție prin menținerea vâscozității sub aproximativ 75 mPa•s, preferabil sub aproximativ 60 mPa•s. Suspensiile apoase cu o astfel de vâscozitate sau mai scăzută pot fi ușor preluate într-o seringă (de exemplu dintr-o fiolă), și injectate printr-un ac fin (de exemplu un ac de 21G 1½ inci, de 22G 2 inci, de 22G 1¼ inci sau de 23G 1 inci). Acele preferate pentru injecție sunt cele cu pereți normali de 22G 22G 1½ inci și cu pereți normali de 23G 1 inci.

Ideal, suspensiile apoase în conformitate cu prezenta invenție vor cuprinde atât de mult promedicament cât poate fi tolerat astfel încât să mențină volumul injectat la un minim, și cât de puțin posibil din celelalte ingrediente. În particular pentru formularea de 3 luni compoziția va fi (a) de la aproximativ 280 până la aproximativ 350 mg/mL de promedicament; (b) de la aproximativ 8 până la aproximativ 12 mg/mL de agent de umezire; (c) de la aproximativ 16 până la aproximativ 22 mg/mL dintr-unul sau mai mulți agenți de tamponare pentru a o face neutră până la foarte puțin bazică (pH 8,5); (d) de la aproximativ 65 până la aproximativ 85 mg/mL dintr-un agent de punere în suspensie; (e) până la aproximativ 2% (m/v) de conservanți; și (f) apă q.s. ad 100%. Cel mai preferabil, ingredientele inactive din formularea de 3 luni vor fi polisorbit 20 (aproximativ 10 mg/mL), polietilen glicol 4000 (aproximativ 75 mg/mL), acid citric monohidrat (aproximativ 7,5 mg/mL), fosfat diacid de sodiu monohidrat (aproximativ 6 mg/mL), hidroxid de sodiu (aproximativ 5,4 mg/mL) și apă pentru injecție. În particular, o astfel de compoziție pentru formularea de 1 lună va cuprinde în greutate pe baza volumului total al compoziției: (a) de la aproximativ 3% până la 20% (m/v) de promedicament; (b) de la aproximativ 0,5% până la 2% (m/v) dintr-un agent de umezire; (c) unul sau mai mulți agenți de tamponare suficienți pentru a face compoziția neutră până la foarte puțin bazică (pH 8,5); (d) de la aproximativ 0,5% până la aproximativ 2% (m/v) dintr-un agent de punere în suspensie; (e) până la aproximativ 2% (m/v) conservanți; și (f) apă q.s. ad 100%. Preferabil, suspensia apoasă va fi făcută în condiții sterile și nu vor fi utilizați conservanți. Metodele adecvate pentru prepararea aseptică a palmitatului de paliperidonă sunt descrise în WO 2006/114384.

Forma de dozare apoasă preferată conține ingrediente inactive care sunt polisorbit 20, polietilen glicol 4000, acid citric monohidrat, fosfat acid disodic anhidru, fosfat diacid de sodiu monohidrat, hidroxid de sodiu, și apă pentru injecție.

Așa cum s-a utilizat în acest document, o doză sau dozarea sunt exprimate ca miligrame (mg) de palmitat de paliperidonă. Dozarea palmitatului de paliperidonă poate fi de asemenea exprimată ca mg echivalente (mg echiv.) de paliperidonă cu aproximativ 39, 78, 117, 156, și 234 mg de palmitat de paliperidonă fiind echivalente cu aproximativ 25, 50, 75, 100 și 150 mg echiv., de paliperidonă, respectiv. Pentru dozarea de depozit de trei luni este preferată dozarea pacienților cu aproximativ 175 mg echiv. până la aproximativ 525 mg echiv. de paliperidonă sau cu aproximativ 273 mg până la aproximativ 819 mg de palmitat de paliperidonă.

Termenul „antipsihotice” sau „medicație cu medicament antipsihotic” așa cum s-a utilizat în acest document înseamnă orice medicație utilizată pentru a scădea sau ameliora simptomele de psihoză la o persoană cu o tulburare psihotică.

Termenul „pacient psihiatric” așa cum s-a utilizat în acest document, se referă la un om, care a fost obiectul tratamentului, sau experiment pentru o „tulburare mentală” și „boală mentală” și se referă la cele prevăzute în Manualul de Diagnostic și Statistică (DSM IV), al Asociației Americane de Psihologie (APA). Cei având calificare obișnuită în domeniu vor aprecia că esterii de paliperidonă (de exemplu palmitatul de paliperidonă) pot fi administrați pacienților psihiatrici pentru toate utilizările cunoscute ale

- risperidonei. Aceste tulburări mentale includ, dar nu sunt limitate la, schizofrenie; tulburare bipolară sau alte stări de boală în care sunt evidențiate psihoza, comportamentul agresiv, anxietatea sau depresia. Schizofrenia se referă la acțiuni caracterizate ca schizofrenie, tulburare schizoafectivă și tulburări schizofreniforme, în DSM-IV-TR cum ar fi categoria 295.xx•. Tulburarea bipolară se referă la o afecțiune caracterizată ca tulburare bipolară, în DSM-IV-TR cum ar fi categoria 296.xx incluzând tulburarea bipolară I și tulburarea bipolară II. DSM-IV-TR a fost preparat de către grupul operativ pentru nomenclatură și statistici al Asociației Americane Psihiatrice, și furnizează descrieri clare ale categoriilor de diagnostic. Afecțiunile psihologice patologice, care sunt psihoze sau pot fi asociate cu caracteristici psihotice includ, dar nu sunt limitate la următoarele tulburări care au fost caracterizate în DSM-IV-TR.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, revizuit, ed. a 3-a (1994). Specialistul calificat va recunoaște că există nomenclatoare alternative, nosologii, și sisteme de clasificare pentru afecțiunile psihologice patologice și că aceste sisteme evoluează cu progresul științific medical. Exemplele de afecțiuni psihologice patologice care pot fi tratate includ, dar nu sunt limitate la, retardare mentală ușoară (317), retardare mentală moderată (318,0), retardare mentală severă (318,1), retardare mentală profundă (318,2), retardare mentală de severitate nespecificată (319), tulburări autiste (299,00), tulburare Rett (299,80), tulburări dezintegrative ale copilăriei (299,10), tulburare Asperger (299,80), tulburare de dezvoltare pervasivă nespecificată altfel (299,80), tulburare de tip combinat cu deficit de atenție/hiperactivitate (314,01), tulburare de tip predominant neatent cu deficit de atenție/hiperactivitate (314,01), tulburare NOS cu deficit de atenție/hiperactivitate (314,9), tulburare de conduită (de tip cu debut în copilărie și adolescență 312,8), tulburare disprețuitoare opozițională (313,81), tulburare distructivă de comportament nespecificată altfel (312,9), tulburare de conduită de tip agresiv solitar (312,00), tulburare de conduită, de timp nediferențiat (312,90). Tulburarea Tourette (307,23), tulburarea motorie cronică sau de tic vocal (307,22), tulburarea de tic tranzitoriu (307,21), tulburarea de tic NOS (307,20), delirul de intoxicație alcoolică (291,0), delirul de renunțare la alcool (291,0), demența persistentă indusă de alcool (291,2), tulburarea psihotică indusă de alcool cu vedenii (291,5), tulburarea psihotică indusă de alcool cu halucinații (291,3), intoxicație simpatomimetică cu amfetamină sau care acționează în mod similar (292,89), delir simpatomimetic cu amfetamină sau care acționează în mod similar (292,81), psihoză indusă simpatomimetic cu amfetamină sau care acționează în mod similar cu vedenii (292,11), psihoză indusă simpatomimetic cu amfetamină sau care acționează în mod similar cu halucinații (292,12), tulburare psihotică indusă de cannabis cu vedenii (292,11), tulburare psihotică indusă de cannabis cu halucinații (292,12), intoxicație cu cocaină (292,89), delir de intoxicație cu cocaină (292,81), tulburare psihotică indusă de cocaină cu vedenii (292,11), tulburare psihotică indusă de cocaină cu halucinații (292,12), intoxicație cu halucinogeni (292,89), delir de intoxicație cu halucinogeni (292,81), tulburare psihotică indusă de halucinogeni cu vedenii (292,11), tulburare psihotică indusă de halucinogeni cu vedenii (292,12), tulburare de dispoziție indusă de halucinogeni (292,84), tulburare de anxietate indusă de halucinogeni (292,89), tulburare asociată cu halucinogenii nespecificată altfel (292,9), intoxicație inhalantă (292,89), delir de intoxicație inhalantă (292,81), demența persistentă indusă inhalant (292,82), tulburare psihotică indusă inhalant cu vedenii (292,11), psihoză indusă inhalant cu halucinații (292,12), tulburare de dispoziție indusă inhalant (292,89), tulburare de anxietate indusă inhalant (292,89), tulburare asociată inhalant nespecificată altfel (292,9), delir de intoxicație cu opioide (292,81), tulburare psihotică indusă de opioide cu vedenii (292,11), delir de intoxicație cu opioide (292,81), tulburare psihotică indusă de opioide cu halucinații (292,12), tulburare de dispoziție indusă de opioide (292,84), intoxicație cu fenciclidină (PCP) sau cu alilciclohexilamină care acționează similar (292,89), delir de intoxicație cu fenciclidină (PCP) sau arilciclohexilamină care acționează similar (292,81), tulburare psihotică indusă de fenciclidină (PCP) sau arilciclohexilamină care acționează în mod similar cu vedenii (292,11), tulburare psihotică indusă de fenciclidină (PCP) sau arilciclohexilamină care acționează în mod similar cu halucinații (292,12), tulburare de dispoziție indusă de fenciclidină (PCP) sau arilciclohexilamină care acționează în mod similar (292,84), tulburare de anxietate indusă de fenciclidină (PCP) sau arilciclohexilamină care acționează în mod similar (292,89), tulburare asociată cu fenciclidina (PCP) sau arilciclohexilamina care acționează în mod similar nespecificată altfel (292,9), intoxicație cu sedative, hipnotice sau anxiolitice (292,89), delir de intoxicație cu sedative, hipnotice sau anxiolitice (292,81), delir de renunțare la sedative, hipnotice sau anxiolitice (292,81), demență persistentă indusă de sedative, hipnotice sau anxiolitice (292,82), tulburare psihotică indusă de sedative, hipnotice sau anxiolitice cu vedenii (292,11), tulburare psihotică indusă de sedative, hipnotice sau anxiolitice cu halucinații (292,12), tulburare de dispoziție indusă de sedative, hipnotice sau anxiolitice (292,84), tulburare de anxietate indusă de sedative, hipnotice sau anxiolitice (292,89), alte intoxicații cu substanțe (sau necunoscute) (292,89), alte (sau necunoscute) deliruri induse de substanțe (292,81), alte (sau necunoscute) demențe persistente induse de substanțe (292,82), alte (sau necunoscute) tulburări psihotice induse de substanțe cu vedenii

(292,11), alte (sau necunoscute) tulburări psihotice induse de substanțe cu halucinații (292,12), alte (sau necunoscute) tulburări de dispoziție induse de substanțe (292,84), alte (sau necunoscute) tulburări de anxietate induse de substanțe (292,89), alte (sau necunoscute) tulburări de substanțe nespecificate altfel (292,9), tulburare obsesiv-compulsivă (300,3), tulburare de stres post-traumatic (309,81), tulburare de anxietate generalizată (300,02), tulburare de anxietate nespecificată altfel (300,00), tulburare dismorfică a corpului (300,7), hipocondriază (sau neuroză hipocondriacală) (300,7), tulburare de somatizare (300,81), tulburare somatoformă nediferențiată (300,81), tulburare somatoformă nespecificată altfel (300,81), tulburare explozivă intermitentă (312,34), cleptomanie (312,32), jocuri de noroc patologice (312,31), piromania (312,33), tricotilomania (312,39), și tulburarea NOS cu controlul impulsului (312,30), schizofrenie de tip paranoid (295,30), schizofrenie dezorganizată (295,10), schizofrenie de tip catatonie, (295,20), schizofrenie de tip nediferențiat (295,90), schizofrenie de tip rezidual (295,60), tulburare schizofreniformă (295,40), tulburare schizoafectivă (295,70), tulburare cu vedenii (297,1), tulburare psihotică scurtă (298,8), tulburare psihotică partajată (297,3), tulburare psihotică datorată stării medicale generale cu vedenii (293,81), tulburare psihotică datorată stării medicale generale cu halucinații (293,82), tulburări psihotice nespecificate altfel (298,9), depresie majoră, severă, cu un singur episod, fără caracteristici psihotice (296,23), depresie majoră, recurentă, severă, fără caracteristici psihotice (296,33), tulburare bipolară, amestecată, severă, fără caracteristici psihotice (296,63), tulburare bipolară, amestecată, severă, cu caracteristici psihotice (296,64), tulburare bipolară, maniacală, severă, fără caracteristici psihotice (296,43), tulburare bipolară, maniacală, severă, cu caracteristici psihotice (296,44), tulburare bipolară, depresivă, severă, fără caracteristici psihotice (296,53), tulburare bipolară, depresivă, severă, cu caracteristici psihotice (296,54), tulburare bipolară II (296,89), tulburare bipolară nespecificată altfel (296,80), tulburări de personalitate, paranoia (301,0), tulburări de personalitate, schizoide (301,20), tulburări de personalitate schizotipale (301,22), tulburări de personalitate antisociale (301,7), și tulburări de personalitate, de frontieră (301,83). Numerele din paranteză se referă la categoriile DSM-IV-TR.

Termenul „cantitate eficientă terapeutică” așa cum s-a utilizat în acest document, înseamnă că cantitatea de compus activ sau agent farmaceutic care declanșează răspunsul biologic sau medicinal la om este urmărită de un cercetător, medic sau alt clinician, care include ameliorarea simptomelor bolii sau tulburării care este tratată.

Cei calificați în tratamentul bolilor ar putea determina ușor cantitatea eficientă de paliperidonă de administrat pentru tratamentul bolilor listate mai sus. Cu titlu de exemplu, o cantitate eficientă de paliperidonă pentru tratamentul tulburărilor mentale ar fi de la aproximativ 0,01mg/kg până la aproximativ 2 mg/kg de greutate corporală pe zi. Pentru dozarea depozitului lunar este preferat să se dozeze pacienții cu aproximativ 25 mg- echiv. până la aproximativ 150 mg echiv. de paliperidonă sau cu aproximativ 39 mg până la aproximativ 234 mg de palmitat de paliperidonă. Cantitatea de palmitat de paliperidonă este prevăzută în cantitate suficientă pentru a furniza doza echivalentă de paliperidonă după ce radicalul de acid palmitic este îndepărtat din ester (de exemplu 156 mg corespund cu 100 mg de paliperidonă). Pentru dozarea depozitului de trei luni este de preferat să se dozeze pacienții cu aproximativ 175 mg echiv. până la aproximativ 525 mg echiv. de paliperidonă sau cu aproximativ 273 mg până la aproximativ 819 mg de palmitat de paliperidonă.

**Tabelul 3. Conversia între mg PP și mg paliperidonă echiv. pentru PP1M și PP3M**

| Doză PP1M (mg PP) | Doză PP1M (mg echiv. paliperidonă) | Doză PP3M (mg PP) | Doză PP3M (mg echiv. paliperidonă) |
|-------------------|------------------------------------|-------------------|------------------------------------|
| 78 mg             | 50 mg echiv.                       | 273 mg            | 175 mg echiv.                      |
| 117 mg            | 75 mg echiv.                       | 410 mg            | 263 mg echiv.                      |
| 156 mg            | 100 mg echiv.                      | 546 mg            | 350 mg echiv.                      |
| 234 mg            | 150 mg echiv.                      | 819 mg            | 525 mg echiv.                      |

PP, palmitat de paliperidonă; formulare de 3 luni PP3M, PP; formulare PP1M, PP de 1 lună.

Următoarele exemple nelimitative sunt furnizate pentru a ilustra suplimentar prezenta invenție.

#### **Exemplul 1. Metodologie**

##### **Modele farmacocinetice ale populației**

Un model cuprinzător de farmacocinetici (PK) ale populației a fost dezvoltat pentru palmitatul de paliperidonă pe baza datelor din studiile anterioare ale subiecților cu schizofrenie. Pe scurt, a fost dezvoltat un model PK al populației, utilizând metoda de estimare condițională de ordinul întâi (FOCE), pentru a estima parametrii PK ai populației de paliperidonă după administrarea unei singure și a mai multor doze de PP3M. Modelul PK al populației a fost construit utilizând date dintr-un studiu de fază-I

(NCT01559272) și de fază-III (NCT01529515). Modelul PK final al populației a fost pe baza a 8990 de mostre PK de la 651 pacienți.

Modelele PP1M și PP3M au fost modele cu un compartiment cu eliminare de ordinul întâi. În submodelul de absorbție PP1M, o fracțiune a dozei a intrat în compartimentul central relativ repede printr-un proces de ordinul zero. După un anumit timp de întârziere, fracțiunea rămasă a dozei a intrat în circulația sistemică printr-un proces de ordinul întâi. Submodelul de absorbție PP3M a constatat din 2 procese de absorbție saturabile.

#### Simulări pe bază de model

Modelul PK al populației fost utilizat pentru simularea scenariilor de regim de dozare predefinite. Concentrațiile plasmatice de paliperidonă au fost simulate pe baza estimărilor modelului PK final al populației utilizând profiluri de la 5000 pacienți. Populația de pacienți pentru simulare a fost construită prin luarea unei mostre, cu înlocuirea datelor demografice de la pacienți în setul de date utilizat pentru dezvoltarea modelelor PP1M<sup>4</sup> și PP3M. Simulările PK au fost efectuate în NONMEM versiunea 7.3.0 și managementul datelor/procesarea ieșirilor NONMEM au fost efectuate utilizând R 3.0.2 (NONMEM User Guide, Icon Development solutions, Ellicott City, MD). Media populației și 90% din intervalul de predicție ale profilurilor plasmatice simulate concentrație-timp au fost reprezentate grafic și prezentate grafic pentru a evalua rezultatul.

#### Ferestre de dozare și doze omise

•

Simulările au fost efectuate pentru a evalua fereastra de dozare în timpul:

(i) trecerii de la PP1M (150 sau 50 mg echiv.) la PP3M (525 sau 175 mg echiv.) în săptămâna 17 și cu o fereastră de dozare de  $\pm 1$  săptămână; și

(ii) terapiei de întreținere cu PP3M (525 sau 175 mg echiv.) în a 12 săptămână obișnuită și cu o fereastră de dozare de  $\pm 1$  până la 3 săptămâni.

• Profilurile concentrației plasmatice de paliperidonă în timp au fost de asemenea simulate pentru scenariile cu omisiunea dozei când a treia doză PP3M de 525 mg echiv. a fost omisă și tratamentul a fost reinițiat depinzând de durata de la ultima doză.

**Tabelul 4. Conversia între mg PP și mg echiv. paliperidonă pentru PP1M și PP3M**

| Doză PP1M (mg PP)                                                                         | Doză PP1M (mg echiv. paliperidonă) | Doză PP3M (mg PP) | Doză PP3M (mg echiv. paliperidonă) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------|------------------------------------|
| 78 mg                                                                                     | 50 mg echiv.                       | 273 mg            | 175 mg echiv.                      |
| 117 mg                                                                                    | 75 mg echiv.                       | 410 mg            | 263 mg echiv.                      |
| 156 mg                                                                                    | 100 mg echiv.                      | 546 mg            | 350 mg echiv.                      |
| 234 mg                                                                                    | 150 mg echiv.                      | 819 mg            | 525 mg echiv.                      |
| PP, palmitat de paliperidonă; PP3M, formulare PP de 3 luni; formulare PP1M, PP de 1 lună. |                                    |                   |                                    |

**Tabelul 5. Regimul de reinițiere al dozelor pentru simulările de doze omise**

| Interval de timp al dozei omise                      | Tratament de reinițiere                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <4 luni (nu este în domeniul revendicărilor anexate) | Se continuă PP3M Q12W                                                                                                                                                                |
| 4-9 luni                                             | Tratament reinițiat cu 2 injecții deltoide PP1M la distanță de o săptămână, urmate de dozarea PP3M Q12W                                                                              |
| >9 luni (nu este în domeniul revendicărilor anexate) | 150 mg echiv. injecție deltoidă PP1M în ziua 1 și 100 mg echiv. injecție deltoidă PP1M în ziua 8, urmată de 3 injecții PP1M suplimentare, înainte de a se continua dozarea PP3M Q12W |

• Mai mult, au fost simulate concentrațiile plasmatice de paliperidonă versus timp după oprirea mai multor doze PP3M.

#### Evaluarea Q12W vs Q13W

• În final, simulările au fost de asemenea efectuate pentru a compara dozarea Q12W vs Q13W în starea stabilă cu PP3M și pentru a demonstra impactul dozării actuale de 3 luni (13 săptămâni) asupra nivelurilor de paliperidonă.

**Rezultate:**

În FIG. 1 trecerea de la PP1M la PP3M la o săptămână implicită  $17 \pm 1$  săptămână conduce la:

**Tabelul 6**

| Fereastră                                                         |           | C <sub>min</sub> (ng/mL) |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------|
| +1 săptămână 50 mg echiv. PP1M trecut la 175 mg echiv. doză PP3M  | Referință | 11,6                     |
|                                                                   | Modificat | 10,2                     |
| -1 săptămână 150 mg echiv. PP1M trecut la 525 mg echiv. doză PP3M | Referință | 58,2                     |
|                                                                   | Modificat | 60,2                     |

Cum s-a ilustrat în FIG. 1, trecerea de la 50 mg echiv. PP1M până la 175 mg echiv. PP3M în săptămâna 18 în loc de săptămâna 17 a condus la o scădere a C<sub>min</sub> de la 11,6 ng/mL până la 10,2 ng/mL, și trecerea de la 150 mg echiv. PP1M până la 525 mg echiv. PP3M în săptămâna 16 în loc de săptămâna 17 a condus la o creștere a C<sub>max</sub> de la 58,2 ng/mL până la 60,2 ng/mL. Aceste modificări în concentrațiile plasmatice sunt relativ mici când o fereastră de  $\pm 1$  săptămână este permisă în momentul trecerii de la PP1M la PP3M.

În FIGURILE 2A-2B, a fost modelat PP3M cu o săptămână de dozare de 12 săptămâni. În FIG. 2A simulările săptămânii -X au fost efectuate cu cea mai puternică doză PP3M de 525 mg echiv. pentru a simula un scenariu al celui mai rău caz (adică, cea mai mare creștere % în C<sub>max</sub>).

**Tabelul 7**

| 525 mg echiv. PP3M       | C <sub>max</sub> (ng/mL) |
|--------------------------|--------------------------|
| Referință                | 56,4                     |
| Modificat (-1 săptămână) | 57,1                     |
| Modificat (-2 săptămână) | 58,0                     |
| Modificat (-3 săptămână) | 58,8                     |

În FIG. 2B simulările săptămânii +X au fost efectuate cu cea mai puțin puternică doză PP3M de 175 mg echiv. pentru a simula un scenariu al celui mai rău caz (adică, cea mai mare picătură % în C<sub>min</sub>) deoarece cea mai mică doză are cel mai mic  $\frac{1}{2}$  evident.

**Tabelul 8**

| 175 mg echiv. PP3M       | C <sub>min</sub> (ng/mL) |
|--------------------------|--------------------------|
| Referință                | 11,0                     |
| Modificat (+1 săptămână) | 10,3                     |
| Modificat (+2 săptămână) | 9,7                      |
| Modificat (+3 săptămână) | 9,0                      |

După stabilizarea pe PP3M, se administrează 175 mg echiv. PP3M:

1 săptămână mai târziu decât era programat: C<sub>min</sub> a scăzut cu 0,7 ng/mL

2 săptămâni mai târziu decât era programat: C<sub>min</sub> a scăzut cu 1,3 ng/mL

3 săptămâni mai târziu decât era programat: C<sub>min</sub> a scăzut cu 2,0 ng/mL

După stabilizarea pe PP3M, se administrează 525 mg echiv. PP3M,

1 săptămână mai devreme decât era programat: C<sub>max</sub> a crescut cu 0,7 ng/mL

2 săptămâni mai devreme decât era programat: C<sub>max</sub> a crescut cu 1,6 ng/mL

3 săptămâni mai devreme decât era programat: C<sub>max</sub> a crescut cu 2,4 ng/mL

FIG. 2B ilustrează simulările făcute cu 12 săptămâni cu o fereastră maximă posibilă de + 3 săptămâni. Totuși, 3 luni înseamnă 13 săptămâni prin urmare simulările ilustrează fereastra de 3 luni + 2 săptămâni. Aceste modificări în concentrațiile plasmatice sunt relativ mici și justifică o fereastră de  $\pm 3$  săptămâni pentru administrarea Q12W a PP3M, care corespunde cu o fereastră de  $\pm 2$  săptămâni pentru administrarea Q13W (adică la fiecare 3 luni).

FIG. 4A-4C ilustrează concentrația plasmatică predictată de PP3M (525 mg. echiv.) la diferite intervale de timp. Rezultate similare cu paliperidona plasmatică au fost observate pentru alte concentrații

de dozare. O concentrație plasmatică similară de paliperidonă ca înainte de omisiunea dozei a fost obținută cu următorul tratament de reinițiere:

- PP3M omis cu <4 luni, tratament reinițiat cu injecții PP3M regulate (nu este în domeniul revendicărilor anexate)

- 5 - PP3M omis între 4-9 luni, tratament reinițiat cu 2 injecții deltoide PPIM la distanță de o săptămână, urmate de dozarea PP3M Q12W utilizând regimul descris în tabelul de mai jos:

**Tabelul 9** Regim de reinițiere după omisiunea  $\geq 4$  luni până la 9 luni a PP3M

| Ultima doză PP3M | Se administrează PP1M, în două doze la distanță de o săptămână (în mușchiul deltoid) |   |               |   | Apoi se administrează PP3M (în mușchiul deltoid <sup>a</sup> sau fesier) |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------|---|--------------------------------------------------------------------------|
|                  | Zi 1                                                                                 |   | Zi 8          |   | 1 lună după zi 8                                                         |
| 175 mg echiv.    | 50 mg echiv.                                                                         | → | 50 mg echiv.  | → | 175 mg echiv.                                                            |
| 263 mg echiv.    | 75 mg echiv.                                                                         | → | 75 mg echiv.  | → | 263 mg echiv.                                                            |
| 350 mg echiv.    | 100 mg echiv.                                                                        | → | 100 mg echiv. | → | 350 mg echiv.                                                            |
| 525 mg echiv.    | 100 mg echiv.                                                                        | → | 100 mg echiv. | → | 525 mg echiv.                                                            |

- 10 - PP3M omisă timp de >9 luni, tratament reinițiat cu PP1M timp de 4 luni înainte de a se continua cu PP3M Q12W (nu este în domeniul revendicărilor anexate)

- Concentrația de  $\geq 7,5$  ng/mL a fost menținută de la 10 până la 14 luni după întreruperea PP3M de 350 și 525 mg echiv.

- Concentrația de paliperidonă de 7,5 ng/mL este asociată cu o ocupare de 60% a receptorului D<sub>2</sub>, și se crede că este necesară pentru eficacitatea antipsihotică<sup>5</sup>. Aceste simulări susțin prin urmare reînceperea cu cel puțin 4 luni a tratamentului cu PPIM (înainte de a se trece la PP3M) dacă o doză de întreținere de PP3M este omisă timp de mai mult de 9 luni.

Simulări suplimentare, au prezentat de asemenea un rezultat similar cu alte concentrații de doză (datele nu sunt prezentate).

#### (56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- RICHARD H OSBORNE ET AL: "Health-related quality of life advantage of long-acting injectable antipsychotic treatment for schizophrenia: a time trade-off study", HEALTH AND QUALITY OF LIFE OUTCOMES, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 10, no. 1, 2 April 2012 (2012-04-02), page 35, XP021095723, ISSN: 1477-7525, DOI: 10.1186/1477-7525-10-35
- US-A1- 2009 163 519
- JORIS BERWAERTS ET AL: "Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia : A Randomized Clinical Trial", JAMA PSYCHIATRY, vol. 72, no. 8, 25 March 2015 (2015-03-25) , page 830, XP055525842, ISSN: 2168-622X, DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0241
- US-A1- 2011 105 536
- PIERRE CHUE ET AL: "A review of paliperidone palmitate", EXPERT REVIEW OF NEUROTHERAPEUTICS, vol. 12, no. 12, 9 December 2012 (2012-12-09), pages 1383-1397, XP055525726, GB ISSN: 1473-7175, DOI: 10.1586/ern.12.137
- FDA: "HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION INVEGA TRINZATM", , 1 May 2015 (2015-05-01), 21 January 2021 (2021-01-21), XP093007896, Retrieved from the Internet: URL:https://www.accessdata.fda.gov/drugsat\_fda\_docs/label/2015 [retrieved on 2021-01-21]
- SRIHARI GOPAL ET AL: "Practical guidance for dosing and switching from paliperidone palmitate 1 monthly to 3 monthly formulation in schizophrenia", CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION, vol. 31, no. 11, 2 October 2015 (2015-10-02), pages 2043-2054, XP055627208, GB ISSN: 0300-7995, DOI: 10.1185/03007995.2015.1085849 [retrieved on 2021-01-21]

**(57) Revendicări:**

1. Un depozit injectabil de palmitat de paliperidonă pentru utilizare într-o metodă de tratare a unui pacient care are nevoie de tratament psihiatric pentru psihoză, schizofrenie, sau tulburare bipolară care a fost tratat cu o suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă de 3 luni, în care au trecut mai mult sau egal cu 4 luni și până la nouă luni de la ultima injecție cu suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă de 3 luni, cu un regim de dozare cuprinzând:

(1) administrarea intramusculară în mușchiul deltoid al respectivului pacient a unei prime doze de încărcare de reinițiere a unei suspensii injectabile cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă de 1 lună;

(2) administrarea intramusculară în mușchiul deltoid al respectivului pacient a unei a doua doze de încărcare de reinițializare a unei suspensii injectabile cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă de 1 lună din aproximativ cea de a 4-a zi până în aproximativ cea de a 12-a zi după administrarea respectivei prime doze de încărcare de reinițializare; și

(3) administrarea intramusculară în mușchiul deltoid sau fesural al respectivului pacient a suspensiei injectabile cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă de 3 luni de reinițializare în intervalul de aproximativ 175mg echiv. până la aproximativ 525 mg echiv. din aproximativ cea de a 23-a zi până în aproximativ cea de a 37-a zi după administrarea celei de a doua doze de încărcare de reinițializare de palmitat de paliperidonă injectabil lunară,

în care respectivele prima și cea de a doua doză de încărcare de reinițializare și doza formulării de reinițializare de 3 luni de palmitat de paliperidonă sunt selectate din tabelul de mai jos pe baza cantității dozei omise.

| Doză omisă    | PP3M | Se administrează PP1M, în două doze (în mușchiul deltoid) |                               | Apoi se administrează PP3M (în mușchiul deltoid sau fesier) |
|---------------|------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|               |      | Prima doză de reinițializare                              | A doua doză de reinițializare | Doza formulării de reinițializare de 3 luni                 |
| 175 mg echiv. |      | 50 mg echiv.                                              | 50 mg echiv.                  | 175 mg echiv.                                               |
| 263 mg echiv. |      | 75 mg echiv.                                              | 75 mg echiv.                  | 263 mg echiv.                                               |
| 350 mg echiv. |      | 100 mg echiv.                                             | 100 mg echiv.                 | 350 mg echiv.                                               |
| 525 mg echiv. |      | 100 mg echiv.                                             | 100 mg echiv.                 | 525 mg echiv.                                               |

2. Depozitul injectabil de palmitat de paliperidonă pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care respectivul pacient are nevoie de tratament pentru psihoză.

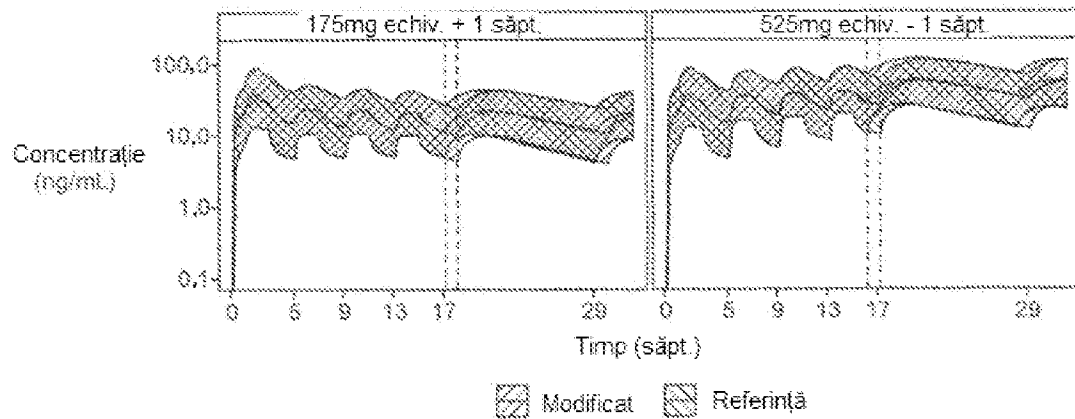
3. Depozitul injectabil de palmitat de paliperidonă pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care respectivul pacient are nevoie de tratament pentru schizofrenie.

4. Depozitul injectabil de palmitat de paliperidonă pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care respectivul pacient are nevoie de tratament pentru tulburare bipolară.

5. Depozitul injectabil de palmitat de paliperidonă pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1 sau 3, în care schizofrenia este o afecțiune listată în DSM-IV-TR în categoria 295.xx.

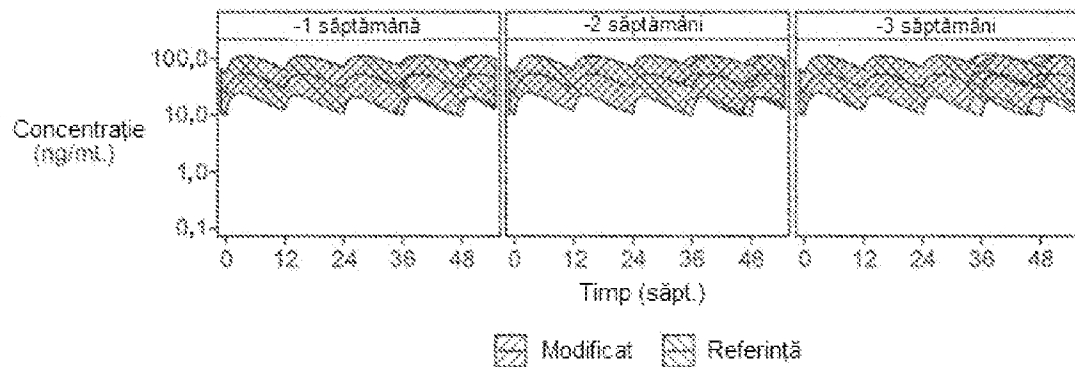
6. Depozitul injectabil de palmitat de paliperidonă pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1 sau 4, în care tulburarea bipolară este o afecțiune listată în DSM-IV-TR în categoria 296.xx.

7. Depozitul injectabil de palmitat de paliperidonă pentru utilizare în conformitate cu orice revendicare precedentă, în care depozitul injectabil de palmitat de paliperidonă este formulat într-un purtător apos.

**FIG. 1**Trecere de la PP1M la PP3M în săptămâna implicită  $17 \pm 1$  săptămână**FIG. 2A**

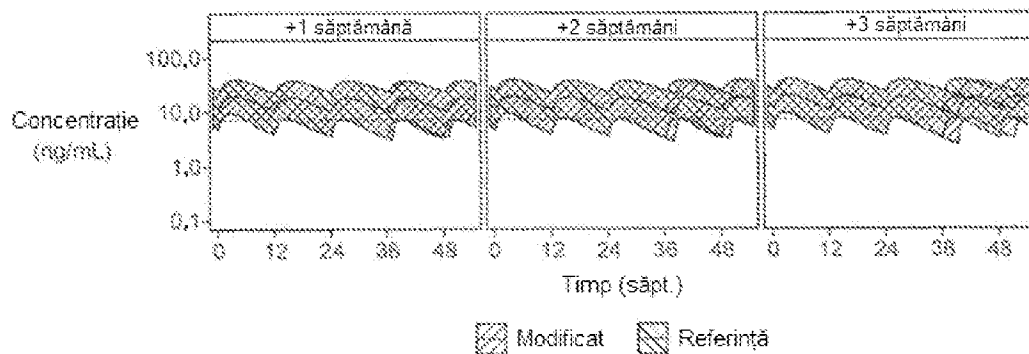
Ferestre de dozare în jurul intervalului de dozare de 12 săptămâni programat regulat

Înainte de injectarea regulată programată (PP3M de 525 mg echiv.)

**FIG. 2B**

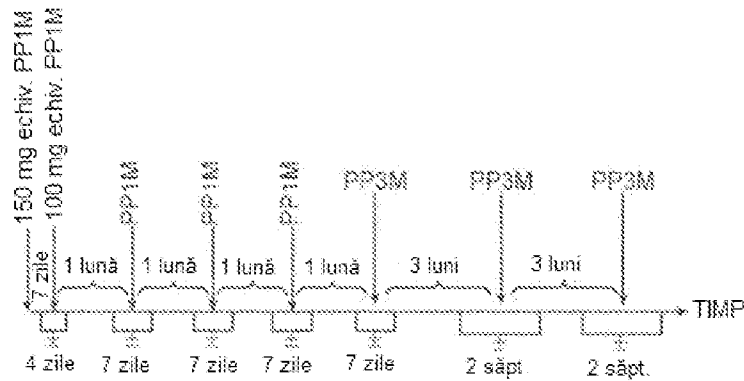
Ferestrele de dozare în jurul intervalului de dozare de 12 săptămâni programat regulat

După injectarea programată regulat (PP3M de 175 mg echiv.)



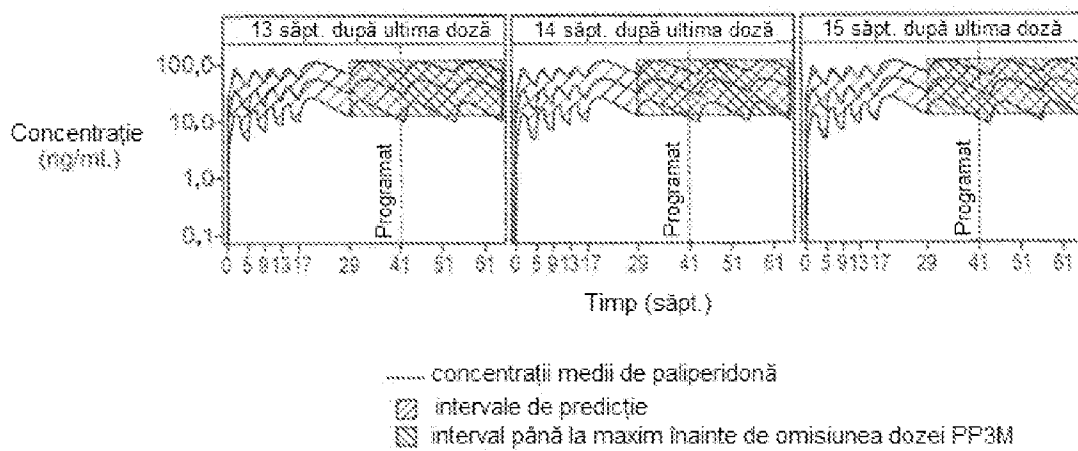
**FIG. 3**

Ilustrarea ferestrei de dozare pentru regimul de dozare cu PP1M și PP3M

**FIG. 4A**

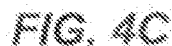
Concentrația plasmatică predictată de PP3M (525 mg echiv.)

Doză omisă timp de < 4 luni



**Concentratia plasmatică predictată de PP3M (525 mg echiv.)**

Doză omisă timp de &lt; 4 luni



**Concentrația plasmatică predictată de PP3M (525 mg echiv.)**

Doză omisă timp de < 4 luni

