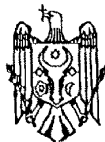




REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **MD/EP 3280416** (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 2018 0155</p> <p>(22) Data de depozit: 2016.03.30</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16777058.5, 2016.03.30</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3280416, 2018.02.14</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. 10/2020, 2020.10.31</p> <p>(80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 17/2020, 2020.04.22</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 04/2018, 2018.04.30</p>
<p>(71) Solicitant: Janssen Pharmaceuticals, Inc., US</p> <p>(72) Inventatori: GOPAL Srihari, US; RAVENSTIJN Paulien Gerarda Maria, BE; RUSSU Alberto, BE; SAMTANI Mahesh Narain, US</p> <p>(73) Titular: Janssen Pharmaceuticals, Inc., US</p> <p>(74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru</p>	

(54) Schema de tratament în cazul dozelor omise pentru esterii de paliperidonă injectabili cu acțiune de lungă durată

(57) Rezumat:

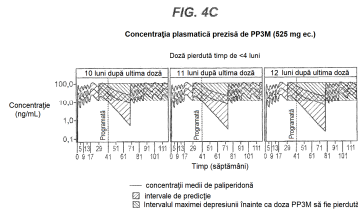
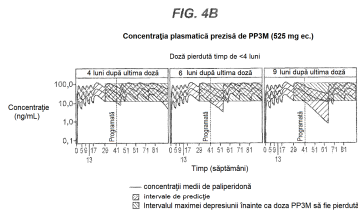
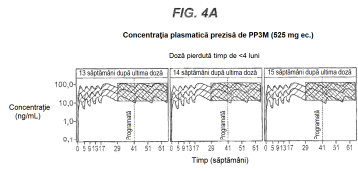
1
Prezenta cerere de brevet furnizează o metodă pentru tratarea unui pacient care are nevoie de tratament psihiatric, când pacientul este tratat cu o formulare de palmitat paliperidat la 3 luni și eșuează să ia următoarea

2
doză planificată de formulare de palmitat paliperidat la 3 luni.

Revendicări: 10

Figuri: 4

MD/EP 3280416 T2 2020.10.31



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

(57) Abstract:

1

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

2

formulation of paliperidone palmitate.
 Claims: 10
 Fig.: 4

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)****DOMENIUL INVENȚIEI**

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

BAZELE INVENȚIEI

10 Medicațiile antipsihotice sunt pilonul principal în tratamentul schizofreniei, al tulburării schizoafective, și tulburărilor schizofreniforme. Antipsihoticele au fost introduse pentru prima dată la mijlocul anilor 1950. Aceste medicamente tipice sau de primă generație sunt uzual 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 de a doua generație, reprezentate de risperidonă și olanzapină, au fost dezvoltate în
15 anii 1990, și sunt în general caracterizate prin eficacitate atât împotriva simptomelor pozitive cât și negative asociate cu schizofrenia.

Palmitatul de paliperidonă este esterul de palmitat al paliperidonei (9-hidroxi-risperidonă), un antagonist monoaminergic care prezintă antagonismul caracteristic al dopaminei D₂ și serotonininei (5-hidroxitriptamină tip 2A) al medicamentelor antipsihotice de a doua generație, atipice. Paliperidona (9-OH risperidona) este principalul metabolit activ al risperidonei. Paliperidona de administrare orală cu eliberare osmotică controlată (OROS) cu eliberare prelungită (ER), ca formulare de tabletă, este comercializată în Statele unite (S.U.A.) pentru tratamentul schizofreniei și menținerea efectului.

20 Palmitatul de paliperidonă 3-lunar este dezvoltat ca o nanosuspensie apoasă injectabilă, intramusculară (i.m.), cu acțiune îndelungată pentru tratamentul schizofreniei și al altor boli înrudite care sunt tratate în mod normal cu medicații antipsihotice. Din cauza solubilității extrem de scăzute în apă, esterii de paliperidonă cum ar fi palmitatul de paliperidonă se dizolvă încet după o injecție i.m. înainte de a fi hidrolizați până la paliperidonă și făcuți disponibili în circulația sistemică.

30 Mulți pacienți cu boli mintale obțin o stabilitate a simptomelor cu medicațiile antipsihotice orale disponibile; totuși, s-a estimat că până la 75% au dificultăți în aderarea la un regim zilnic de tratament oral, adică probleme de aderare. Problemele cu aderarea conduc adesea la agravarea simptomelor, răspuns la tratament suboptim, recidive și re-spitalizări frecvente, și o inabilitate de a beneficia de terapii rehabilitative și psihosociale. A fost dezvoltată o injecție cu palmitat de paliperidonă o dată pe lună pentru a furniza concentrații plasmatice susținute de
35 paliperidonă, care poate îmbunătăți mult complianța cu dozarea. Palmitatul de paliperidonă formulat ca o nanosuspensie apoasă este descris în Brevetele S.U.A. numerele 6.077.843 și 6.555.544. În plus, este divulgat un regim de dozare a palmitatului de paliperidonă pentru tratarea pacienților în Publicația Cererii de brevet S.U.A. nr. 20090163519.

40 Palmitatul de paliperidonă este un medicament antipsihotic atipic administrat prin injecție. Formularea originală a palmitatului de paliperidonă a fost a unui antipsihotic de o dată pe lună și a fost aprobată pentru tratamentul schizofreniei la adulți în numeroase țări. Profilul eficacității acute și susținute și al tolerabilității palmitatului de paliperidonă de o dată pe lună a fost demonstrat în studii clinice care au totalizat mai mult de 3800 de pacienți. Tratamentul continuu cu
45 palmitat de paliperidonă de o dată pe lună la pacienții care au răspuns inițial la el pentru agravarea acută a simptomelor a condus la o reducere de aproape 4 ori a riscului de recidivă comparativ cu pacienții randomizați cu placebo. O formulare la 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 probabilitatea unor mai puține oportunități de neaderare decât formulările
50 injectabile cu acțiune îndelungată disponibile în prezent, reducând astfel riscul de recidivă ca rezultat al concentrației subterapeutice în plasmă și consecințele sale negative asociate la pacienții cu schizofrenie.

Chiar și cu un medicament administrat o dată la fiecare 3 luni sau la fiecare 12 săptămâni (± 3 săptămâni) sau 13 săptămâni ±2, pacienții își pierd dozele de medicație la momentul
55 respectiv. În consecință, există o necesitate de a reiniția un regim de dozare pentru pacienții care își pierd doza programată regulat de medicație. Astfel, obiectivul prezentei cereri de brevet este de a furniza un regim de dozare a palmitatului de paliperidonă pentru pacienții care au nevoie de un tratament care și-au pierdut doza la 3 luni (± 2 săptămâni) de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de 3 luni de palmitat de paliperidonă.

US 2011/105536 A1 divulgă „o metodă pentru tratarea pacienților care au nevoie de tratament psihiatric, în care pacientul menționat pierde 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 privind calitatea vieții legat de sănătate al tratamentului antipsihotic injectabil cu acțiune îndelungată pentru schizofrenie: un studiu al compromisului de moment“ și concluzionează că „cea mai mare utilitate [a fost] atribuită injecțiilor 3-lunare“. Berwaerts și colab. JAMA Psychiatry: 2015; 72(8):830-839 raportează asupra „eficacității și siguranței formulării la 3 luni de palmitat de paliperidonă vs placebo pentru prevenirea recidivei din schizofrenie“ și afirmă că „în comparație cu placebo, formularea la 3 luni de palmitat de paliperidonă administrată de 4 ori pe an a întârziat semnificativ timpul până la recidivă la pacienții cu schizofrenie“. Chue și colab. Expert Rev. Neurother. 12(12), 1383-1397 (2012) este o revizuire a palmitatului de paliperidonă care afirmă că „a fost dezvoltată acum injecția de paliperidonă cu acțiune îndelungată (PLAI)“ care este „administrată lunar prin injecție intramusculară (deltoid sau gluteal)“.

15

REZUMATUL INVENȚIEI

Intr-un aspect, prezenta invenție furnizează un depozit injectabil de palmitat de paliperidonă pentru utilizare în tratarea unui pacient care are nevoie de tratamentul psihiatric selectat dintre psihoză, schizofrenie, sau tulburare bipolară care a fost tratat cu un depozit de palmitat de paliperidonă injectabil la 3 luni, în care pacientul menționat pierde pentru o perioadă mai mare de sau egală cu patru luni și până la nouă luni (inclusiv de exemplu patru luni sau mai mult dar până la nouă luni sau mai puțin) următoarea doză de întreținere programată a depozitului de palmitat de paliperidonă injectabil la 3 luni, printr-un regim de dozare cuprinzând:

(1) administrarea intramuscular în mușchiul deltoid al pacientului menționat a unei prime doze de încărcare de reinițiere a unui depozit lunar injectabil de palmitat de paliperidonă;
 (2) administrarea intramuscular în mușchiul deltoid sau gluteal al pacientului menționat a unei a doua doze de reinițiere a depozitului lunar injectabil de palmitat de paliperidonă în aproximativ a 4-a zi până la aproximativ a 12-a zi (de exemplu aproximativ a 8-a zi \pm 4) după administrarea menționatei prime doze de încărcare de reinițiere; și
 (3) administrarea intramuscular în mușchiul deltoid sau gluteal al pacientului menționat a formulării la 3 luni de reinițiere de palmitat de paliperidonă în intervalul de aproximativ 175mg ec. până la aproximativ 525 mg ec. în aproximativ a 23-a zi până la aproximativ a 37-a zi (de exemplu în aproximativ a 30-a zi \pm 7) după administrarea celei de-a doua doze de reinițiere de palmitat de paliperidonă injectabil lunar;
 în care menționatele doze de încărcare de reinițiere prima și a doua și formularea la 3 luni de reinițiere a dozei de palmitat de paliperidonă sunt selectate din tabelul de mai jos pe baza cantităților dozei pierdute.

Doza pierdută de PP3M	Administrarea de PP1M, două doze (în mușchiul deltoid)		Apoi administrarea de PP3M (în mușchiul deltoid ^a sau gluteal)
	Prima doză de reinițiere	A doua doză de reinițiere	Doză de întreținere
175 mg ec.	50 mg ec.	50 mg ec.	175 mg ec.
263 mg ec.	75 mg ec.	75 mg ec.	263 mg ec.
350 mg ec.	100 mg ec.	100 mg ec.	350 mg ec.
525 mg ec.	100 mg ec.	100 mg ec.	525 mg ec.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție furnizează un depozit injectabil de palmitat de paliperidonă pentru utilizare în tratarea unui pacient care are nevoie de tratamentul psihiatric selectat dintre psihoză, schizofrenie, sau tulburare bipolară care a fost tratat cu un depozit de palmitat de paliperidonă injectabil la 3 luni, în care pacientul menționat pierde pentru o perioadă de nouă luni sau mai mult următoarea doză de întreținere programată a depozitului de palmitat de paliperidonă injectabil la 3 luni, printr-un regim de dozare cuprinzând:

(1) administrarea intramuscular în mușchiul deltoid al pacientului menționat a unei prime doze de încărcare de reinițiere de 150 mg ec. a unui depozit injectabil lunar de palmitat de paliperidonă;
 (2) administrarea intramuscular în mușchiul deltoid al pacientului menționat a unei a doua doze de încărcare de reinițiere de 100 mg ec. de depozit injectabil lunar de palmitat de paliperidonă în aproximativ a 4-a zi până la aproximativ a 12-a zi după administrarea menționatei prime doze de încărcare de reinițiere;

50

(3) administrarea intramuscular în mușchiul deltoid sau gluteal al pacientului menționat a unei prime doze de întreținere de reinițiere de 50 mg ec. până la aproximativ 150 mg ec. de depozit injectabil lunar de palmitat de paliperidonă în aproximativ a 23-a zi până la aproximativ a 37-a zi după administrarea menționată a doua doze de încărcare de reinițiere;

5 (4) administrarea intramuscular în mușchiul deltoid sau gluteal al pacientului menționat a unei a doua doze de întreținere de reinițiere de la aproximativ 50 mg ec. până la aproximativ 150 mg ec. de depozit injectabil lunar de palmitat de paliperidonă în aproximativ a 23-a zi până la aproximativ a 37-a zi după administrarea primei doze suplimentare de întreținere;

10 (5) administrarea intramuscular în mușchiul deltoid sau gluteal al pacientului menționat a unei a treia doze de întreținere de reinițiere de la aproximativ 50 mg ec. până la aproximativ 150 mg ec. de depozit injectabil lunar de palmitat de paliperidonă în aproximativ a 23-a zi până la aproximativ a 37-a zi după administrarea celei de-a doua doze de întreținere; și

15 (6) administrarea intramuscular în mușchiul deltoid sau gluteal al pacientului menționat de la aproximativ 175 mg ec. până la aproximativ 525 mg ec. din formularea la 3 luni de palmitat de paliperidonă în aproximativ a 23-a zi până la aproximativ a 37-a zi după administrarea celei de-a treia doze de întreținere de palmitat de paliperidonă injectabil lunar.

Realizările preferate ale invenției sunt definite în revendicările dependente.

20 Dozele de întreținere suplimentare pot fi administrate înaintea readministrării formulării la 3 luni de palmitat de paliperidonă (de exemplu a patra doză de întreținere, a cincea doză de întreținere).

Acesta și alte obiecte și avantaje din prezenta invenție pot fi apreciate dintr-o revizuire a prezentei cereri de brevet.

25 DESCRIERE DETALIATĂ A FIGURILOR

FIG. 1 ilustrează trecerea de la PP1M la PP3M în săptămâna implicată 17 ± 1 Săptămână.

30 **FIGURILE 2A-2B** ilustrează ferestrele de dozare în jurul intervalului de dozare de 12 săptămâni programat regulat. Graficele rezultatelor modelate ale dozării înaintea injecțiilor programate în mod regulat de (A) 525 mg ec. PP3M (B) 175 mg ec. PP3M.

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

35 **FIGURILE 4A-4C** ilustrează concentrația plasmatică preconizată de PP3M (525 mg ec.). Graficele rezultatelor modelate ale dozării pierdute pentru (A) <4 luni. (B) între 4 până la 9 luni (C) >9 luni.

40 DESCRIERE DETALIATĂ

Suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 3 luni este o medicație antipsihotică care reprezintă 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 palmitat de paliperidonă la 3 luni este adecvată pentru tratamentul tulburărilor psihotice incluzând dar fără limitare la schizofrenie și/sau tulburările schizoafective. Se recomandă ca suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 3 luni să fie administrată pacienților care au fost tratați în mod adecvat cu suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 1 lună (de exemplu INVEGA SUSTENNA®) timp de câteva luni și se recomandă timp de cel puțin patru luni.

45 Suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 3 luni va fi preferabil furnizată cu o doză adecvată de palmitat de paliperidonă în general în intervalul de aproximativ 250 mg până la aproximativ 900 mg de palmitat de paliperidonă pentru a furniza pacientului o concentrație terapeutică susținută de paliperidonă pe intervalul de dozare al celor trei luni. Preferabil suspensia apoasă cu eliberare prelungită pentru injecție intramusculară va fi furnizată în concentrații ale dozei de aproximativ 273 mg, 410 mg, 546 mg, și 819 mg palmitat de paliperidonă. Produsul medicamentos hidrolizează până la radicalul activ, paliperidonă, conducând la concentrații ale dozei de 175 mg ec., 263 mg ec., 350 mg ec., și 525 mg ec. de paliperidonă, în mod respectiv.

50 Suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 3 luni este furnizată preferabil într-o seringă preumplută (copolimer de olefină ciclică) preumplută cu oricare dintre 175 mg ec. (0,875 mL), 263 mg ec. (1,315 mL), 350 mg ec. (1,75 mL), sau 525 mg ec. (2,625 mL) suspensie de paliperidonă (ca 273 mg, 410 mg, 546 mg, sau 819 mg palmitat de paliperidonă) cu un opritor cu piston și capac la varf (cauciuc de bromobutil), un opritor posterior,

60 și 2 tipuri de ace disponibile comercial: un ac de siguranță de 22G cu pereți subțiri, de 1½ inci și un ac de siguranță de 22G cu pereți subțiri, de 1 inci.

Suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 3 luni este destinată numai pentru uz intramuscular. Nu se recomandă să nu se administreze pe orice altă cale. Trebuie avută grijă să se evite injecția neatentă într-un vas de sânge. Doza ar trebui să fie administrată într-o singură injecție; aceasta nu ar trebui să fie administrată în injecții divizate deoarece aceasta ar modifica profilul eliberării și nu s-a studiat în studiile clinice. Este de preferat ca injecțiile să fie administrate încet, adânc în mușchiul deltoid sau gluteal. Suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 3 luni este de preferat să fie administrată utilizând numai ace cu perete subțire pentru a reduce riscul de blocaj.

Injecția deltoidă

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

- Pentru pacienții care cântăresc mai puțin de 90 kg, este recomandat acul de 1 inci, de 22 gauge cu perete subțire.

- Pentru pacienții care cântăresc 90 kg sau mai mult, este recomandat acul de 1 1/2 inci, de 22 gauge cu perete subțire.

În prezent este de preferat ca suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 3 luni să fie administrată în centrul mușchiului deltoid. Este de asemenea de preferat ca injecțiile deltoide să fie alternate între cei doi mușchi deltoizi.

Injecția gluteală

În prezent, dimensiunea preferată a acului pentru administrarea suspensiei injectabile cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 3 luni în mușchiul gluteal este acul de 1 1/2 inci, de 22 gauge cu perete subțire indiferent de greutatea pacientului. Este de preferat ca suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 3 luni să fie administrată în cadrantul superior-exterior al mușchiului gluteal. Este de asemenea de preferat ca injecțiile gluteale să fie alternate între cei doi mușchi gluteali.



Administrarea incompletă



Pentru a evita o administrare incompletă a suspensiei injectabile cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 3 luni, se recomandă ca, pentru a se asigura că dozele sunt administrate complet, 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 se asigura o suspensie omogenă și a se asigura că acul nu se înfundă în timpul injecției.

Este de preferat ca suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 3 luni să fie utilizată numai după ce suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 1 lună (de exemplu INVEGA SUSTENNA®) a fost stabilită ca tratament adecvat timp de cel puțin patru luni. Pentru a stabili o doză de întreținere consecventă, este de preferat ca cel puțin ultimele două doze de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 1 lună să fie de aceeași concentrație a dozajului înainte de debutul suspensiei injectabile cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 3 luni.

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

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

Dacă ultima doză de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 1 lună este de aproximativ:		Inițiază suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 3 luni la aproximativ următoarea doză:
50 mg ec.		175 mg ec.
75 mg ec.		263 mg ec.

Dacă ultima doză de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 1 lună este de aproximativ:		Inițiază suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 3 luni la aproximativ următoarea doză:
100 mg ec.		350 mg ec.
150 mg ec.		525 mg ec.
Conversia de la suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 1 lună de 39 mg nu a fost studiată.		

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

Dozele pierdute

10 Fereastra de dozare

Pierderea dozelor de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 3 luni ar trebui să fie evitată. Totuși, în cazuri excepționale, pacienților le poate fi dată injecția cu până la aproximativ 2 săptămâni înainte sau după punctul în timp la 3 luni.

Doză pierdută de > 3½ luni și ≤ 4 luni de la ultima injecție

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

20 Doza pierdută este 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 de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 3 luni, NU se administrează următoarea doză de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 3 luni. În schimb, se utilizează regimul de re-începere prezentat în Tabelul 2.

- 25 **Tabelul 2. Regimul de re-începere după pierderea de ≥4 luni până la 9 luni a dozei de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită la 3 luni**

Ultima doză de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită la 3 luni	Administrarea de PP1M, două doze la o săptămână distanță (în mușchiul deltoid)			Apoi administrarea dozei de suspensie injectabilă cu eliberare prelungită la 3 luni (în mușchiul deltoid^a sau gluteal)	
	Ziua 1		Ziua 8		La 1 lună după ziua 8
175 mg ec.	50 mg ec.	→	50 mg ec.	→	175 mg ec.
263 mg ec.	75 mg ec.	→	75 mg ec.	→	263 mg ec.
350 mg ec.	100 mg ec.	→	100 mg ec.	→	350 mg ec.
525 mg ec.	100 mg ec.	→	100 mg ec.	→	525 mg ec.

Vezi Instrucțiuni pentru utilizare pentru selecția acului injecției deltoide pe baza greutateii corporale.

Doză pierdută de > 9 luni de la ultima injecție

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

35 Dozarea suspensiei injectabile cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 1 lună

Eticheta publicată a medicamentului SUA pentru suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 1 lună INVEGA SUSTENNA® furnizează instrucțiunile de dozare adecvată pentru un astfel de produs la diferite doze. Acest regim de dozare este de

5 asemenea descris în general în Cererea de brevet S.U.A. nr. 20090163519 pentru tratarea unui pacient psihiatric utilizând paliperidonă ca un ester de palmitat de paliperidonă în formularea cu eliberare susținută de 1 lună. Pentru a atinge 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 ziua 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 la începerea tratamentului. Este de preferat ca pacienților să li se administreze prima doză în ziua 1, a doua doză în ziua 8 după prima doză și a treia doză în ziua 36 de 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 se asigura că este atins un potențial nivel plasmatic terapeutic de paliperidonă, cel puțin prima doză de încărcare de aproximativ 150 mg-ec. de paliperidonă ca un ester de palmitat de paliperidonă poate fi administrată în ziua 1 de tratament. Pentru a se asigura suplimentar că este atins un potențial nivel plasmatic terapeutic de paliperidonă de către pacient, prima doză de încărcare și a doua doză de încărcare care variază între de la aproximativ 100 mg-ec. până la aproximativ 150 mg-ec. de paliperidonă ca un ester de palmitat de paliperidonă pot fi administrate. Pentru a menține un nivel terapeutic în plasmă, dozele care urmează după aceea sau doza de întreținere care variază de la aproximativ 25 mg-ec. până la 150 mg-ec. per lună poate fi administrată. Doza de întreținere poate fi administrată intramuscular în mușchiul deltoid sau gluteal, și este preferat mușchiul gluteal. Cei având calificare obișnuită în domeniu vor înțelege că doza de întreținere poate fi titrată în sus sau în jos având în vedere starea pacienților cum ar fi răspunsul la medicație și funcția renală.

25 Modelele au indicat că poate exista flexibilitate în durata celei de-a doua doze de încărcare și doza de întreținere a regimului de dozare de întreținere pentru suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 1 lună. De exemplu, a doua doză de încărcare poate fi administrată în cadrul duratei de aproximativ a 8-a zi \pm 4 zile (sau aproximativ 1 săptămână \pm 4 zile) după administrarea primei doze de încărcare. Prin urmare, a doua doză de încărcare poate fi administrată de la aproximativ a 4-a până la aproximativ a 12-a zi după prima doză de încărcare a dozării inițiale. În mod similar, doza de întreținere poate fi administrată în cadrul duratei de aproximativ a 30-a zi \pm 7 zile după administrarea primei doze de încărcare. Prin urmare, doza de întreținere poate fi administrată de la aproximativ a 23-a zi până la aproximativ a 37-a zi după administrarea celei de-a doua doze de încărcare a dozării inițiale. Momentul flexibil al administrării furnizează un beneficiu suplimentar al tratamentului pentru pacienții care pot necesita administrarea mai devreme sau și-au pierdut doza, într-o fereastră scurtă, a tratamentului programat fără a afecta eficacitatea tratamentului.

35 Modelele sau simulările au indicat de asemenea că suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 1 lună poate fi administrată prin injecție intramusculară în fie mușchiul deltoid fie gluteal. Prima și a doua doză de încărcare a regimului de inițiere pot fi administrate în mușchiul deltoid iar doza de întreținere a regimului de întreținere poate fi administrată în fie mușchiul deltoid fie gluteal. Injecția în mușchiul deltoid poate fi administrată cu un ac de 1 inci, 23 Gauge (G) sau 1,5 inci, 22 G pe baza greutateii pacientului. Pentru pacienții a căror greutate corporală este mai mică de aproximativ 90 kg sau 200 lb, poate fi utilizat un ac de 1 inci, 23 G pentru administrare, iar pentru aceia a căror greutate corporală este egală sau mai mare de aproximativ 90 kg sau 200 lb, poate fi utilizat un ac de 1,5 inci, 22 G pentru administrare. Injecția în mușchiul gluteal poate fi administrată cu un ac de 1,5 inci, 22 G pentru toate greutatele corporale.

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

55 Pentru pacienții care au primit anterior medicamente antipsihotice orale, un tratament de trecere la suspensia injectabilă cu eliberare prelungită de palmitat de paliperidonă la 1 lună 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 la 1 lună și administrarea unei a doua doze de încărcare de palmitat de paliperidonă la 1 lună, iar regimul de dozare de întreținere poate cuprinde administrarea unei doze de întreținere de palmitat de paliperidonă la 1 lună. Antipsihoticele orale anterioare pot fi întrerupte la momentul începerii

60

tratamentului de trecere sau al administrării primei dozări de încărcare cu palmitat de paliperidonă la 1 lună.

5 Doza de întreținere lunară poate fi determinată pe baza stării pacientului și/sau a severității bolii. Prima doză de încărcare preferată poate varia de la aproximativ 156 mg până la aproximativ 234 mg de palmitat de paliperidonă, și mai preferabil aproximativ 234 mg. A doua doză de încărcare preferată poate varia de la aproximativ 78 mg până la aproximativ 156 mg, și mai preferabil aproximativ 156 mg. Doza de întreținere lunară preferată poate varia de la aproximativ 39 până la aproximativ 234 mg, și mai preferabil aproximativ 117 mg. Ulterior, pe baza tolerabilității pacientului și/sau a eficacității medicamentului, doza de întreținere poate fi 10 ajustată suplimentar lunar pentru a obține eficacitatea optimă a tratamentului. Pacienții pot fi monitorizați timp de câteva luni pentru a asigura întregul efect al ajustării dozei din cauza caracteristicii de eliberare prelungită a palmitatului de paliperidonă.

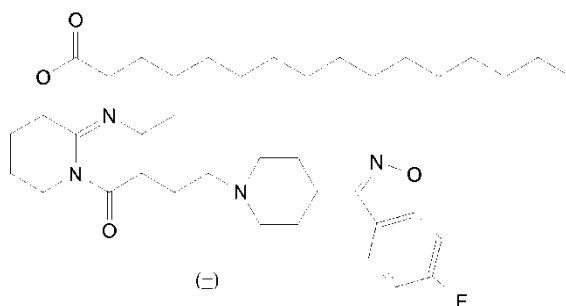
15 Pe baza simulărilor farmacocinetice, pacienții stabiliți anterior pe paliperidonă din tablete orale pot obține o expunere la stare de echilibru a paliperidonei similară în timpul tratamentului de întreținere cu injecția intramusculară de palmitat de paliperidonă lunară. De exemplu, pacienții stabiliți pe paliperidonă orală de aproximativ 3 mg pot obține o expunere la starea de echilibru a paliperidonei similară cu injecția intramusculară de palmitat de paliperidonă de aproximativ 39 mg până la aproximativ 78 mg. În mod similar, pacienții stabiliți pe paliperidonă orală de aproximativ 6 mg și de aproximativ 12 mg pot obține o expunere la starea de echilibru a paliperidonei similară cu injecția intramusculară de palmitat de paliperidonă de aproximativ 117 mg și de aproximativ 234 mg, în mod respectiv. Prin urmare, în timpul regimului de întreținere, pacienților stabiliți anterior pe paliperidonă din tablete orale li se poate administra doza adecvată de palmitat de paliperidonă din formularea injectabilă corespunzătoare dozei stabilizate de paliperidonă orală.

25 Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „doză stabilizată“ se referă la doza care trebuie să fie administrată conform regimului de dozare stabilit. Preferabil, doza stabilizată poate fi doza de întreținere a regimului de dozare lunar de întreținere înaintea unei doze pierdute.

De asemenea utilizați în acest document, termenii „prima doză de încărcare a regimului de reinițiere“, „prima doză a regimului de reinițiere“, „prima doză de reinițiere“ sau variante ale acestora se referă la doza care trebuie să fie administrată în ziua 1 când pacienții revin la tratament. În mod similar, termenii „a doua doză de încărcare a regimului de reinițiere“, „a doua doză a regimului de reinițiere“, „a doua doză de reinițiere“ sau variante ale acestora se referă la doza care trebuie să fie administrată după o săptămână după ziua 1 de tratament; și termenii „doza de întreținere a regimului de reinițiere“, „doza de întreținere de reinițiere“ sau variante ale acestora se referă la doza care trebuie să fie administrată lunar după ziua 8 de tratament.

Formulările suspensiei injectabile cu eliberare prelungită

40 Esterii de paliperidonă sunt agenți psihotici aparținând clasei chimice a derivaților de benzizoxazol, care conțin un amestec racemic de (+)- și (-)- paliperidonă, 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-benzizoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il. Formula structurală este:



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

Formulările apoase de depozit adecvate sunt descrise în Brevetul SUA nr. 6.077.843. Formulările la 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 aproximativ 9 μm până la aproximativ 4 μm.

Formularea apoasă la 1 lună ar fi preferabil o suspensie de nano particule în care nano particulele ar fi de o dimensiune medie mai mică de aproximativ 2.000 nm până la aproximativ 100 nm. Preferabil nano particulele ar avea o dimensiune medie a particulei (d50) de la aproximativ 1.600 nm până la aproximativ 400 nm și cel mai preferabil 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.

Așa cum s-a utilizat în acest document, o dimensiune medie a particulei (d50) eficientă mai mică de aproximativ 2.000 nm înseamnă că cel puțin 50% din particule au un diametru mai mic de aproximativ 2.000 nm atunci când se măsoară prin tehnici convenționale cunoscute în domeniu, cum ar fi fracționarea fluxului câmpului de sedimentare, spectroscopia de corelație fonică sau centrifugarea pe disc. Referitor la dimensiunea medie a particulei eficientă, este de preferat cel puțin aproximativ 90%, de exemplu aproximativ 5.000 nm. Cel mai preferabil, aproximativ 90% din particule au o dimensiune mai mică de aproximativ 4.400 nm.

Formulările apoase cu nanoparticule de depozit la 1 lună adecvate 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, tampoane și un agent izotonizant.

Modificatorii de suprafață utili ai formulărilor de palmitat de paliperidonă se crede că includ pe aceia care aderă fizic la suprafața agentului activ dar nu se leagă chimic la aceasta. Modificatorii de suprafață adecvați 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 de suprafață preferați includ surfactanți neionici și anionici. Exemplele reprezentative de excipienți includ gelatină, cazeină, lecitină (fosfatide), gumă de salcâm, colesterol, tragacant, acid stearic, clorură de benzalconiu, stearat de calciu, monostearat de gliceril, alcool cetostearilic, ceară emulsifiantă de cetomacrogol, esterii de sorbitan, alchil eterii de polioxietilenă, de exemplu, eterii macrogol cum ar fi cetomacrogol 1000, derivați de ulei de ricin și polioxietilenă, esterii ai acizilor grași cu sorbitan de polioxietilenă, de exemplu, TWEENSM disponibil comercial, polietilen glicoli, stearați de polioxietilenă, dioxid de siliciu coloidal, fosfați, dodecilsulfat de sodiu, carboximetilceluloză de calciu, carboximetilceluloză de sodiu, metilceluloză, hidroxietilceluloză, hidroxipropilceluloză, ftalat de hidroxipropilmetilceluloză, celuloză necristalină, silicat de aluminat de magneziu, trietanolamină, alcool polivinilic (PVA), poloxameri, tiloxapol și polivinilpirolidonă (PVP). Cei mai mulți dintre acești excipienți sunt descriși în detaliu în Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicat în comun de American Pharmaceutical Association și Pharmaceutical Society of Great Britain, Pharmaceutical Press, 1986. Modificatorii de suprafață sunt disponibili comercial și/sau pot fi preparați prin tehnici cunoscute în domeniu. Pot fi utilizați doi sau mai mulți modificatori de suprafață în combinație.

Modificatorii de suprafață preferați în mod special includ polivinilpirolidonă; tiloxapol; poloxameri, cum ar fi PLURONICSM F68, F108 și F127 care sunt copolimeri bloc de oxid de etilenă și oxid de propilenă disponibili de la BASF; poloxamine, cum ar fi TETRONICSM 908 (T908) care este un copolimer bloc tetrafuncțional derivat din adăugarea secvențială de oxid de etilenă și oxid de propilenă la etilendiamina disponibilă de la BASF; dextran; lecitină; Aerosol OTSM (AOT) care este un dioctil ester de acid sulfosuccinic de sodiu disponibil de la Cytec Industries; DUPONOLSM P care este un lauril sulfat de sodiu disponibil de la DuPont; TRITONSM X-200 care este un sulfonat de alchil aril polieter disponibil de la Rohm și Haas; TWEENSM 20, 40, 60 și 80 care sunt esterii ai acizilor grași cu sorbitan de polioxietilenă disponibili de la ICI Speciality Chemicals; SPANSM 20, 40, 60 și 80 care sunt esterii de sorbitan ai acizilor grași; ARLACELSM 20, 40, 60 și 80 care sunt esterii de sorbitan ai acizilor grași disponibili de la Hercules, Inc.; CARBOWAXSM 3550 și 934 care sunt polietilen glicoli disponibili de la Union Carbide; CRODESTASM F110 care este un amestec de stearat de zaharoză și distearat de zaharoză disponibil de la Croda Inc.; CRODESTASM SL-40 care este disponibil de la Croda, Inc.; clorură de hexildecil trimetil amoniu (CTAC); albumină din ser bovin și SA90HCO adică C₁₈H₁₇CH₂(CON(CH₃)CH₂(CHOH)₄CH₂OH)₂. Modificatorii de suprafață care s-a descoperit ca fiind utili în mod special includ tiloxapol și un poloxamer, preferabil, PluronicSM F108 și PluronicSM F68.

PluronicSMF108 corespunde cu poloxamerul 338 și este copolimerul bloc de polioxietilenă, polioxipropilenă care se conformează în general formulei HO[CH₂CH₂O]_x[CH(CH₃)CH₂O]_y[CH₂CH₂O]_zH în care valorile medii ale x, y și z sunt în mod respectiv 128, 54 și 128. Alte denumiri comerciale ale poloxamerului 338 sunt Hodag

NONIONIC™ 1108-F disponibil de la Hodag, și SYNPERONIC™ PE/F108 disponibil de la ICI Americas.

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

10 Particulele acestei invenții pot fi preparate printr-o metodă care cuprinde etapele de dispersare a palmitatului de paliperidonă într-un mediu lichid de dispersie și aplicând mijloace mecanice în prezența mediilor de măcinare pentru a reduce dimensiunea particulelor agentului antipsihotic la o dimensiune medie a particulei eficiente. 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 atrițiune.

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

20 Palmitatul de paliperidonă sub formă micronizată poate fi preparat utilizând tehnici cunoscute în domeniu. Este de preferat ca dimensiunea particulei de palmitat de paliperidonă micronizat să fie mai mică de aproximativ 100 μm după cum s-a determinat prin analiza cu site. Dacă dimensiunea particulei de palmitat de paliperidonă micronizat 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.

25 Palmitatul de paliperidonă micronizat poate fi apoi adăugat la un mediu lichid în care este în mod esențial insolubil pentru a forma un premix. Concentrația de palmitat de paliperidonă în mediul lichid (procentaj de masă 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 în 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 aproximativ 7% (m/v). Este de preferat în prezent să se utilizeze o concentrație de aproximativ 100 mg eq de paliperidonă per ml sau aproximativ 156 mg de palmitat de paliperidonă per ml.

30 O procedură mai preferată implică adăugarea unui modificator de suprafață la premix înainte de supunerea sa la mijloace mecanice pentru a reduce dimensiunea medie a particulelor eficiente. Concentrația modificatorului de suprafață (procentaj de masă 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 aproximativ 7% (m/v).

35 Premixul poate fi utilizat direct prin supunerea lui la mijloace mecanice pentru a reduce dimensiunea medie eficientă a particulelor în dispersie până la mai puțin de aproximativ 2.000 nm. Este de preferat ca premixul să fie utilizat direct atunci când este utilizată o moară cu bile pentru atrițiune. Alternativ, agentul antipsihotic și, opțional, modificatorul de suprafață, pot fi dispersați în mediul lichid utilizând agitare adecvată cum ar fi, de exemplu, o moară cu rolă sau un mixer de tip Cowles, până când este obținută o dispersie omogenă.

40 Mijloacele mecanice aplicate pentru a reduce dimensiunea medie eficientă a particulelor de antipsihotic pot lua convenabil forma unei mori de dispersie. Morile de dispersie adecvate includ o moară cu bile, o moară de atrițiune, o moară cu vibrații, o moară planetară, mori cu medii cum ar fi o moară cu nisip și o moară cu perle. O moară cu mediu este preferată datorită timpului de măcinare relativ mai scurt necesar pentru a furniza reducerea dorită în dimensiune a particulelor. Pentru măcinarea cu medii, vâscozitatea evidentă a premixului preferabil este oriunde între aproximativ 0,1 Pa•s și aproximativ 1 Pa•s. Pentru măcinarea cu bile, vâscozitatea evidentă a premixului preferabil este oriunde între aproximativ 1 mPa•s și aproximativ 100 mPa•s.

45 Mediile de măcinare pentru etapa de reducere a dimensiunii particulelor pot fi selectate dintre mediile rigide preferabil sub formă sferică sau particulară având o dimensiune medie mai mică de aproximativ 3 mm și, mai preferabil, mai mică de aproximativ 1 mm. Astfel de medii pot furniza dezirabil particulele invenției cu timpi de procesare mai scurți și conferă mai puțină uzură echipamentului de măcinare. Selecția materialului pentru mediul de măcinare se crede că nu este critică. Totuși, aproximativ 95% ZrO stabilizat cu medii de măcinare de magneziu, silicat de

zirconiu, și sticlă furnizează particule care sunt acceptabile pentru prepararea compozițiilor farmaceutice. În plus, alte medii, cum ar fi perle polimerice, oțel inoxidabil, titaniu, aluminiu și aproximativ 95% ZrO stabilizat cu itriu, sunt utile. Mediile de măcinare preferate au o densitate mai mare de aproximativ 2,5 g/cm³ și includ aproximativ 95% ZrO stabilizat cu magneziu și perle polimerice.

5 Timpul de atrițiune poate varia pe larg și depinde în primul rând de mijloacele mecanice particulare și de condițiile de procesare selectate. Pentru morile cu rulare, pot fi necesari timpi de procesare de până la două zile sau mai mult pentru particulele de dimensiune mai mică.

10 Particulele trebuie să fie reduse în dimensiune la o temperatură care nu degradează în mod 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 echipament de răcire convențional. Metoda este efectuată convenabil în condiții de temperatură ambiantă și la presiuni de procesare care sunt sigure și eficiente pentru procedeul de măcinare.

15 Modificatorul de suprafață, dacă nu este prezent în premix, trebuie să fie adăugat la dispersie după atrițiune într-o cantitate cum s-a descris pentru premixul de mai sus. Apoi, dispersia poate fi amestecată prin, de exemplu, agitare în mod viguros. Opțional, dispersia poate fi supusă la o etapă de sonicare utilizând, de exemplu, o sursă de alimentare cu ultrasunete.

20 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 dintre un conservant și un agent de izotonizare. Ingredientele particulare pot funcționa ca doi sau mai mulți dintre acești agenți simultan, de exemplu se comportă ca un conservant și un tampon, sau se comportă ca un tampon și un agent de izotonizare.

25 Agenții de punere în suspensie adecvați 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, alginati, chitosan, dextrans, gelatină, polietilen glicoli, eteri de polioxietilen și polioxi-propilen. Preferabil este utilizată carboximetil celuloza de sodiu într-o concentrație de aproximativ 0,5 până la aproximativ 2%, cel mai preferabil aproximativ 1% (m/v).

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

35 Agenții de tamponare adecvați sunt sare a acizilor slabi și ar trebui să fie utilizați în cantitate suficientă pentru a face dispersia neutră până la foarte puțin bazică (până la valoarea de pH de aproximativ 8,5), preferabil în intervalul de pH de aproximativ 7 până la aproximativ 7,5. Este de preferat în special utilizarea unui amestec de fosfat disodic acid (anhidru) (de obicei aproximativ 0,9% (m/v)) și fosfat diacid de sodiu monohidrat (de obicei aproximativ 0,6% (m/v)). Acest tampon face de asemenea dispersia izotonică și, în plus, mai puțin predispusă la floclurarea esterului suspendat în aceasta.

40 Conservanții sunt antimicrobiene și anti-oxidanți care pot fi selectați din grupul constând din acid benzoic, alcool benzilic, hidroxianisol butilat, hidroxitoluen butilat, clorbutol, un galat, un hidroxibenzoat, EDTA, fenol, clorocrezol, metacrezol, clorură de benzetoniu, clorură de miristil-gama-picolmiu, acetat fenilmercuric și timerosal. În particular, poate fi utilizat alcool benzilic într-o concentrație de până la aproximativ 2% (m/v), preferabil cu până la aproximativ 1,5% (m/v).

45 Agenții izotonizanți sunt, de exemplu, clorura de sodiu, dextroza, manitolul, sorbitolul, lactoza, sulfatul de sodiu. Suspensiile cuprind 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, se utilizează de la aproximativ 1% până la aproximativ 3% (m/v), în special de la aproximativ 1,5% până la aproximativ 2% (m/v) dintr-unul sau mai mulți electroliți pentru a face suspensia izotonică, aparent deoarece ionii ajută la prevenirea floclurării esterului suspendat. În particular, electroliții tamponului servesc ca agent de izotonizare.

50 O caracteristică dezirabilă în mod special pentru o formulare injectabilă de depozit se referă la ușurința cu care poate fi administrată. În particular o astfel de injecție ar trebui să fie fezabilă utilizând un ac pe cât de fin posibil într-un interval de timp care este pe cât de 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 astfel de vâscozitate sau mai scăzută pot fi ambele preluate ușor într-o seringă (de exemplu dintr-o

fiolă), și injectate printr-un ac fin (de exemplu un ac de 21G 1? inci, 22G 2 inci, 22G 1? inci sau 23G 1 inci). Acele preferate pentru injecție sunt ace de 22G 1½ inci cu perete regulat și de 23G 1 inci cu perete regulat.

5 Ideal, suspensiile apoase în conformitate cu prezenta invenție vor cuprinde cât mai mult promedicament care poate fi tolerat astfel încât să păstreze volumul injectat la minimum, și cât mai puțin posibil din celelalte ingrediente. În particular pentru formularea la 3 luni compoziția va avea (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 face neutrul spre foarte ușor bazic (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) conservanți; și (f) apă q.s. ad 100%. Cel mai preferabil ingredientele inactive din formularea la 3 luni vor fi polisorbitat 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 apa pentru injecție. În particular, o astfel de compoziție pentru formularea la 1 lună va cuprinde din masă 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 spre 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) cu până la aproximativ 2% (m/v) conservanți; și (f) apă q.s. ad 100%. Preferabil suspensia apoasă va fi realizată în condiții sterile și nu vor fi utilizați conservanți. Metodele adecvate pentru a prepara aseptice palmitatul de paliperidonă sunt descrise în WO 2006/114384.

25 Forma de dozare apoasă preferată conține ingrediente inactive care sunt polisorbitat 20, polietilen glicol 4000, acid citric monohidrat, fosfat disodic acid 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 este exprimată ca miligrame (mg) de palmitat de paliperidonă. Dozarea cu palmitat de paliperidonă poate fi exprimată de asemenea ca mg echivalente (mg ec.) 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 ec., de paliperidonă, în mod respectiv. Pentru dozarea de depozit la trei luni este de preferat să se dozeze pacienții cu aproximativ 175 mg ec. până la aproximativ 525 mg ec. paliperidonă sau aproximativ 273 mg până la aproximativ 819 mg palmitat de paliperidonă.

35 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 experimentului pentru o „tulburare mentală“ și „boală mentală“ se referă la acelea furnizate în Diagnostic and Statistical Manual (DSM IV), American Psychological Association (APA). Cei având calificare obișnuită în domeniu vor aprecia că esterii de paliperidonă (de exemplu palmitat 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 este evidențiată psihoza, comportamentul agresiv, anxietatea sau depresia. Schizofrenia se referă la afecțiunile 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 bipolară II. DSM-IV-TR a fost elaborat de Task Force on Nomenclature and Statistics al American Psychiatric Association, 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 nomenclaturi, nosologii, și sisteme de clasificare alternative pentru afecțiunile psihologice patologice și că aceste sisteme evoluează odată cu progresul științific medical. Exemplele de afecțiuni psihologice patologice care pot fi tratate includ, dar nu sunt limitate la, Retardarea mentală ușoară (317), Retardarea mentală moderată (318.0), Retardarea mentală severă (318.1), Retardarea mentală profundă (318.2), Retardarea mentală de severitate nespecificată (319), Tulburările autiste (299.00), Tulburarea Rett (299.80), Tulburările de dezintegrare ale copilăriei (299.10), Tulburarea Asperger (299.80), Tulburarea de dezvoltare pervazivă care nu este specificată altfel (299.80), Tulburarea cu deficit de atenție/hiperactivitate de tip combinat (314.01), Tulburarea cu deficit de atenție/hiperactivitate de tip predominant neatent (314.00), Tulburarea cu

deficit de atenție/hiperactivitate de tip predominant hiperactiv-impulsiv (314.01), Tulburarea cu deficit de atenție/hiperactivitate NOS (314.9), Tulburarea de comportament (Tipul debutului în copilărie și al adolescentului 312.8), Tulburarea sfidătoare de opoziție (313.81), Tulburarea de comportament disruptivă care nu este specificată altfel (312.9), Tipul agresiv solitar (312.00),
5 Tulburarea de conduită, de tip nediferențiat (312.90), Tulburarea Tourette (307.23), Tulburarea cronică cu tic motor sau vocal (307.22), Tulburarea cu tic tranzitoriu (307.21), Tulburarea cu tic NOS (307.20), Delirul intoxicației cu alcool (291.0), Delirul retragerii alcoolului (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), Intoxicația cu amfetamină sau un simpatomimetic care acționează în mod similar (292.89), Delirul cu amfetamină sau un simpatomimetic care acționează în mod similar (292.81), Psihoza indusă cu amfetamină sau un simpatomimetic care acționează în mod similar cu vedenii (292.11), Psihoza indusă cu amfetamină sau un simpatomimetic care acționează în mod similar cu halucinații (292.12), Tulburarea psihotică indusă de canabis cu vedenii (292.11), Tulburarea psihotică indusă de canabis cu halucinații (292.12), Intoxicația cu cocaină (292.89), Delirul din intoxicația cu cocaină (292.81), Tulburarea psihotică indusă de cocaină cu vedenii (292.11), Tulburarea psihotică indusă de cocaină cu halucinații (292.12), Intoxicația cu halucinogen (292.89), Delirul din intoxicația cu halucinogen (292.81), Tulburarea psihotică indusă de halucinogen cu vedenii (292.11), Tulburarea psihotică indusă de halucinogen cu vedenii (292.12), Tulburarea de dispoziție indusă de halucinogen (292.84), Tulburarea de anxietate indusă de halucinogen (292.89), Tulburarea legată de halucinogen care nu este specificată altfel (292.9), Intoxicația cu inhalant (292.89), Delirul din intoxicația cu inhalant (292.81), Demența persistentă indusă de inhalant (292.82), Tulburarea psihotică indusă de inhalant cu vedenii (292.11), Psihoza indusă de inhalant cu halucinații (292.12), Tulburarea de dispoziție indusă de inhalant (292.89), Tulburarea de anxietate indusă de inhalant (292.89), Tulburarea legată de inhalant care nu este specificată altfel (292.9), Delirul din intoxicația cu opioide (292.81), Tulburarea psihotică indusă de opioide cu vedenii (292.11), Tulburarea psihotică indusă de opioide cu halucinații (292.12), Tulburarea de dispoziție indusă de opioide (292.84), Intoxicația cu fenciclidină (PCP) sau o arilciclohexilamină care acționează în mod similar (292.89), Delirul din intoxicația cu fenciclidină (PCP) sau o arilciclohexilamină care acționează în mod similar (292.81), Tulburarea psihotică indusă de fenciclidină (PCP) sau o arilciclohexilamină care acționează în mod similar cu vedenii (292.11), Tulburarea psihotică indusă de fenciclidină (PCP) sau o arilciclohexilamină care acționează în mod similar cu halucinații (292.12), Tulburarea de dispoziție cu fenciclidină (PCP) sau o arilciclohexilamină care acționează în mod similar (292.84), Tulburarea de anxietate indusă de fenciclidină (PCP) sau o arilciclohexilamină care acționează în mod similar (292.89), Tulburarea legată de fenciclidină (PCP) sau o arilciclohexilamină care acționează în mod similar care nu este specificată altfel (292.9), Intoxicația cu sedative, hipnotice sau anxiolitice (292.89), Delirul din intoxicația de sedare, hipnotică sau anxiolitică (292.81), Delirul de retragere a sedării, hipnoticului sau anxioliticului (292.81), Demența persistentă indusă de sedare, hipnotice sau anxiolitice (292.82), Tulburarea psihotică indusă de sedare, hipnotice sau anxiolitice cu vedenii (292.11), Tulburarea psihotică indusă de sedare, hipnotice sau anxiolitice cu halucinații (292.12), Tulburarea de dispoziție indusă de sedare, hipnotice sau anxiolitice (292.84), Tulburarea de anxietate indusă de sedare, hipnotice sau anxiolitice (292.89), Intoxicația cu altă substanță (sau necunoscută) (292.89), Delirul indus de altă substanță (sau necunoscută) (292.81), Demența persistentă indusă de altă substanță (sau necunoscută) (292.82), Tulburarea psihotică indusă de altă substanță (sau necunoscută) cu vedenii (292.11), Tulburarea psihotică indusă de altă substanță (sau necunoscută) cu halucinații (292.12), Tulburarea de dispoziție indusă de altă substanță (sau necunoscută) (292.84), Tulburarea de anxietate indusă de altă substanță (sau necunoscută) (292.89), Tulburarea cu altă substanță (sau necunoscută) care nu este specificată altfel (292.9), Tulburarea obsesiv-compulsivă (300.3), Tulburarea de stres post-traumatic (309.81), Tulburarea de anxietate generalizată (300.02), Tulburarea de anxietate care nu este specificată altfel (300.00), Tulburarea dimorfică a corpului (300.7), Hipocondria (sau Nevroza hipocondriacă) (300.7), Tulburarea de somatizare (300.81), Tulburarea somatoformă nediferențiată (300.81), Tulburarea somatoformă care nu este specificată altfel (300.81), Tulburarea explozivă intermitentă (312.34), Cleptomania (312.32), Jocul de noroc patologic (312.31), Piromania (312.33), Tricotilomania (312.39), și Tulburarea de control al impulsului NOS (312.30), Schizofrenia, Tipul paranoid, (295.30), Schizofrenia, Dezorganizată (295.10), Schizofrenia, Tipul catatonie, (295.20), Schizofrenia, Tipul nediferențiat (295.90), Schizofrenia, Tipul rezidual (295.60), Tulburarea schizofreniformă (295.40), Tulburarea schizoafectivă (295.70), Tulburarea delirantă (297.1), Tulburarea psihotică scurtă (298.8), Tulburarea psihotică comună (297.3), Tulburarea psihotică din cauza unei afecțiuni medicale generale cu vedenii (293.81), Tulburarea psihotică din cauza unei afecțiuni medicale

5 generale cu halucinații (293.82), Tulburările psihotice care nu sunt specificate altfel (298.9), Depresia majoră, episod unic, sever, fără caracteristici psihotice (296.23), Depresia majoră, recurentă, severă, fără caracteristici psihotice (296.33), Tulburarea bipolară, mixtă, severă, fără caracteristici psihotice (296.63), Tulburarea bipolară, mixtă, severă, cu caracteristici psihotice (296.64), Tulburarea bipolară, maniacală, severă, fără caracteristici psihotice (296.43), Tulburarea bipolară, maniacală, severă, cu caracteristici psihotice (296.44), Tulburarea bipolară, depresivă, severă, fără caracteristici psihotice (296.53), Tulburarea bipolară, depresivă, severă, cu caracteristici psihotice (296.54), Tulburarea Bipolară II (296.89), Tulburarea bipolară care nu este specificată altfel (296.80), Tulburările de personalitate, paranoice (301.0), Tulburările de personalitate, schizoide (301.20), Tulburările de personalitate, schizotipice (301.22), Tulburările de personalitate, antisociale (301.7), și Tulburările de personalitate, de frontieră (301.83). Numerele din paranteze se referă la categoriile DSM-IV-TR.

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

20 Aceia 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 greutate corporală per zi. Pentru dozarea lunară de depozit este de preferat să se dozeze pacienții cu aproximativ 25 mg-ec. până la aproximativ 150 mg ec. paliperidonă sau aproximativ 39 mg până la aproximativ 234 mg palmitat de paliperidonă. Cantitatea de palmitat de paliperidonă este furnizată într-o cantitate suficientă pentru a furniza doza echivalentă de paliperidonă după ce radicalul de acid palmitic este îndepărtat de la ester (de
25 exemplul 156 mg corespunde cu paliperidonă 100mg). Pentru dozarea de depozit la trei luni este de preferat să se dozeze pacienții cu aproximativ 175 mg ec. până la aproximativ 525 mg ec. paliperidonă sau aproximativ 273 mg până la aproximativ 819 mg palmitat de paliperidonă.

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

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

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

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

Exemplul 1. Metodologie

Modele farmacocinetice la populație

35 Un model cuprinzător de farmacocinetică (PK) a populației a fost dezvoltat pentru palmitat 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 condiționată de ordinul întâi (FOCE), pentru a estima parametrii PK ai populației de paliperidonă după administrarea dozei unice și multiple de PP3M. Modelul PK al populației a fost construit utilizând datele dintr-un studiu de fază-I (NCT01559272) și fază-III (NCT01529515). Modelul PK final al populației a fost bazat pe mostrele PK 8990 de la 651 de pacienți.

40 Modelele cu PP1M și PP3M au fost modele cu un compartiment cu eliminare de ordinul întâi. În sub-modelul absorbției PP1M, o fracțiune a dozei a intrat în compartimentul central relativ repede printr-un proces de ordinul zero. După un anumit interval de timp, fracțiunea rămasă a dozei a intrat în circulația sistemică printr-un proces de prim ordin. Sub-modelul absorbției PP3M a constat din 2 procese de absorbție saturabile.

Simulările bazate pe model

50 Modelul PK al populației a fost utilizat pentru simularea scenariilor regimului de dozare predefinit. Concentrațiile plasmatice de paliperidonă au fost simulate pe baza estimatelor modelului PK final al populației utilizând profilele de la 5000 de pacienți. Populația de pacienți pentru simulare a fost construită prin eșantionare, cu înlocuirea datelor demografice de la pacienți în setul de date utilizat pentru dezvoltarea modelelor de PP1M⁴ și PP3M. Simulările PK au fost efectuate în NONMEM versiunea 7.3.0 și gestionarea / procesarea datelor din rezultatele NONMEM a fost efectuată utilizând R 3.0.2 (NONMEM User Guides, soluții Icon Development,

Ellicott City, MD). Mediana populației și intervalul de predicție de 90% din profilurile de concentrație plasmatică-timp simulate au fost reprezentate grafic și prezentate grafic pentru a evalua rezultatul.

Ferestrele de dozare și dozele pierdute

5

- Simulările au fost efectuate pentru a evalua fereastra de dozare în timpul:
 - (i) trecerii de la PP1M (150 sau 50 mg ec.) la PP3M (525 sau 175 mg ec.) în săptămâna 17 și cu o fereastră de dozare de ± 1 săptămână; și
 - (ii) terapiei de întreținere cu PP3M (525 sau 175 mg ec.) în săptămâna regulată 12 și cu o fereastră de dozare de ± 1 până la 3 săptămâni

10

- Profilurile de concentrație în plasmă - timp ale paliperidonei au fost de asemenea simulate pentru scenariile dozei pierdute când a fost pierdută a treia doză de PP3M de 525 mg ec. și tratamentul a fost reinițiat în funcție de durata de la ultima doză.

15

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

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

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

Tabelul 5. Regimul de reinițiere a dozării pentru simulările de doză pierdută

Interval de timp al dozei pierdute	Tratament de reinițiere
<4 luni	Se continuă PP3M Q12W
4-9 luni	tratament reinițiat cu 2 injecții deltoide de PP1M separate de o săptămână, urmate de dozarea cu PP3M Q12W
>9 luni	injecție deltoidă cu 150 mg ec. PP1M în ziua 1 și injecție deltoidă cu 100 mg ec. PP1M în ziua 8, urmate de 3 injecții suplimentare cu PP1M, înainte de continuarea dozării cu PP3M Q12W

20

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

Evaluarea Q12W vs Q13W

25

- În final, au fost efectuate de asemenea simulări pentru a compara dozarea Q12W vs Q13W la stare stabilă cu PP3M și pentru a demonstra impactul dozării efective la 3 luni (13 săptămâni) asupra nivelurilor de paliperidonă.

Rezultate:

În FIG. 1 trecerea de la PP1M la PP3M la o lipsă din săptămâna 17 ± 1 săptămână conducând la:

Tabelul 6

Fereastră		C _{min} (ng/mL)
+1 săptămână	Referință	11,6
doză de 50 mg ec. PP1M trecută la 175 mg ec. PP3M	Modificată	10,2
-1 săptămână	Referință	58,2
doză de 150 mg ec. PP1M trecută la 525 mg ec. PP3M	Modificată	60,2

30

După cum s-a ilustrat prin FIG. 1 trecerea de la 50 mg ec. PP1M la 175 mg ec. PP3M în Săptămâna 18 în loc de Săptămâna 17 a condus la o scădere a C_{min} de la 11,6 ng/mL la 10,2 ng/mL, și trecerea de la 150 mg ec. PP1M la 525 mg ec. PP3M la Săptămâna 16 în loc de Săptămâna 17 a condus la o creștere a C_{max} de la 58,2 ng/mL la 60,2 ng/mL. Aceste modificări în concentrațiile plasmatiche sunt relativ mici atunci când este lăsată o fereastră de ± 1 săptămână la momentul trecerii de la PP1M la PP3M.

35

În FIGURILE 2A-2B s-a modelat PP3M cu o săptămână a dozării de 12 săptămâni. În FIG. 2A simulările de -X săptămâni au fost efectuate cu cea mai mare concentrație a dozei PP3M

de 525 mg ec. pentru a simula un scenariu de cel mai rău caz (adică, cel mai mare % de creștere a C_{max}).

Tabelul 7

525 mg ec. PP3M	C_{max} (ng/mL)
Referință	56,4
Modificată (-1 săptămână)	57,1
Modificată (-2 săptămâni)	58,0
Modificată (-3 săptămâni)	58,8

- 5 În FIG. 2B simulările de +X săptămâni au fost efectuate cu cea mai joasă concentrație a dozei de PP3M de 175 mg ec. pentru a simula un scenariu de cel mai rău caz (adică, cel mai mare % de scădere a C_{min}) deoarece cea mai mică doză are cel mai scurt $t_{1/2}$ evident.

Tabelul 8

175 mg ec. PP3M	C_{min} (ng/mL)
Referință	11,0
Modificată (+1 săptămâni)	10,3
Modificată (+2 săptămâni)	9,7
Modificată (+3 săptămâni)	9,0

10

După stabilizarea pe PP3M, administrarea de 175 mg ec. PP3M:

- 1 săptămână mai târziu decât este programat: C_{min} a scăzut cu 0,7 ng/mL
 2 săptămâni mai târziu decât este programat: C_{min} a scăzut cu 1,3 ng/mL
 3 săptămâni mai târziu decât este programat: C_{min} a scăzut cu 2,0 ng/mL

15

După stabilizarea pe PP3M, administrarea de 525 mg ec. PP3M,

- 1 săptămână mai devreme decât este programat: C_{max} a crescut cu 0,7 ng/mL
 2 săptămâni mai devreme decât este programat: C_{max} a crescut cu 1,6 ng/mL
 3 săptămâni mai devreme decât este programat: C_{max} a crescut cu 2,4 ng/mL

20

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

25

FIG. 4A-4C ilustrează concentrația plasmatică prezisă de PP3M (525 mg. ec.) la diferite intervale de timp. Au fost observate rezultate plasmatice similare ale paliperidonei pentru alte concentrații ale dozajului. Concentrația plasmatică similară a paliperidonei ca înainte de doza pierdută a fost obținută prin următorul tratament de reinițiere:

30

- PP3M pierdut de <4 luni, tratament reinițiat cu injecțiile obișnuite de PP3M
- PP3M pierdut între 4-9 luni, tratament reinițiat cu 2 injecții deltoide de PP3M separate de o săptămână, urmate de dozarea Q12W cu PP3M utilizând regimul descris în tabelul de mai jos:

Tabelul 9 Regimul de re-inițiere după pierderea a ≥ 4 luni până la 9 luni a PP3M

35

Ultima doză de PP3M	Administrarea PP3M, două doze la o săptămână distanță (în mușchiul deltoid)			Apoi administrarea PP3M (în mușchiul deltoid ^a sau gluteal)	
	Ziua 1		Ziua 8		1 lună după ziua 8
175 mg ec.	50 mg ec.	→	50 mg ec.	→	175 mg ec.
263 mg ec.	75 mg ec.	→	75 mg ec.	→	263 mg ec.
350 mg ec.	100 mg ec.	→	100 mg ec.	→	350 mg ec.
525 mg ec.	100 mg ec.	→	100 mg ec.	→	525 mg ec.

- PP3M pierdut timp de >9 luni, tratament reinițiat cu PP3M timp de 4 luni înainte de continuarea cu PP3M Q12W

- Concentrația de $\geq 7,5$ ng/mL a fost menținută timp de 10 până la 14 luni după întreruperea PP3M de 350 și 525 mg ec.
- Concentrația de paliperidonă de 7,5 ng/mL este asociată cu 60% ocupare a receptorului D_2 , și se crede că este necesară pentru eficacitatea antipsihotică⁵. Aceste simulări susțin prin urmare re-începerea cu cel puțin 4 luni de tratament cu PP1M (înainte de trecerea la PP3M) dacă o doză de întreținere de PP3M este pierdută timp de mai mult de 9 luni.
- Simulările suplimentare au prezentat de asemenea un rezultat similar cu alte concentrații ale dozei (datele nu sunt prezentate).

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- 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
- EP-A1- 2 529 757
- PIERRE CHUE ET AL: "A review of paliperidone palmitate", EXPERT REVIEW OF NEUROTHEAPEUTICS, vol. 12, no. 12, 9 December 2012 (2012-12-09), pages 1383-1397, XP055525726, GB ISSN: 1473-7175, DOI: 10.1586/ern.12.137
- US-A1- 2009 163 519
- OSBORNE ET AL.: 'Health-related quality of life advantage of longacting injectable antipsychotic treatment for schizophrenia: a time trade-off study' HEALTH AND QUALITY OF LIFE OUTCOMES vol. 10, no. 1, 02 April 2012, pages 1 - 9, XP021095723
- US-A1- 2011 105 536
- US-A1- 2012 277 253

(57) Revendicări:

1. Un depozit injectabil de palmitat de paliperidonă pentru utilizare în tratarea unui pacient care are nevoie de tratament psihiatric selectat dintre psihoză, schizofrenie, sau tulburare bipolară care a fost tratat cu un depozit de palmitat de paliperidonă injectabil la 3 luni, în care pacientul menționat pierde pentru o perioadă de nouă luni sau mai mult următoarea doză de întreținere programată a depozitului de palmitat de paliperidonă injectabil la 3 luni, printr-un regim de dozare cuprinzând:

(1) administrarea intramuscular în mușchiul deltoid al pacientului menționat a unei prime doze de încărcare de reinițiere de 150 mg ec. a unui depozit injectabil lunar de palmitat de paliperidonă;

(2) administrarea intramuscular în mușchiul deltoid al pacientului menționat a unei a doua doze de încărcare de reinițiere de 100 mg ec. a depozitului injectabil lunar de palmitat de paliperidonă în aproximativ a 4-a zi până la aproximativ a 12-a zi după administrarea menționatei prime doze de încărcare de reinițiere;

(3) administrarea intramuscular în mușchiul deltoid sau gluteal al pacientului menționat a unei prime doze de întreținere de reinițiere de 50 mg ec. până la aproximativ 150 mg ec. a depozitului injectabil lunar de palmitat de paliperidonă în aproximativ a 23-a zi până la aproximativ a 37-a zi după administrarea menționatei a doua doze de încărcare de reinițiere;

(4) administrarea intramuscular în mușchiul deltoid sau gluteal al pacientului menționat a unei a doua doze de întreținere de reinițiere de la aproximativ 50 mg ec. până la aproximativ 150 mg ec. a depozitului injectabil lunar de palmitat de paliperidonă în aproximativ a 23-a zi până la aproximativ a 37-a zi după administrarea primei doze suplimentare de întreținere;

(5) administrarea intramuscular în mușchiul deltoid sau gluteal al pacientului menționat a unei a treia doze de întreținere de reinițiere de la aproximativ 50 mg ec. până la aproximativ 150 mg ec. a depozitului injectabil lunar de palmitat de paliperidonă în aproximativ a 23-a zi până la aproximativ a 37-a zi după administrarea celei de-a doua doze de întreținere; și

(6) administrarea intramuscular în mușchiul deltoid sau gluteal al pacientului menționat de la aproximativ 175 mg ec. până la aproximativ 525 mg ec. a formulării la 3 luni de palmitat de

paliperidonă în aproximativ a 23-a zi până la aproximativ a 37-a zi după administrarea celei de-a treia doze de întreținere din palmitatul de paliperidonă injectabil lunar.

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

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

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

5. Un depozit injectabil de palmitat de paliperidonă pentru utilizare în tratarea unui pacient care are nevoie de tratament psihiatric selectat dintre psihoză, schizofrenie, sau tulburare bipolară care a fost tratat cu un depozit de palmitat de paliperidonă injectabil la 3 luni, în care pacientul menționat pierde pentru o perioadă mai mare de sau egală cu patru luni și până la nouă luni următoarea doză de întreținere programată a depozitului de palmitat de paliperidonă injectabil la 3 luni, printr-un regim de dozare cuprinzând:

(1) administrarea intramuscular în mușchiul deltoid al pacientului menționat a unei prime doze de încărcare de reinițiere a unui depozit injectabil lunar de palmitat de paliperidonă;

(2) administrarea intramuscular în mușchiul deltoid sau gluteal al pacientului menționat a unei a doua doze de încărcare de reinițiere a depozitului injectabil lunar de palmitat de paliperidonă în aproximativ a 4-a zi până la aproximativ a 12-a zi după administrarea menționatei prime doze de încărcare de reinițiere; și

(3) administrarea intramuscular în mușchiul deltoid sau gluteal al pacientului menționat a formulării la 3 luni de reinițiere de palmitat de paliperidonă în intervalul de aproximativ 175 mg ec. până la aproximativ 525 mg ec. în aproximativ a 23-a zi până la aproximativ a 37-a zi după administrarea celei de-a doua doze de încărcare de reinițiere a palmitatului de paliperidonă lunar injectabil în care menționatele doze de încărcare de reinițiere prima și a doua și formularea la 3 luni de reinițiere a dozei de palmitat de paliperidonă sunt selectate din tabelul de mai jos pe baza cantității dozei pierdute.

Doza pierdută de PP3M	Administrarea PP1M, două doze (în mușchiul deltoid)		Apoi administrarea PP3M (în mușchiul deltoid sau gluteal)
	Prima doză de reinițiere	A doua doză de reinițiere	Doza formulării la 3 luni de reinițiere
175 mg ec.	50 mg ec.	50 mg ec.	175 mg ec.
263 mg ec.	75 mg ec.	75 mg ec.	263 mg ec.
350 mg ec.	100 mg ec.	100 mg ec.	350 mg ec.
525 mg ec.	100 mg ec.	100 mg ec.	525 mg ec.

6. Depozitul injectabil de palmitat de paliperidonă pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 5, în care pacientul menționat are nevoie de tratament pentru psihoză.

7. Depozitul injectabil de palmitat de paliperidonă pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 5 în care pacientul menționat are nevoie de tratament pentru schizofrenie.

8. Depozitul injectabil de palmitat de paliperidonă pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 5 în care pacientul menționat are nevoie de tratament pentru tulburare bipolară.

9. Depozitul injectabil de palmitat de paliperidonă pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1, 3, 5, sau 7, în care schizofrenia este o afecțiune listată în DSM-IV-TR în categoria 295.xx.

10. Depozitul injectabil de palmitat de paliperidonă pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1, 4, 5, sau 8, în care tulburarea bipolară este o afecțiune listată în DSM-IV-TR în categoria 296.xx.

FIG. 1

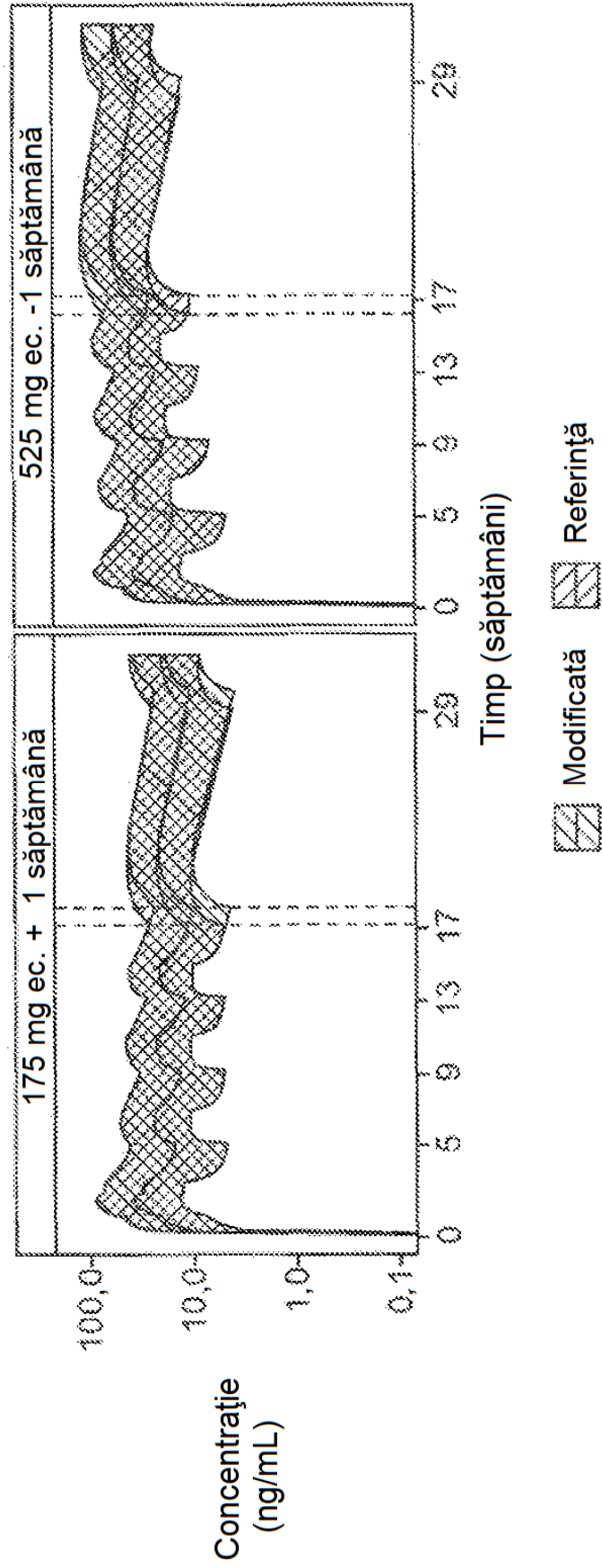
Trecerea de la PP1M la PP3M în săptămâna de resetare 17 ± 1 săptămână

FIG. 2A

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

Înainte de injecția programată regulat (525 mg ec. PP3M)

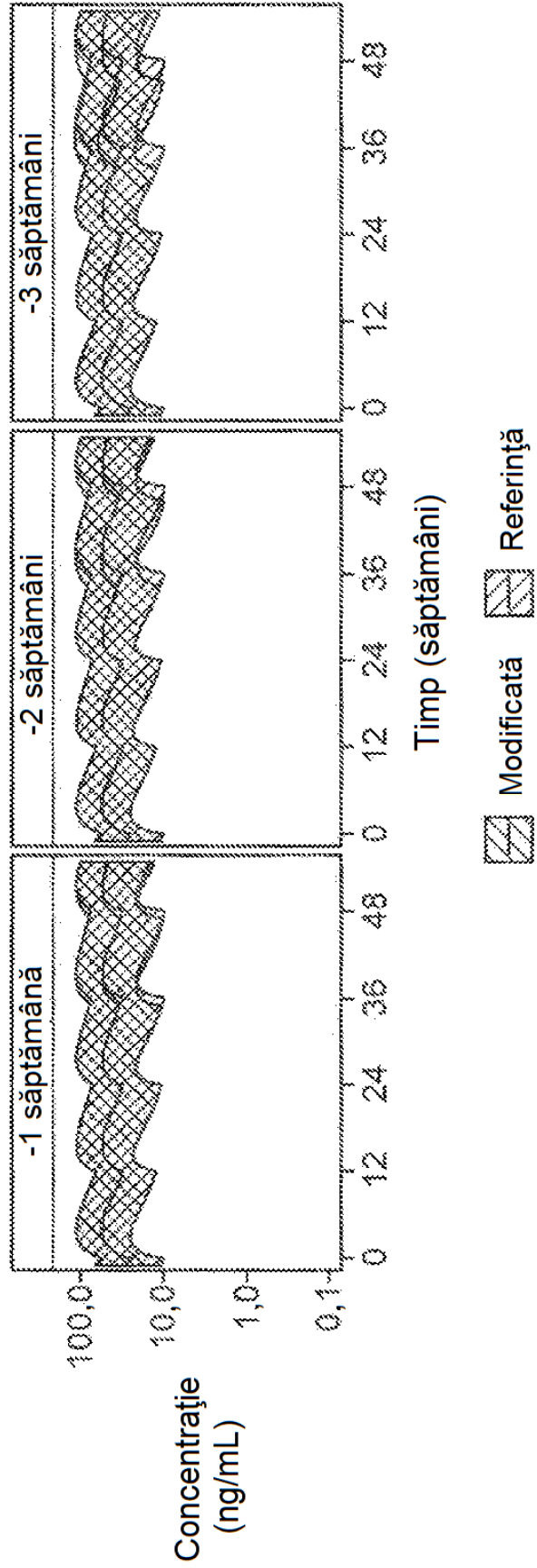


FIG. 2B

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

După injecția programată regulată (175 mg ec. PP3M)

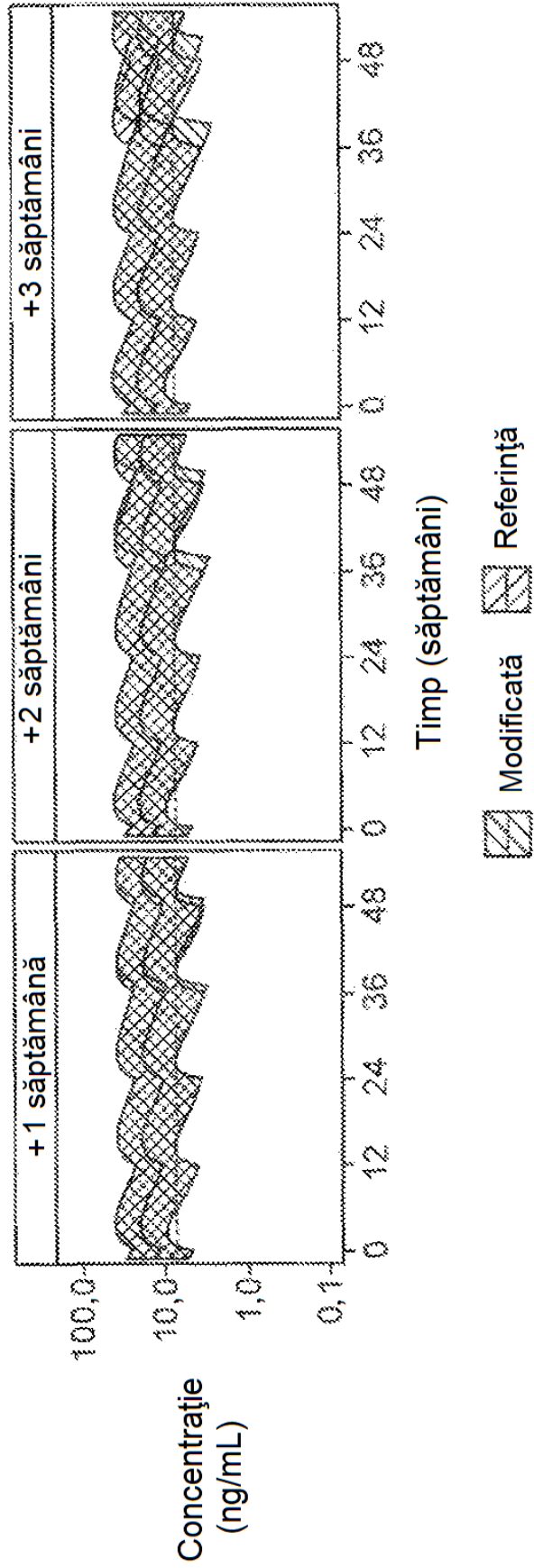


FIG. 3

Ilustrație a ferestrelor de dozare pentru regimul de dozare cu PP1M și PP3M

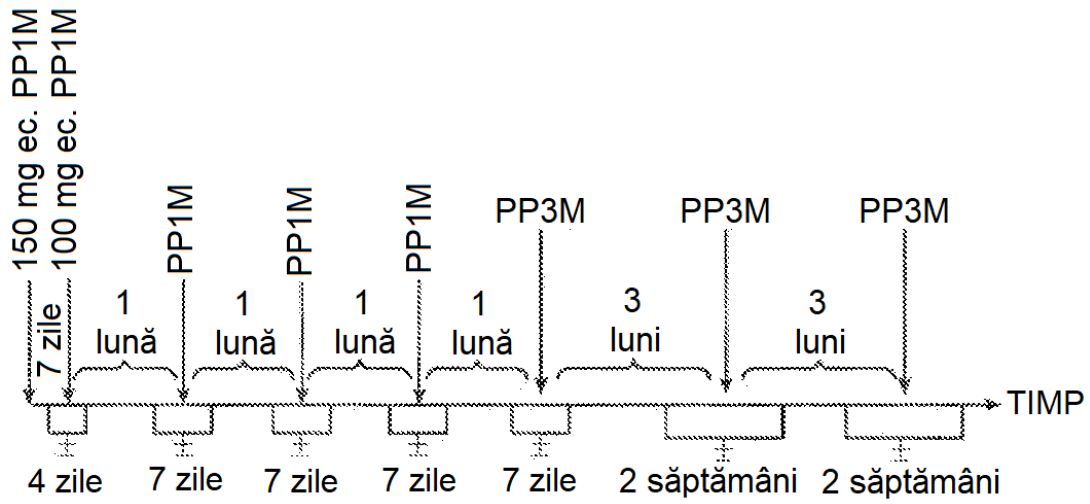


FIG. 4A

Concentrația plasmatică prezisă de PP3M (525 mg ec.)

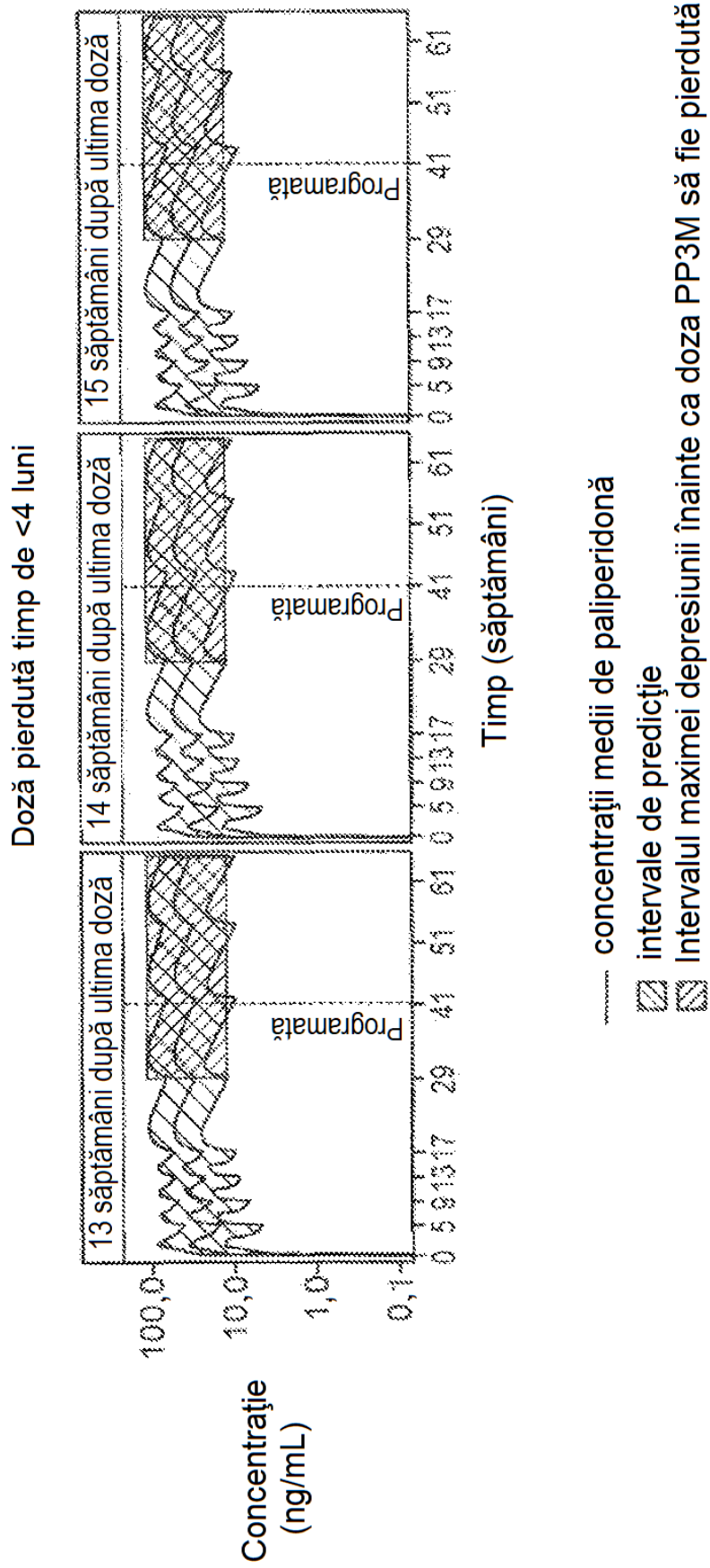


FIG. 4B

Concentrația plasmatică prezisă de PP3M (525 mg ec.)

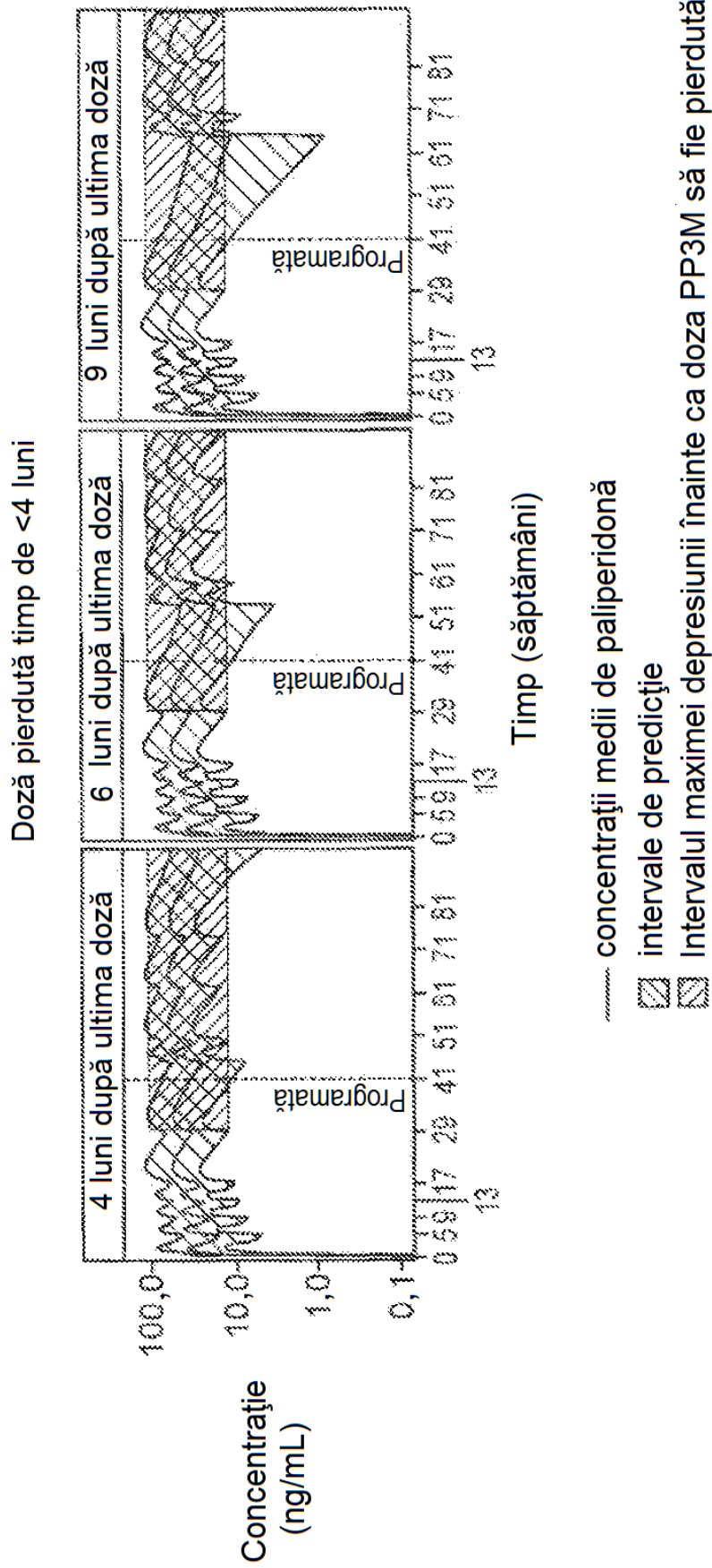
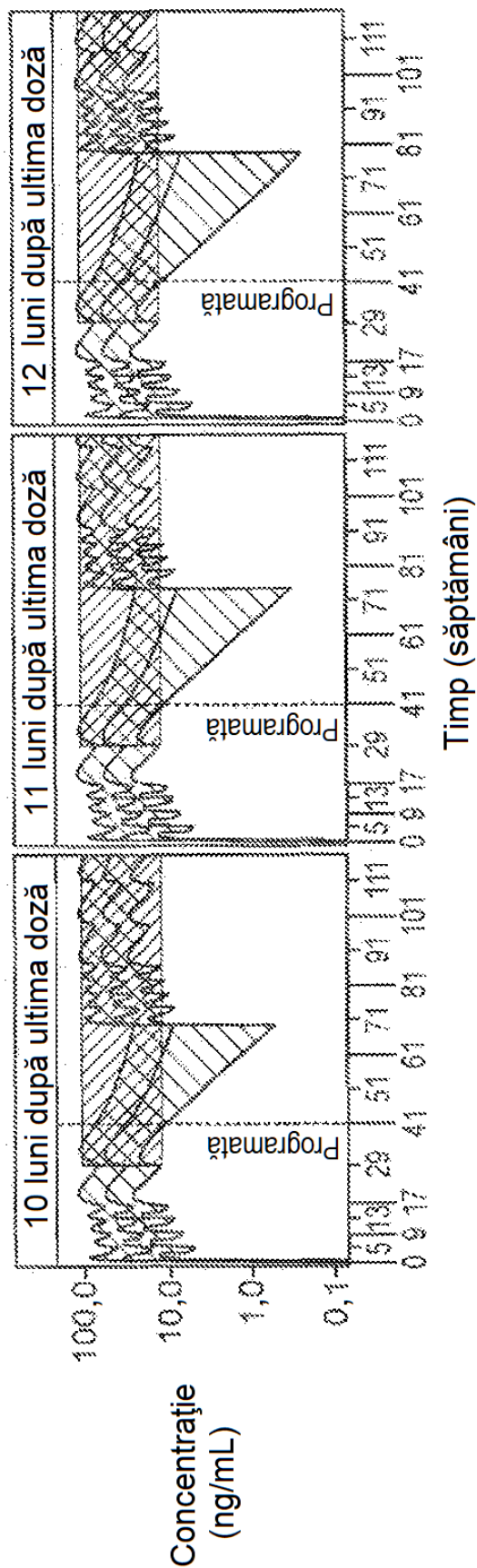


FIG. 4C

Concentrația plasmatică prezisă de PP3M (525 mg ec.)

Doză pierdută timp de <4 luni



— concentrații medii de paliperidonă

▨ intervale de predicție

▨ Intervalul maximei depresiunii înainte ca doza PP3M să fie pierdută