

EI58150R/EX7603R

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo n. 3744326

a nome di:

Janssen Pharmaceutica NV

"Regime di dosaggio per dosi mancate per esteri di paliperidone iniettabili ad azione prolungata"

DESCRIZIONE

CAMPO DELL'INVENZIONE

Questa invenzione è definita nelle rivendicazioni allegate e riguarda un metodo per trattare pazienti che hanno mancato un trattamento con formulazione in sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi.

FONDAMENTO DELL'INVENZIONE

I farmaci antipsicotici sono il pilastro del trattamento di schizofrenia, disturbo schizoaffettivo, e disturbi schizofreniformi. Gli antipsicotici sono stati introdotti per la prima volta a metà degli anni '50. Questi farmaci tipici o di prima generazione sono generalmente efficaci nel tenere sotto controllo i sintomi positivi della schizofrenia, ma sono meno efficaci nel moderare i sintomi negativi o il deterioramento cognitivo associato alla malattia. Antipsicotici atipici o farmaci di seconda generazione, rappresentati da risperidone e olanzapina, sono stati sviluppati negli anni '90, e sono generalmente caratterizzati da efficacia contro i sintomi sia positivi che negativi associati alla schizofrenia.

Paliperidone palmitato è l'estere palmitato di paliperidone (9-idrossi-risperidone), un antagonista monoamminergico che presenta l'antagonismo caratteristico verso D₂ di dopamina e serotonina (5-idrossitriptamina di tipo 2A) dei farmaci antipsicotici atipici, di seconda generazione. Paliperidone (9-OH risperidone) è il principale metabolita attivo del risperidone. Paliperidone per somministrazione a rilascio controllato osmotico (OROS) a rilascio prolungato (ER), come una formulazione in compresse, è commercializzato negli Stati Uniti (U.S.A.) per il trattamento della schizofrenia e mantenimento dell'effetto.

Paliperidone palmitato ogni 3 mesi è in via di sviluppo come una nanosospensione acquosa iniettabile, intramuscolare (i.m.), a lunga durata per il trattamento della schizofrenia e altre malattie correlate che sono normalmente trattate con farmaci antipsicotici. A causa della solubilità in acqua estremamente bassa, gli esteri di paliperidone come paliperidone palmitato si dissolvono lentamente dopo un'iniezione i.m. prima di idrolizzarsi con paliperidone ed essere disponibili nella circolazione sistemica.

Molti pazienti con malattie mentali raggiungono la stabilità dei sintomi con i farmaci antipsicotici orali

disponibili; tuttavia, si stima che fino al 75% abbia difficoltà a aderire a un regime di trattamento orale giornaliero, cioè problemi di aderenza. I problemi di aderenza spesso risultano in peggioramento dei sintomi, risposta al trattamento subottimale, ricadute frequenti e ri-ospedalizzazioni, e un'incapacità di trarre beneficio da terapie riabilitative e psicosociali. Iniezione di paliperidone palmitato una volta al mese è stata sviluppata per fornire concentrazioni di paliperidone nel plasma prolungate, che possono migliorare notevolmente l'aderenza al dosaggio. Paliperidone palmitato formulato come una nanosospensione acquosa è descritto in Brevetti U.S.A. N. 6.077.843 e 6.555.544. Inoltre, un regime di dosaggio di paliperidone palmitato per trattare i pazienti è descritto in Pubblicazione di Domanda di Brevetto U.S.A. N. 20090163519.

Paliperidone palmitato è un farmaco antipsicotico atipico somministrato mediante iniezione. La formulazione originale di paliperidone palmitato era un antipsicotico una volta al mese ed è stata approvata per il trattamento della schizofrenia negli adulti in numerosi paesi. Il profilo di efficacia e tollerabilità acuta e prolungata di paliperidone palmitato una volta al mese è stato dimostrato in studi clinici per un totale di più di 3800 pazienti. Il trattamento continuo con paliperidone palmitato una volta al mese in pazienti che hanno inizialmente risposto ad esso per un peggioramento acuto dei sintomi ha portato ad una riduzione di quasi 4 volte del rischio di ricaduta rispetto ai pazienti randomizzati con placebo. Una formulazione da 3 mesi sviluppata di recente offre un intervallo di dosaggio sostanzialmente più lungo: le iniezioni vengono somministrate una volta ogni 3 mesi. Questo intervallo di dosaggio esteso offre la prospettiva di minori opportunità di non aderenza rispetto alle formulazioni iniettabili a lunga durata attualmente disponibili, riducendo così il rischio di ricaduta a causa di una concentrazione sub-terapeutica nel plasma e delle sue conseguenze negative associate in pazienti con schizofrenia.

Anche con un farmaco somministrato una volta ogni 3 mesi o ogni 12 settimane (± 3 settimane) o 13 settimane ± 2 , i pazienti a volte mancano le loro dosi di medicinale. Di conseguenza, vi è una necessità di riprendere un regime di dosaggio per i pazienti che mancano la loro dose programmata regolarmente di medicinale. Pertanto, l'obiettivo della presente domanda è quello di fornire un regime di dosaggio di paliperidone palmitato per pazienti che necessitano di un trattamento che hanno mancato la loro dose ogni 3 mesi (± 2 settimane) di

sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi.

US 2011/105536 A1 descrive “un metodo per trattare pazienti che necessitano di trattamento psichiatrico, in cui detto paziente manca una dose stabilizzata di un regime di mantenimento mensile di paliperidone palmitato”. Osborne et al. *Health and Quality of Life Outcomes* 2012, **10**:35, discute “[i]l vantaggio nella qualità della vita correlato alla salute del trattamento antipsicotico iniettabile ad azione prolungata per la schizofrenia: uno studio di compromesso temporale” e conclude che “la massima utilità [è stata] assegnata alle iniezioni ogni 3 mesi”. Berwaerts et al. *JAMA Psychiatry*: 2015; 72(8):830-839 riporta l’ “[e]fficacia e sicurezza della formulazione di paliperidone palmitato da 3 mesi rispetto al placebo per la prevenzione delle ricadute della schizofrenia” e afferma che “[r]ispetto al placebo, la formulazione di paliperidone palmitato da 3 mesi somministrata 4 volte l’anno ritardava significativamente il tempo di ricaduta nei pazienti con schizofrenia”. Chue et al. *Expert Rev. Neurother.* 12(12), 1383-1397 (2012) è uno studio su paliperidone palmitato che afferma che “[è] stata ora sviluppata un’ iniezione di paliperidone ad azione prolungata (PLAI)” che viene “somministrata mensilmente mediante iniezione intramuscolare (nel deltoide o gluteo)”.

SOMMARIO DELL’INVENZIONE

In un aspetto, la presente invenzione fornisce un deposito di paliperidone palmitato iniettabile per uso in un metodo per trattare un paziente che necessita di trattamento psichiatrico per psicosi, schizofrenia, o disturbo bipolare che è stato trattato con una sospensione iniettabile a rilascio prolungato di paliperidone palmitato di 3 mesi, in cui un periodo maggiore o uguale a quattro mesi e fino a nove mesi è trascorso dall’ultima iniezione della sospensione iniettabile a rilascio prolungato di paliperidone palmitato di 3 mesi, mediante un regime di dosaggio comprendente:

- (1) il somministrare per via intramuscolare nel muscolo deltoide di detto paziente una prima dose di carico di ripresa di una sospensione iniettabile a rilascio prolungato di paliperidone palmitato ad 1 mese;
- (2) il somministrare per via intramuscolare nel muscolo deltoide di detto paziente una seconda dose di ripresa di una sospensione iniettabile a rilascio prolungato di paliperidone palmitato ad 1 mese al 4° giorno circa fino al 12° giorno circa dopo la somministrazione di detta prima dose di carico di ripresa; e

(3) il somministrare per via intramuscolare nel muscolo deltoide o del gluteo di detto paziente una sospensione iniettabile a rilascio prolungato di paliperidone palmitato di 3 mesi di ripresa nell'intervallo di circa 175mg eq. fino a circa 525 mg eq. al 23° giorno circa fino al 37° giorno circa dopo la somministrazione della seconda dose di ripresa di paliperidone palmitato iniettabile mensile;

in cui detta prima e seconda dose di carico di ripresa e la dose della formulazione di paliperidone palmitato da 3 mesi di ripresa sono scelte dalla tabella di seguito in base alla quantità della dose mancata

Dose di PP3M mancata	Somministrare PP1M, due dosi (nel muscolo deltoide)		Poi somministrare PP3M (nel muscolo deltoide^a o del gluteo)
	Prima dose di ripresa	Seconda dose di ripresa	Dose di mantenimento
175 mg eq.	50 mg eq.	50 mg eq.	175 mg eq.
263 mg eq.	75 mg eq.	75 mg eq.	263 mg eq.
350 mg eq.	100 mg eq.	100 mg eq.	350 mg eq.
525 mg eq.	100 mg eq.	100 mg eq.	525 mg eq.

Realizzazioni preferite dell'invenzione sono definite nelle rivendicazioni dipendenti.

Dosi di mantenimento addizionali possono essere somministrate prima della ri-somministrazione della formulazione di paliperidone palmitato da 3 mesi (ad es. una quarta dose di mantenimento, quinta dose di mantenimento).

Questo e altri obiettivi e vantaggi della presente invenzione possono essere compresi tramite uno studio della presente domanda.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELLE FIGURE

FIG. 1 illustra il passaggio da PP1M a PP3M alla settimana predefinita 17 ± 1 Settimana.

FIG. 2A-2B illustrano le finestre di dosaggio intorno all'intervallo di dosaggio di 12 settimane programmato regolarmente. Grafici dei risultati modellati del dosaggio prima di iniezioni programmate regolarmente di (A)

525 mg eq. di PP3M (B) 175 mg eq. di PP3M.

FIG. 3 illustra le finestre di dosaggio per il regime di dosaggio di PP1M e PP3M.

FIG. 4A-4C illustrano la concentrazione nel plasma prevista di PP3M (525 mg eq.). Grafici dei risultati modellati del dosaggio mancato per (A) <4 mesi (non entro il campo delle rivendicazioni allegate), (B) tra 4 e 9 mesi (C) >9 mesi (non entro il campo delle rivendicazioni allegate).

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

Sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi è un farmaco antipsicotico che è l'estere dell'ingrediente attivo paliperidone. Paliperidone è efficace per il trattamento della psicosi ed è stato usato per trattare schizofrenia e disturbi schizoaffettivi. La sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi è adatta per il trattamento di disturbi psicotici inclusi ma non limitati a schizofrenia e/o disturbi schizoaffettivi. Si raccomanda di somministrare la sospensione di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi a pazienti che sono stati trattati adeguatamente con la sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 1 mese (ad es. INVEGA SUSTENNA®) per diversi mesi e si raccomanda per almeno quattro mesi.

La sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi sarà fornita preferibilmente con una dose adeguata di paliperidone palmitato generalmente nell'intervallo di circa 250 mg fino a circa 900 mg di paliperidone palmitato per fornire al paziente una concentrazione terapeutica prolungata di paliperidone nell'arco dell'intervallo di dosaggio di tre mesi. Preferibilmente la sospensione acquosa a rilascio prolungato per iniezione intramuscolare sarà fornita in dosaggi di circa 273 mg, 410 mg, 546 mg, e 819 mg di paliperidone palmitato. Il farmaco si idrolizza con la porzione attiva, paliperidone, risultando in dosaggi di 175 mg eq., 263 mg eq., 350 mg eq., e 525 mg eq. di paliperidone, rispettivamente. La sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi è fornita preferibilmente in una siringa preriempita (copolimero ciclico di olefina) preriempita con 175 mg eq. (0,875 mL), 263 mg eq. (1,315 mL), 350 mg eq. (1,75 mL), o 525 mg eq. (2,625 mL) di sospensione di paliperidone (come 273 mg, 410 mg, 546 mg, o 819 mg di paliperidone palmitato) con un tappo a stantuffo e cappuccio protettivo (gomma bromobutilica), un supporto, e 2 tipi di aghi disponibili

in commercio: un ago di sicurezza da 22G a parete sottile, lungo 1 pollice e ½ e un ago di sicurezza da 22G a parete sottile, lungo 1 pollice.

La sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi è destinata esclusivamente ad uso intramuscolare. Non è raccomandato somministrare mediante qualsiasi altra via. Si dovrebbe prestare attenzione per evitare l'iniezione involontaria in un vaso sanguigno. La dose dovrebbe essere somministrata in un'unica iniezione; non dovrebbe essere somministrata in iniezioni divise in quanto ciò modificherebbe il profilo di rilascio e ciò non è stato studiato negli studi clinici. Si preferisce che le iniezioni vengano somministrate lentamente, in profondità nel muscolo deltoide o del gluteo. Si preferisce che la sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi venga somministrata usando solo gli aghi a parete sottile per ridurre il rischio di blocco.

Iniezione al deltoide

Attualmente la dimensione dell'ago raccomandata per la somministrazione della sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi nel muscolo deltoide è determinata dal peso del paziente:

- Per pazienti che pesano meno di 90 kg, si consiglia l'ago di calibro 22 a parete sottile, lungo 1 pollice.
- Per pazienti che pesano 90 kg o più, si consiglia l'ago di calibro 22 a parete sottile, lungo 1 pollice e ½.

Attualmente si preferisce che una sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi venga somministrata al centro del muscolo deltoide. Si preferisce inoltre che le iniezioni al deltoide siano alternate tra i due muscoli deltoidei.

Iniezione nel gluteo

Attualmente, la dimensione dell'ago preferita per la somministrazione della sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi nel muscolo del gluteo è l'ago di calibro 22 a parete sottile, lungo 1 pollice e ½ indipendentemente dal peso del paziente. Si preferisce che la sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi venga somministrata nel quadrante superiore-esterno del muscolo del gluteo. Si preferisce inoltre che le iniezioni nel gluteo siano alternate tra i due muscoli dei glutei.

Somministrazione incompleta





Per evitare una somministrazione incompleta della sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi, si raccomanda di assicurare che le dosi siano somministrate completamente e che le siringhe vengano scosse vigorosamente e/o agitate meccanicamente per ottenere una dispersione uniforme della sospensione, preferibilmente la sospensione sarà agitata vigorosamente per almeno 15 secondi entro 5 minuti prima della somministrazione per garantire una sospensione omogenea e garantire che l'ago non si ostruisca durante l'iniezione.

Si preferisce che la sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi venga usata solo dopo che la sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 1 mese (ad es. INVEGA SUSTENNA®) è stata stabilita come trattamento adeguato per almeno quattro mesi. Al fine di stabilire una dose di mantenimento coerente, si preferisce che almeno le ultime due dosi di sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 1 mese abbiano lo stesso dosaggio prima di iniziare la sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi.

Il momento preferito per iniziare a sottoporre a dosaggio un paziente con sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi è quando la dose mensile di paliperidone palmitato successiva doveva essere programmata con una dose di sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi in base alla dose di iniezione di 1 mese precedente come mostrata in Tabella 1. La sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi può essere somministrata fino a circa 7 giorni prima o dopo il punto di tempo mensile della dose di paliperidone palmitato da 1 mese successiva programmata.

Tabella 1. Conversione dall'ultima dose di sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 1 mese (INVEGA SUSTENNA®) alla dose di sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi (INVEGA TRINZA™) usando 3,5 come un moltiplicatore

<p>Se l'ultima dose di sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 1 mese è di circa:</p>		<p>Iniziare la sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi alla dose seguente:</p>
---	--	---

50 mg eq.		175 mg eq.
75 mg eq.		263 mg eq.
100 mg eq.		350 mg eq.
150 mg eq.		525 mg eq.

La conversione dalla sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 1 mese da 39 mg non è stata studiata.

In seguito alla sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi iniziale, la sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi dovrebbe essere somministrata ogni 3 mesi. Se necessario, è possibile eseguire un aggiustamento della dose ogni 3 mesi con incrementi nell'intervallo di 273 mg fino a 819 mg in base alla tollerabilità e/o efficacia nel singolo paziente. A causa della natura ad azione prolungata della sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi, la risposta del paziente ad una dose regolata potrebbe non essere evidente per diversi mesi.

Dosi mancate

Finestra di dosaggio

Dosi mancate di sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi dovrebbero essere evitate. Tuttavia, in occasioni eccezionali, ai pazienti può essere fornita l'iniezione fino a circa 2 settimane prima o dopo il punto temporale di 3 mesi.

Dose mancata > 3 mesi e ½ e < 4 mesi dall'ultima iniezione (non entro il campo delle rivendicazioni allegate)

Se sono trascorsi più di 3 mesi e ½ (fino a ma meno di 4 mesi) dall'ultima iniezione di sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi, la dose di sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi somministrata precedentemente dovrebbe essere somministrata appena possibile, per poi proseguire con le iniezioni ogni 3 mesi in seguito a questa dose.

Dose mancata maggiore o uguale a 4 mesi fino a 9 mesi dall'ultima iniezione

Se sono trascorsi 4 fino a 9 mesi dall'ultima iniezione di sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi, NON somministrare la dose successiva di sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi. Usare, invece, il regime di ripresa mostrato in Tabella 2.

Tabella 2. Regime di ripresa dopo aver mancato per ≥ 4 mesi fino a 9 mesi la dose di sospensione iniettabile a rilascio prolungato di 3 mesi

Ultima dose di sospensione iniettabile a rilascio prolungato di 3 mesi	di Somministrare PP1M, due dosi a distanza di una settimana (nel muscolo deltoide)	Poi somministrare la dose di sospensione iniettabile a rilascio prolungato di 3 mesi (nel muscolo deltoide o del gluteo)	
	Giorno 1	Giorno 8	1 mese dopo giorno 8
175 mg eq.	→ 50 mg eq.	→ 175 mg eq.	
	50 mg eq.		
263 mg eq.	75 mg eq. →	75 mg eq. →	263 mg eq.
350 mg eq.	100 mg eq. →	100 mg eq. →	350 mg eq.
525 mg eq.	100 mg eq. →	100 mg eq. →	525 mg eq.

*Si vedano le Istruzioni per l'uso per la scelta dell'ago per l'iniezione nel deltoide in base al peso corporeo.

Dose mancata > 9 mesi dall'ultima iniezione (non entro il campo delle rivendicazioni allegate)

Se sono trascorsi più di 9 mesi dall'ultima iniezione di sospensione iniettabile a rilascio prolungato di paliperidone palmitato di 3 mesi, riprendere il trattamento con sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 1 mese come descritto nelle informazioni di prescrizione per quel prodotto. La sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 3 mesi può poi essere ripresa dopo che il paziente è stato trattato adeguatamente con la sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 1

mese per almeno 4 mesi.

Dosaggio di sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 1 mese

L'etichetta farmaceutica U.S.A. pubblicata per la sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 1 mese INVEGA SUSTENNA® fornisce le istruzioni di dosaggio appropriate per tale prodotto a varie dosi. Questo regime di dosaggio è anche descritto in generale in Domanda di Brevetto U.S.A. N. 20090163519 per trattare un paziente psichiatrico che usa paliperidone come un estere palmitato di paliperidone in formulazione a rilascio prolungato da 1 mese. Per raggiungere un livello terapeutico di paliperidone nel plasma, i pazienti sono sottoposti a somministrazione per ricevere una prima dose di paliperidone palmitato al giorno 1 di trattamento, seguita da una seconda dose tra i giorni 4 fino a 12 (e preferibilmente giorno 6 fino a 10 circa) di trattamento, poi una terza dose tra i giorni 29 fino a 43 circa (e preferibilmente da circa 33 a circa 39) dall'inizio del trattamento. Si preferisce che ai pazienti venga somministrata la prima dose al giorno 1, la seconda dose al giorno 8 dopo la prima dose e la terza dose al giorno 36 dopo la prima dose. Le prime due dosi dovrebbero essere iniettate nel muscolo deltoide. Successivamente paliperidone palmitato può essere somministrato mediante iniezione circa una volta al mese (ad es. una volta ogni quattro settimane). Per assicurare il raggiungimento di un livello terapeutico potenziale di paliperidone nel plasma, almeno la prima dose di carico di circa 150 mg-eq. di paliperidone come un estere palmitato di paliperidone può essere somministrata al giorno 1 di trattamento. Per garantire inoltre che un livello terapeutico potenziale di paliperidone nel plasma viene raggiunto dal paziente, è possibile somministrare la prima dose di carico e la seconda dose di carico che variano tra circa 100 mg-eq. e circa 150 mg-eq. di paliperidone come un estere palmitato di paliperidone. Per mantenere un livello terapeutico nel plasma, è possibile somministrare successivamente le dosi seguenti o la dose di mantenimento che varia tra circa 25 mg-eq. fino a 150 mg-eq. al mese. La dose di mantenimento può essere somministrata per via intramuscolare nel muscolo deltoide o del gluteo, e il muscolo del gluteo è preferito. Coloro che hanno ordinaria esperienza nella tecnica comprenderanno che la dose di mantenimento può essere aumentata o diminuita alla luce delle condizioni dei pazienti come risposta al medicinale e funzionalità renale.

I modelli hanno indicato che può esserci flessibilità nella durata della seconda dose di carico e della dose di mantenimento del regime di dosaggio di mantenimento per la sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 1 mese. Ad esempio, la seconda dose di carico può essere somministrata entro la durata di circa l'8° giorno \pm 4 giorni (o circa 1 settimana \pm 4 giorni) dopo la somministrazione della prima dose di carico. Pertanto, la seconda dose di carico può essere somministrata da circa il 4° a circa il 12° giorno dopo la prima dose di carico del dosaggio iniziale. Analogamente, la dose di mantenimento può essere somministrata entro la durata di circa il 30° giorno \pm 7 giorni dopo la somministrazione della prima dose di carico. Pertanto, la dose di mantenimento può essere somministrata da circa il 23° giorno a circa il 37° giorno dopo la somministrazione della seconda dose di carico del dosaggio iniziale. I tempi di somministrazione flessibili forniscono un beneficio di trattamento aggiuntivo per pazienti che possono richiedere una somministrazione anticipata o che hanno mancato la dose, entro una breve finestra, del trattamento programmato senza influire sull'efficacia del trattamento.

I modelli o simulazioni indicano anche che la sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 1 mese può essere somministrata mediante iniezione intramuscolare nel muscolo deltoide o del gluteo. La prima e seconda dose di carico del regime di avvio possono essere somistrate nel muscolo deltoide e la dose di mantenimento del regime di mantenimento può essere somministrata nel muscolo deltoide o del gluteo. L'iniezione nel muscolo deltoide può essere rilasciata mediante un ago di calibro 23 (G) lungo 1 pollice o da 22 G lungo 1,5 pollici in base al peso del paziente. Per i pazienti il cui peso corporeo è inferiore a circa 90 kg o 200 lb, per la somministrazione è possibile usare un ago da 23 G lungo 1 pollice, e per quelli con pesi corporei uguali o superiori a circa 90 kg o 200 lb, per la somministrazione è possibile usare un ago da 22 G lungo 1,5 pollici. L'iniezione nel muscolo del gluteo può essere rilasciata mediante un ago da 22 G lungo 1,5 pollici per tutti i pesi corporei.

A titolo di esempio, viene fornito un regime di dosaggio per far passare i pazienti da un altro farmaco antipsicotico iniettabile alla sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 1 mese comprendente il somministrare nel muscolo deltoide il regime di dosaggio iniziale comprendente una prima dose

di carico di circa 234 mg di paliperidone palmitato e il somministrare nel muscolo deltoide o del gluteo il regime di mantenimento comprendente una dose di mantenimento mensile di circa 39 fino a circa 234 mg di paliperidone palmitato al 23° giorno circa fino al 37° giorno circa dopo la somministrazione della prima dose di carico.

Per pazienti che hanno ricevuto precedentemente farmaci antipsicotici orali, un trattamento di passaggio alla sospensione iniettabile di paliperidone palmitato a rilascio prolungato di 1 mese può comprendere un regime di dosaggio iniziale e un regime di dosaggio mensile. Il regime di dosaggio iniziale può comprendere il somministrare una prima dose di carico di paliperidone palmitato da 1 mese e il somministrare una seconda dose di carico di paliperidone palmitato da 1 mese, e il regime di dosaggio di mantenimento può comprendere il somministrare una dose di mantenimento di paliperidone palmitato da 1 mese. Gli antipsicotici orali precedenti possono essere sospesi al momento dell'avvio del trattamento di passaggio o somministrazione del primo dosaggio di carico di paliperidone palmitato da 1 mese.

La dose mensile di mantenimento può essere determinata in base alla condizione del paziente e/o alla gravità della malattia. La prima dose di carico preferita può variare da circa 156 mg a circa 234 mg di paliperidone palmitato, e più preferibilmente è di circa 234 mg. La seconda dose di carico preferita può variare da circa 78 mg a circa 156 mg, e più preferibilmente è di circa 156 mg. La dose di mantenimento mensile preferita può variare da circa 39 a circa 234 mg, e più preferibilmente è di circa 117 mg. Successivamente, in base alla tollerabilità del paziente e/o all'efficacia del farmaco, la dose di mantenimento può essere inoltre aggiustata su base mensile per ottenere l'efficacia di trattamento ottimale. I pazienti possono essere monitorati per diversi mesi per garantire il pieno effetto dell'aggiustamento di dose grazie alla caratteristica di rilascio prolungato di paliperidone palmitato. Sulla base delle simulazioni farmacocinetiche, pazienti stabilizzati precedentemente con paliperidone in compresse orali possono ottenere un'esposizione a paliperidone allo stato stazionario simile durante il trattamento di mantenimento con iniezione intramuscolare mensile di paliperidone palmitato. Ad esempio, pazienti stabilizzati con paliperidone orale di circa 3 mg possono raggiungere un'esposizione a paliperidone allo stato stazionario simile con l'iniezione intramuscolare di paliperidone palmitato di circa 39 mg fino a circa 78

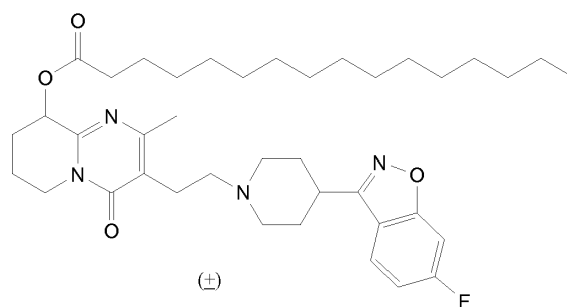
mg. Analogamente, pazienti stabilizzati con paliperidone orale di circa 6 mg e circa 12 mg possono raggiungere un'esposizione a paliperidone allo stato stazionario simile con l'iniezione intramuscolare di paliperidone palmitato di circa 117 mg e circa 234 mg, rispettivamente. Pertanto, durante il regime di mantenimento, i pazienti stabilizzati precedentemente con paliperidone in compresse orali possono essere sottoposti a somministrazione della dose appropriata di paliperidone palmitato in formulazione iniettabile corrispondente alla dose stabilizzata di paliperidone orale.

Come usato nella presente, il termine "dose stabilizzata" si riferisce alla dose che deve essere somministrata secondo il regime di dosaggio stabilito. Preferibilmente, la dose stabilizzata può essere la dose di mantenimento del regime di dosaggio di mantenimento mensile prima di una dose mancata.

Come inoltre usati nella presente, i termini "la prima dose di carico del regime di ripresa", "la prima dose del regime di ripresa", "la prima dose di ripresa" o loro variante si riferiscono alla dose da somministrare al giorno 1 quando i pazienti ritornano al trattamento. Analogamente, i termini "la seconda dose di carico del regime di ripresa", "la seconda dose del regime di ripresa", "la seconda dose di ripresa" o loro variante si riferiscono alla dose da somministrare dopo una settimana dopo il giorno 1 di trattamento; e i termini "la dose di mantenimento del regime di ripresa", "la dose di mantenimento di ripresa" o loro variante si riferiscono alla dose da somministrare su base mensile dopo il giorno 8 di trattamento.

Formulazioni di sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Gli esteri di paliperidone sono agenti psicotici appartenenti alla classe chimica dei derivati di benzisossazolo, che contiene una miscela racemica di (+)- e (-)- paliperidone, che sono descritti in Brevetto U.S.A. N. 5.254.556. Il nome chimico per paliperidone palmitato è (\pm) -3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisossazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetraidro-2-metil-4-osso-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-9-il esadecanoato. La formula strutturale è:



Esteri di paliperidone possono essere formulati con eccipienti farmaceutici in forme di dosaggio iniettabili come descritte in Brevetti U.S.A. N. 5.254.556 e 6.077.843. Le formulazioni iniettabili possono essere formulate in veicoli acquosi.

Formulazioni acquose di deposito adatte sono descritte in Brevetto U.S.A. N. 6.077.843. Le formulazioni da 3 mesi avranno una dimensione media di meno di circa 20 μm fino a circa 3 μm . Preferibilmente le particelle avranno una dimensione media delle particelle (d50) di circa 10 μm fino a circa 3 μm ; preferibilmente di circa 9 μm fino a circa 4 μm .

La formulazione acquosa da 1 mese sarà preferibilmente una sospensione di nanoparticelle in cui le nanoparticelle avranno dimensioni medie di meno di circa 2.000 nm fino a circa 100 nm. Preferibilmente le nanoparticelle avranno una dimensione media delle particelle (d50) di circa 1.600 nm fino a circa 400 nm e più preferibilmente di circa 1.400 nm fino a circa 900 nm. Preferibilmente la d90 sarà inferiore a circa 5.000 nm e più preferibilmente inferiore a circa 4.400 nm.

Come usata nella presente, una dimensione media effettiva delle particelle (d50) inferiore a circa 2.000 nm indica che almeno il 50% delle particelle ha un diametro inferiore a circa 2.000 nm quando misurato mediante tecniche convenzionali note nella tecnica, come frazionamento in campo-flusso per sedimentazione, spettroscopia a correlazione di fotoni o centrifugazione a dischi. Con riferimento alla dimensione media effettiva delle particelle, si preferisce che almeno circa il 90%, ad es. sia di circa 5.000 nm. Più preferibilmente, circa il 90% delle particelle ha una dimensione inferiore a circa 4.400 nm.

Formulazioni acquose di deposito di nanoparticelle da 1 mese adatte sono descritte in Brevetto U.S.A. N. 6.555.544. In una realizzazione della presente invenzione la formulazione comprenderà nanoparticelle, un

tensioattivo, un agente sospendente, e opzionalmente uno o più ingredienti addizionali scelti dal gruppo costituito da conservanti, tamponi e un agente isotonzante.

Si ritiene che modificatori di superficie per formulazioni di paliperidone palmitato utili includano quelli che aderiscono fisicamente alla superficie dell'agente attivo ma non si legano chimicamente ad essa. Modificatori di superficie adatti possono essere scelti preferibilmente tra eccipienti farmaceutici organici e inorganici noti. Tali eccipienti includono vari polimeri, oligomeri a basso peso molecolare, prodotti naturali e tensioattivi. Modificatori di superficie preferiti includono tensioattivi non ionici e anionici. Esempi rappresentativi di eccipienti includono gelatina, caseina, lecitina (fosfatidi), gomma di acacia, colesterolo, gomma adragante, acido stearico, benzalconio cloruro, calcio stearato, gliceril monostearato, alcol cetostearilico, cera emulsionante con cetomacrogol, esteri di sorbitano, alchil eteri con poliossietilene, ad es., eteri di macrogol come cetomacrogol 1000, derivati di olio di ricino con poliossietilene, esteri di acidi grassi con poliossietilene sorbitano, ad es., i TWEEN™ disponibili in commercio, polietilenglicoli, poliossietilene stearati, biossido di silicio colloidale, fosfati, sodio dodecilsolfato, carbossimetilcellulosa di calcio, carbossimetilcellulosa sodica, metilcellulosa, idrossietilcellulosa, idrossipropilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa ftalato, cellulosa non cristallina, magnesio alluminio silicato, trietanolamina, alcol polivinilico (PVA), polossameri, tyloxapol e polivinilpirrolidone (PVP). La maggior parte di questi eccipienti è descritta nel dettaglio nell'Handbook of Pharmaceutical Excipients, pubblicato congiuntamente dall'American Pharmaceutical Association e The Pharmaceutical Society of Great Britain, The Pharmaceutical Press, 1986. I modificatori di superficie sono disponibili in commercio e/o possono essere preparati mediante tecniche note nella tecnica. È possibile usare due o più modificatori di superficie in combinazione.

Modificatori di superficie particolarmente preferiti includono polivinilpirrolidone; tyloxapol; polossameri, come PLURONIC™ F68, F108 e F127 che sono copolimeri a blocchi di ossido di etilene e ossido di propilene disponibili da BASF; polossammine, come TETRONIC™ 908 (T908) che è un copolimero a blocchi tetrafunzionale derivato dall'aggiunta sequenziale di ossido di etilene e ossido di propilene a etilendiammina disponibile da BASF; destrano; lecitina; Aerosol OT™ (AOT) che è un estere diottilico di acido solfosuccinico

di sodio disponibile da Cytec Industries; DUPONOL™ P che è un sodio lauril solfato disponibile da DuPont; TRITON™ X-200 che è un alchil aril polietere solfonato disponibile da Rohm and Haas; TWEEN™ 20, 40, 60 e 80 che sono esteri di acidi grassi con poliossietilene sorbitano disponibili da ICI Specialty Chemicals; SPAN™ 20, 40, 60 e 80 che sono esteri di acidi grassi con sorbitano; ARLACEL™ 20, 40, 60 e 80 che sono esteri di acidi grassi con sorbitano disponibili da Hercules, Inc.; CARBOWAX™ 3550 e 934 che sono polietilenglicoli disponibili da Union Carbide; CRODESTA™ F110 che è una miscela di saccarosio stearato e saccarosio distearato disponibile da Croda Inc.; CRODESTA™ SL-40 che è disponibile da Croda, Inc.; esildecil trimetil ammonio cloruro (CTAC); albumina di siero bovino e SA90HCO che è $C_{18}H_{17}CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$. I modificatori di superficie che sono risultati essere particolarmente utili includono tyloxapol e un polossamero, preferibilmente, Pluronic™ F108 e Pluronic™ F68. Pluronic™ F108 corrisponde al polossamero 338 ed è il copolimero a blocchi di poliossietilene, poliossipropilene che è generalmente conforme alla formula $HO[CH_2CH_2O]_x[CH(CH_3)CH_2O]_y[CH_2CH_2O]_zH$ in cui i valori medi di x, y e z sono rispettivamente 128, 54 e 128. Altri nomi commerciali di polossamero 338 sono Hodag NONIONIC™ 1108-F disponibile da Hodag, e SYNPERONIC™ PE/F108 disponibile da ICI Americas. La quantità relativa ottimale di paliperidone palmitato e il modificatore di superficie dipende da vari parametri. La quantità ottimale del modificatore di superficie può dipendere, ad esempio, dal particolare modificatore di superficie selezionato, dalla concentrazione critica di micelle del modificatore di superficie se forma micelle, dalla superficie dell'agente antipsicotico, *ecc.* Preferibilmente il modificatore di superficie specifico è presente in una quantità di circa 0,1 fino a circa 1 mg per metro quadrato di superficie del paliperidone palmitato. Nel caso di paliperidone palmitato (9-idrossirisiperidone palmitato) si preferisce usare PLURONIC™ F108 come un modificatore di superficie, una quantità relativa (p/p) di entrambi gli ingredienti di circa 6:1 è preferita.

Le particelle di questa invenzione possono essere preparate mediante un metodo comprendente i passaggi di disperdere paliperidone palmitato in un mezzo di dispersione liquido e applicare mezzi meccanici in presenza di mezzi di macinazione per ridurre la dimensione delle particelle dell'agente antipsicotico ad una dimensione media delle particelle efficace. Le particelle possono essere ridotte nelle dimensioni in presenza di un

modificatore di superficie. In alternativa, le particelle possono essere poste in contatto con un modificatore di superficie dopo l'attrito.

Una procedura generale per preparare le particelle per la formulazione da 1 mese descritta nella presente include (a) l'ottenere paliperidone palmitato in forma micronizzata; (b) l'aggiungere il paliperidone palmitato micronizzato ad un mezzo liquido per formare una premiscela; e (c) il sottoporre la premiscela a mezzi meccanici in presenza di un mezzo di macinazione per ridurre la dimensione media effettiva delle particelle.

Il paliperidone palmitato in forma micronizzata può essere preparato usando tecniche note nella tecnica. Si preferisce che la dimensione delle particelle del paliperidone palmitato micronizzato sia inferiore a circa 100 μm come determinata mediante analisi con setaccio. Se la dimensione delle particelle del paliperidone palmitato micronizzato è maggiore di circa 100 μm , si preferisce che le particelle di paliperidone palmitato siano ridotte nelle dimensioni a meno di 100 μm .

Il paliperidone palmitato micronizzato può poi essere aggiunto a un mezzo liquido in cui è essenzialmente insolubile per formare una premiscela. La concentrazione di paliperidone palmitato nel mezzo liquido (percentuale in peso su peso) può variare ampiamente e dipende dall'agente antipsicotico selezionato, dal modificatore di superficie selezionato e altri fattori. Concentrazioni adatte di paliperidone palmitato nelle composizioni variano da circa lo 0,1% a circa il 60%, preferibilmente vanno da circa lo 0,5% a circa il 30%, e più preferibilmente, sono di circa il 7% (p/v). Attualmente si preferisce usare una concentrazione di circa 100mg eq. di paliperidone per ml o di circa 156 mg di paliperidone palmitato per ml.

Una procedura maggiormente preferita implica l'aggiunta di un modificatore di superficie alla premiscela prima di sottoporla a mezzi meccanici per ridurre la dimensione media effettiva delle particelle. La concentrazione del modificatore di superficie (percentuale in peso su peso) può variare da circa lo 0,1% a circa il 90%, preferibilmente da circa lo 0,5% a circa l'80%, e più preferibilmente è di circa il 7% (p/v).

La premiscela può essere usata direttamente sottoponendola a mezzi meccanici per ridurre la dimensione media effettiva delle particelle nella dispersione a meno di circa 2.000 nm. Si preferisce usare la premiscela direttamente quando per l'attrito si usa un mulino a biglie. In alternativa, l'agente antipsicotico e, opzionalmente,

il modificatore di superficie, possono essere dispersi nel mezzo liquido usando un'agitazione adatta come, ad esempio, un mulino a rulli o un miscelatore di tipo Cowles, fino ad ottenere una dispersione omogenea.

I mezzi meccanici applicati per ridurre opportunamente la dimensione media effettiva delle particelle dell'antipsicotico possono assumere la forma di un mulino a dispersione. Mulini a dispersione adatti includono un mulino a biglie, un mulino a dischi contro-rotanti, un mulino a vibrazione, un mulino planetario, mulini con mezzo-- come un mulino a sabbia e un mulino a sfere. Un mulino con mezzo è preferito grazie al tempo di macinazione relativamente più breve necessario per fornire la riduzione desiderata nella dimensione delle particelle. Per la macinazione con mezzo, la viscosità apparente della premiscela è preferibilmente in qualsiasi punto tra circa 0,1 Pa•s e circa 1 Pa•s. Per la macinazione a biglie, la viscosità apparente della premiscela è preferibilmente in qualsiasi punto tra circa 1 mPa•s e circa 100 mPa•s.

Il mezzo di macinazione per il passaggio di riduzione della dimensione delle particelle può essere scelto tra un mezzo rigido preferibilmente di forma sferica o particellare avente una dimensione media inferiore a circa 3 mm e, più preferibilmente, inferiore a circa 1 mm. Tali mezzi possono fornire in maniera desiderabile alle particelle dell'invenzione tempi di elaborazione più brevi e impartire meno usura all'apparecchiatura di macinazione. Si ritiene che la scelta del materiale per i mezzi di macinazione non sia fondamentale. Tuttavia, mezzi per la macinazione di circa il 95% di ZrO stabilizzato con magnesio, silicato di zirconio, e vetro forniscono particelle che sono accettabili per la preparazione di composizioni farmaceutiche. Inoltre, sono utili altri mezzi, come sfere polimeriche, acciaio inossidabile, titanio, alluminio e circa il 95% di ZrO stabilizzato con ittrio. Mezzi di macinazione preferiti hanno una densità maggiore di circa 2,5 g/cm³ e includono circa il 95% di ZrO stabilizzato con magnesio e sfere polimeriche.

Il tempo di attrito può variare ampiamente e dipende principalmente dai mezzi meccanici e condizioni di elaborazione particolari scelti. Per i mulini a rulli, possono essere necessari tempi di elaborazione fino a due giorni o più per particelle di dimensioni inferiori.

Le particelle devono essere ridotte nelle dimensioni ad una temperatura che non degrada in modo significativo l'agente antipsicotico. Temperature di elaborazione di meno di circa 30°C fino a circa 40°C sono normalmente

preferite. Se lo si desidera, l'apparecchiatura di elaborazione può essere raffreddata con un'apparecchiatura di raffreddamento convenzionale. Il metodo viene eseguito opportunamente in condizioni di temperatura ambiente e a pressioni di elaborazione che sono sicure ed efficaci per il procedimento di macinazione.

Il modificatore di superficie, se non era presente nella premiscela, deve essere aggiunto alla dispersione dopo l'attrito in una quantità come descritta per la premiscela sopra. Successivamente, la dispersione può essere miscelata, ad esempio, agitando vigorosamente. Opzionalmente, la dispersione può essere sottoposta ad un passaggio di sonicazione usando, ad esempio, un alimentatore di energia ad ultrasuoni.

Composizioni acquose secondo la presente invenzione comprendono inoltre opportunamente un agente sospendente e un tampone, e opzionalmente uno o più di un conservante e un agente isotonizzante. Ingredienti particolari possono agire come due o più di questi agenti simultaneamente, ad es. si comportano come un conservante e un tampone, o si comportano come un tampone e un agente isotonizzante.

Agenti sospendenti adatti all'uso nelle sospensioni acquose secondo la presente invenzione sono derivati della cellulosa, ad es. metil cellulosa, carbossimetil cellulosa di sodio e idrossipropil metil cellulosa, polivinilpirrolidone, alginati, chitosano, destrani, gelatina, polietilenglicoli, eteri di poliossietilene e poliossipropilene. Preferibilmente si usa carbossimetil cellulosa di sodio in una concentrazione di circa lo 0,5 fino a circa il 2%, più preferibilmente di circa l'1% (p/v).

Agenti bagnanti preferiti tra i tensioattivi elencati adatti all'uso nelle sospensioni acquose secondo la presente invenzione sono derivati di esteri di sorbitano con poliossietilene, ad es. polisorbato 20 e polisorbato 80, lecitina, eteri di poliossietilene e poliossipropilene, desossicolato di sodio. Preferibilmente si usa polisorbato 20 in una concentrazione di circa lo 0,5% fino a circa il 3%, più preferibilmente di circa lo 0,5% fino a circa il 2%, in maniera maggiormente preferita di circa l'1,1% (p/v).

Agenti tamponanti adatti sono sali di acidi deboli e dovrebbero essere usati in quantità sufficiente per rendere la dispersione da neutra a leggermente basica (fino a un valore di pH di circa 8,5), preferibilmente nell'intervallo di pH di circa 7 fino a circa 7,5. L'uso di una miscela di disodio idrogeno fosfato (anidro) (generalmente di circa lo 0,9% (p/v)) e sodio diidrogeno fosfato monoidrato (generalmente di circa lo 0,6% (p/v)) è particolarmente

preferito. Questo tampone rende la dispersione anche isotonica e, inoltre, meno incline alla flocculazione dell'estere sospeso in essa.

I conservanti sono antimicrobici e antiossidanti che possono essere scelti dal gruppo costituito da acido benzoico, alcol benzilico, idrossianisolo butilato, idrossitoluene butilato, clorbutolo, un gallato, un idrossibenzoato, EDTA, fenolo, clorocresolo, metacresolo, benzetonio cloruro, miristil-gamma-piccolinio-cloruro, acetato fenilmercurico e timerosale. In particolare, è l'alcol benzilico che può essere usato in una concentrazione fino a circa il 2% (p/v), preferibilmente fino a circa l'1,5% (p/v).

Gli agenti isotonizzanti sono, ad esempio, cloruro di sodio, destrosio, mannitolo, sorbitolo, lattosio, solfato di sodio. Le sospensioni comprendono opportunamente da circa lo 0% a circa il 10% (p/v) di agente isotonizzante. Mannitolo può essere usato in una concentrazione da circa lo 0% a circa il 7% più preferibilmente, tuttavia, da circa l'1% a circa il 3% (p/v), in particolare da circa l'1,5% a circa il 2% (p/v) di uno o più elettroliti vengono usati per rendere la sospensione isotonica, apparentemente perché gli ioni aiutano a prevenire la flocculazione dell'estere sospeso. In particolare, gli elettroliti del tampone fungono da agente isotonizzante.

Una proprietà particolarmente desiderabile per una formulazione di deposito iniettabile si riferisce alla facilità con cui può essere somministrata. In particolare un'iniezione tale dovrebbe essere praticabile usando un ago il più fine possibile in un arco di tempo che è il più breve possibile. Ciò si può ottenere con le sospensioni acquose della presente invenzione mantenendo la viscosità al di sotto di circa 75 mPa•s, preferibilmente al di sotto di circa 60 mPa•s. Sospensioni acquose di tale viscosità o inferiore possono essere facilmente raccolte in una siringa (ad es. da una fiala), e iniettate attraverso un ago sottile (ad es. un ago da 21G lungo 1 pollice e ½, da 22G lungo 2 pollici, da 22G lungo 1 pollice e ¼ o da 23G lungo 1 pollice). Gli aghi preferiti per l'iniezione sono aghi a parete regolare da 22G 1 pollice e ½ e a parete regolare da 23G lunghi 1 pollice.

Idealmente, sospensioni acquose secondo la presente invenzione comprenderanno tutto il profarmaco che può essere tollerato in modo da mantenere il volume iniettato ad un minimo, e la minore quantità possibile di altri ingredienti. In particolare per la formulazione da 3 mesi la composizione sarà (a) da circa 280 a circa 350 mg/mL di profarmaco; (b) da circa 8 a circa 12 mg/mL di agente bagnante; (c) da circa 16 a circa 22 mg/mL di uno o più

agenti tamponanti per rendere la composizione da neutra a leggermente basica (pH 8,5); (d) da circa 65 a circa 85 mg/mL di agente sospendente; (e) fino a circa il 2% (p/v) di conservanti; e (f) acqua q.s. fino al 100%. Più preferibilmente gli ingredienti inattivi nella formulazione da 3 mesi saranno polisorbato 20 (circa 10 mg/mL), polietilenglicole 4000 (circa 75 mg/mL), acido citrico monoidrato (circa 7,5 mg/mL), sodio diidrogeno fosfato monoidrato (circa 6 mg/mL), idrossido di sodio (circa 5,4 mg/mL) e acqua per iniezione. In particolare, una composizione tale per la formulazione da 1 mese comprenderà in peso in base al volume totale della composizione: (a) da circa il 3% al 20% (p/v) del profarmaco; (b) da circa lo 0,5% al 2% (p/v) di un agente bagnante; (c) uno o più agenti tamponanti sufficienti per rendere la composizione da neutra a leggermente basica (pH 8,5); (d) da circa lo 0,5% a circa il 2% (p/v) di un agente sospendente; (e) fino a circa il 2% (p/v) di conservanti; e (f) acqua q.s. fino al 100%. Preferibilmente la sospensione acquosa verrà preparata in condizioni sterili e non si useranno conservanti. Metodi appropriati per preparare in maniera asettica paliperidone palmitato sono descritti in WO 2006/114384.

La forma di dosaggio acquosa preferita contiene ingredienti inattivi che sono polisorbato 20, polietilenglicole 4000, acido citrico monoidrato, disodio idrogeno fosfato anidro, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, idrossido di sodio, e acqua per iniezione.

Come usata nella presente, una dose o dosaggio sono espressi in milligrammi (mg) di paliperidone palmitato. Il dosaggio di paliperidone palmitato può anche essere espresso in mg equivalenti (mg eq.) di paliperidone con circa 39, 78, 117, 156, e 234 mg di paliperidone palmitato che sono equivalenti a circa 25, 50, 75, 100 e 150 mg eq., di paliperidone, rispettivamente. Per il dosaggio di deposito di tre mesi si preferisce sottoporre a dosaggio i pazienti con circa 175 mg eq. fino a circa 525 mg eq. di paliperidone o circa 273 mg fino a circa 819 mg di paliperidone palmitato.

Il termine **“antipsicotici”** o **“medicinale farmaceutico antipsicotico”** come usato nella presente indica qualsiasi farmaco usato per ridurre o migliorare i sintomi della psicosi in una persona con un disturbo psicotico.

Il termine **“paziente psichiatrico”** come usato nella presente, si riferisce a un essere umano, che è stato l'oggetto di trattamento, o esperimento per un “disturbo mentale” e “malattia mentale” che si riferiscono a quelli

forniti nel Diagnostic and Statistical Manual (DSM IV), American Psychological Association (APA). Coloro che hanno ordinaria esperienza nella tecnica comprenderanno che gli esteri di paliperidone (ad es. paliperidone palmitato) possono essere somministrati a pazienti psichiatrici per tutti gli usi noti di risperidone. Questi disturbi mentali includono, ma non sono limitati a, schizofrenia; disturbo bipolare o altri stati di malattia in cui si evidenziano psicosi, comportamento aggressivo, ansia o depressione. Schizofrenia si riferisce a condizioni caratterizzate come schizofrenia, disturbo schizoaffettivo e disturbi schizofreniformi, nel DSM-IV-TR come categoria 295.xx. Disturbo bipolare si riferisce a una condizione caratterizzata come un disturbo bipolare, in DSM-IV-TR come categoria 296.xx inclusi Disturbi bipolare I e bipolare II. Il DSM-IV-TR è stato preparato dalla Task Force on Nomenclature and Statistics dell'American Psychiatric Association, e fornisce descrizioni chiare delle categorie diagnostiche. Condizioni psicologiche patologiche, che sono psicosi o possono essere associate a manifestazioni psicotiche includono, ma non sono limitate ai seguenti disturbi che sono stati caratterizzati nel DSM-IV-TR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised, 3a Ed. (1994). Il tecnico esperto comprenderà che vi sono nomenclature, nosologie, e sistemi di classificazione alternativi per le condizioni psicologiche patologiche e che questi sistemi si evolvono con il progresso medico scientifico. Esempi di condizioni psicologiche patologiche che possono essere trattate includono, ma non sono limitate a, Ritardo mentale lieve (317), Ritardo mentale moderato (318.0), Ritardo mentale grave (318.1), Ritardo mentale profondo (318.2), Ritardo mentale, gravità non specificata (319), Disturbi autistici (299.00), Disturbo di Rett (299.80), Disturbi disintegrativi della fanciullezza (299.10), Disturbo di Asperger (299.80), Disturbo generalizzato dello sviluppo non altrimenti specificato (299.80), Disturbo da deficit di attenzione/iperattività, tipo combinato (314.01), Disturbo da deficit di attenzione/iperattività, tipo con disattenzione predominante (314.00), Disturbo da deficit di attenzione/iperattività, tipo con iperattività-impulsività predominanti (314.01), Disturbo da deficit di attenzione/iperattività NAS (314.9), Disturbo della condotta (tipo con esordio nella fanciullezza e nell'adolescenza 312.8), Disturbo oppositivo provocatorio (313.81), Disturbo da comportamento dirompente non altrimenti specificato (312.9), Tipo solitario aggressivo (312.00), Disturbo della condotta, tipo indifferenziato (312.90), Disturbo di Tourette (307.23), Disturbo cronico da tic motori o vocali (307.22), Disturbo transitorio da

tic (307.21), Disturbo da tic NAS (307.20), Delirio da intossicazione alcolica (291.0), Delirio da astinenza alcolica (291.0), Demenza persistente indotta da alcol (291.2), Disturbo psicotico indotto da alcol con deliri (291.5), Disturbo psicotico indotto da alcol con allucinazioni (291.3), Intossicazione da anfetamine o altri simpaticomimetici ad azione analoga (292.89), Delirio da anfetamine o altri simpaticomimetici ad azione analoga (292.81), Disturbo psicotico indotto da anfetamine o altri simpaticomimetici ad azione analoga con deliri (292.11), Disturbo psicotico indotto da anfetamine o altri simpaticomimetici ad azione analoga con allucinazioni (292.12), Disturbo psicotico indotto da cannabis con deliri (292.11), Disturbo psicotico indotto da cannabis con allucinazioni (292.12), Intossicazione da cocaina (292.89), Delirio da intossicazione da cocaina (292.81), Disturbo psicotico indotto da cocaina con deliri (292.11), Disturbo psicotico indotto da cocaina con allucinazioni (292.12), Intossicazione da allucinogeni (292.89), Delirio da intossicazione da allucinogeni (292.81), Disturbo psicotico indotto da allucinogeni con deliri (292.11), Disturbo psicotico indotto da allucinogeni con allucinazioni (292.12), Disturbo dell'umore indotto da allucinogeni (292.84), Disturbo d'ansia indotto da allucinogeni (292.89), Disturbo correlato agli allucinogeni non altrimenti specificato (292.9), Intossicazione da inalanti (292.89), Delirio da intossicazione da inalanti (292.81), Demenza persistente indotta da inalanti (292.82), Disturbo psicotico indotto da inalanti con deliri (292.11), Disturbo psicotico indotto da inalanti con allucinazioni (292.12), Disturbo dell'umore indotto da inalanti (292.89), Disturbo d'ansia indotto da inalanti (292.89), disturbo correlato agli inalanti non altrimenti specificato (292.9), Delirio da intossicazione da oppiacei (292.81), Disturbo psicotico indotto da oppiacei con deliri (292.11), Delirio da intossicazione da oppiacei (292.81), Disturbo psicotico indotto da oppiacei con allucinazioni (292.12), Disturbo dell'umore indotto da oppiacei (292.84), Intossicazione da fenciclidina (PCP) o arilcicloesilammina ad azione analoga (292.89), Delirio da intossicazione da fenciclidina (PCP) o arilcicloesilammina ad azione analoga (292.81), Disturbo psicotico indotto da fenciclidina (PCP) o arilcicloesilammina ad azione analoga con deliri (292.11), Disturbo psicotico indotto da fenciclidina (PCP) o arilcicloesilammina ad azione analoga con allucinazioni (292.12), Disturbo dell'umore indotto da fenciclidina (PCP) o arilcicloesilammina ad azione analoga (292.84), Disturbo d'ansia indotto da fenciclidina (PCP) o arilcicloesilammina ad azione analoga (292.89), Disturbo correlato a

fenciclidina (PCP) o arilcicloesilammina ad azione analoga non altrimenti specificato (292.9), Intossicazione da sedativi, ipnotici o ansiolitici (292.89), Delirio da intossicazione da sedativi, ipnotici o ansiolitici (292.81), Delirio da astinenza da sedativi, ipnotici o ansiolitici (292.81), Demenza persistente indotta da sedativi, ipnotici o ansiolitici (292.82), Disturbo psicotico indotto da sedativi, ipnotici o ansiolitici con deliri (292.11), Disturbo psicotico indotto da sedativi, ipnotici o ansiolitici con allucinazioni (292.12), Disturbo dell'umore indotto da sedativi, ipnotici o ansiolitici (292.84), Disturbo d'ansia indotto da sedativi, ipnotici o ansiolitici (292.89), Intossicazione da sostanze diverse (o sconosciute) (292.89), Delirio indotto da sostanze diverse (o sconosciute) (292.81), Demenza persistente indotta da sostanze diverse (o sconosciute) (292.82), Disturbo psicotico indotto da sostanze diverse (o sconosciute) con deliri (292.11), Disturbo psicotico indotto da sostanze diverse (o sconosciute) con allucinazioni (292.12), Disturbo dell'umore indotto da sostanze diverse (o sconosciute) (292.84), Disturbo d'ansia indotto da sostanze diverse (o sconosciute) (292.89), Disturbo da sostanze diverse (o sconosciute) non altrimenti specificato (292.9), Disturbo ossessivo compulsivo (300.3), Disturbo post-traumatico da stress (309.81), Disturbo d'ansia generalizzato (300.02), Disturbo d'ansia non altrimenti specificato (300.00), Disturbo da dismorfismo corporeo (300.7), Ipocondria (o nevrosi ipocondriaca) (300.7), Disturbo di somatizzazione (300.81), Disturbo somatoforme indifferenziato (300.81), Disturbo somatoforme non altrimenti specificato (300.81), Disturbo esplosivo intermittente (312.34), Cleptomania (312.32), Gioco d'azzardo patologico (312.31), Piromania (312.33), Tricotillomania (312.39), e Disturbo del controllo degli impulsi NAS (312.30), Schizofrenia, tipo paranoide, (295.30), Schizofrenia, tipo disorganizzato (295.10), Schizofrenia, tipo catatonico (295.20), Schizofrenia, tipo indifferenziato (295.90), Schizofrenia, tipo residuo (295.60), Disturbo schizofreniforme (295.40), Disturbo schizoaffettivo (295.70), Disturbo delirante (297.1), Disturbo psicotico breve (298.8), Disturbo psicotico condiviso (297.3), Disturbo psicotico dovuto a una condizione medica generale con deliri (293.81), Disturbo psicotico dovuto a una condizione medica generale con allucinazioni (293.82), Disturbi psicotici non altrimenti specificati (298.9), Depressione maggiore, episodio singolo, grave, senza manifestazioni psicotiche (296.23), Depressione maggiore, ricorrente, grave, senza manifestazioni psicotiche (296.33), Disturbo bipolare, misto, grave, senza manifestazioni psicotiche (296.63), Disturbo bipolare, misto,

grave, con manifestazioni psicotiche (296.64), Disturbo bipolare, maniacale, grave, senza manifestazioni psicotiche (296.43), Disturbo bipolare, maniacale, grave, con manifestazioni psicotiche (296.44), Disturbo bipolare, depressivo, grave, senza manifestazioni psicotiche (296.53), Disturbo bipolare, depressivo, grave, con manifestazioni psicotiche (296.54), Disturbo bipolare II (296.89), Disturbo bipolare non altrimenti specificato (296.80), Disturbi della personalità, paranoide (301.0), Disturbi della personalità, schizoide (301.20), Disturbi della personalità, schizotipico (301.22), Disturbi della personalità, antisociale (301.7), e Disturbi della personalità, *borderline* (301.83). I numeri tra parentesi si riferiscono alle categorie del DSM-IV-TR.

Il termine “**quantità efficace terapeuticamente**” come usato nella presente, indica la quantità di composto attivo o agente farmaceutico che suscita la risposta biologica o medicinale nell’essere umano che è ricercata da un ricercatore, medico o altro clinico, che include l’alleviamento dei sintomi della malattia o disturbo da trattare.

Gli esperti nel trattamento delle malattie potranno determinare facilmente la quantità efficace di paliperidone da somministrare per il trattamento delle malattie sopra elencate. A titolo di esempio, una quantità efficace di paliperidone per il trattamento dei disturbi mentali andrà da circa 0,01 mg/kg a circa 2 mg/kg di peso corporeo al giorno. Per il dosaggio di deposito di un mese si preferisce dosare i pazienti con circa 25 mg-eq. fino a circa 150 mg eq. di paliperidone o con circa 39 mg fino a circa 234 mg di paliperidone palmitato. La quantità di paliperidone palmitato è fornita in quantità sufficiente per fornire la dose equivalente di paliperidone dopo che la porzione di acido palmitico è stata rimossa dall’estere (ad es. 156 mg corrispondono a paliperidone 100mg). Per il dosaggio di deposito di tre mesi si preferisce dosare i pazienti con circa 175 mg eq. fino a circa 525 mg eq. di paliperidone o con circa 273 mg fino a circa 819 mg di paliperidone palmitato.

Tabella 3. Conversione tra mg di PP e mg eq. di paliperidone per PP1M e PP3M

Dose di PP1M (mg di PP)	Dose di PP1M (mg eq. di Paliperidone)	Dose di PP3M (mg di PP)	Dose di PP3M (mg eq. di Paliperidone)
78 mg	50 mg eq.	273 mg	175 mg eq.
117 mg	75 mg eq.	410 mg	263 mg eq.

156 mg	100 mg eq.	546 mg	350 mg eq.
234 mg	150 mg eq.	819 mg	525 mg eq.

PP, paliperidone palmitato; PP3M, Formulazione di PP di 3 mesi; PP1M, Formulazione di PP di 1 mese.

I seguenti esempi non limitanti sono forniti per illustrare ancora la presente invenzione.

Esempio 1. Metodologia

Modelli farmacocinetici di popolazione

Un modello farmacocinetico (PK) di popolazione completo per paliperidone palmitato è stato sviluppato sulla base dei dati da studi precedenti su soggetti con schizofrenia. In breve, è stato sviluppato un modello farmacocinetico di popolazione, usando il metodo della stima condizionale del primo ordine (FOCE), per stimare i parametri PK di popolazione di paliperidone dopo somministrazione di dose singola e multipla di PP3M. Il modello PK di popolazione è stato costruito usando i dati da uno studio di fase I (NCT01559272) e fase III (NCT01529515). Il modello PK di popolazione finale era basato su 8990 campioni PK da 651 pazienti.

I modelli per PP1M e PP3M erano modelli a un compartimento con eliminazione del primo ordine. Nel sottomodello di assorbimento di PP1M, una frazione della dose entrava nel compartimento centrale in maniera relativamente rapida attraverso un processo di ordine zero. Dopo un certo tempo di latenza, la frazione rimanente della dose entrava nella circolazione sistemica attraverso un processo di primo ordine. Il sottomodello di assorbimento di PP3M era costituito da 2 processi di assorbimento saturabili.

Simulazioni basate sui modelli

Il modello PK di popolazione è stato usato per simulare scenari di regimi di dosaggio predefiniti. Le concentrazioni di paliperidone nel plasma sono state simulate in base alle stime del modello PK di popolazione finale usando profili da 5000 pazienti. La popolazione di pazienti per la simulazione è stata costruita mediante campionamento, con la sostituzione dei dati demografici dai pazienti nella serie di dati usata per lo sviluppo dei modelli per PP1M⁴ e PP3M. Le simulazioni PK sono state eseguite in NONMEM versione 7.3.0 e la gestione/elaborazione dei dati del risultato di NONMEM è stata eseguita usando R 3.0.2 (NONMEM User Guides, Icon Development Solutions, Ellicott City, MD). La mediana di popolazione e intervallo di predizione al

90% dei profili di concentrazione-tempo nel plasma simulati sono stati tracciati e presentati graficamente per valutare il risultato.

Finestre di dosaggio e dosi mancate

- Sono state eseguite simulazioni per valutare la finestra di dosaggio durante:

(i) passaggio da PP1M (150 o 50 mg eq.) a PP3M (525 o 175 mg eq.) alla settimana 17 e con una finestra di dosaggio di ± 1 settimana; e

(ii) terapia di mantenimento con PP3M (525 o 175 mg eq.) alla settimana 12 regolare e con una finestra di dosaggio di ± 1 fino a 3 settimane

- I profili di concentrazione-tempo di paliperidone nel plasma sono stati simulati anche per gli scenari di dosi mancate quando la terza dose da 525 mg eq. di PP3M è stata saltata e il trattamento è stato ripreso a seconda della durata dall'ultima dose.

Tabella 4. Conversione tra mg di PP e mg eq. di paliperidone per PP1M e PP3M

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

PP, paliperidone palmitato; PP3M, Formulazione di PP da 3 mesi; PP1M, Formulazione di PP da 1 mese.

Tabella 5. Regime di ripresa del dosaggio per le simulazioni con dosi mancate

Intervallo di tempo della dose mancata	Trattamento di ripresa

<4 mesi (non entro il campo delle rivendicazioni allegate)	Continuare PP3M Q12W
4-9 mesi	Trattamento ripreso con 2 iniezioni di PP1M nel deltoide separate da una settimana, seguite da dosaggio di PP3M Q12W
> 9 mesi (non entro il campo delle rivendicazioni allegate)	150 mg eq. di iniezione di PP1M nel deltoide al giorno 1 e 100 mg eq. di iniezione di PP1M nel deltoide al giorno 8, seguita da 3 iniezioni di PP1M addizionali, prima di proseguire il dosaggio di PP3M Q12W

• Inoltre, le concentrazioni di paliperidone nel plasma rispetto al tempo sono state simulate dopo l'interruzione di dosi multiple di PP3M.

Valutazione di Q12W vs. Q13W

• Infine, sono state inoltre eseguite simulazioni per confrontare il dosaggio Q12W vs. Q13W allo stato stazionario con PP3M e per dimostrare l'impatto del dosaggio effettivo di 3 mesi (13 settimane) sui livelli di paliperidone.

Risultati:

In Fig. 1 il passaggio da PP1M a PP3M a un valore predefinito di settimana 17 ± 1 settimana che risulta in:

Tabella 6

Finestra		C_{\min} (ng/mL)
+1 settimana 50 mg eq. di PP1M passati ad una dose da 175 mg eq. di PP3M	Di riferimento	11,6
	Modificata	10,2

-1 settimana	Di riferimento	58,2
150 mg eq. PP1M passati ad una dose da 525 mg eq. di PP3M	Modificata	60,2

Come illustrato da FIG. 1 il passaggio da 50 mg eq. di PP1M a 175 mg eq. di PP3M alla Settimana 18 anziché alla Settimana 17 ha portato a una diminuzione della C_{min} da 11,6 ng/mL a 10,2 ng/mL, e il passaggio da 150 mg eq. di PP1M a 525 mg eq. di PP3M alla Settimana 16 anziché alla Settimana 17 ha portato ad un aumento della C_{max} da 58,2 ng/mL a 60,2 ng/mL. Queste variazioni nelle concentrazioni nel plasma sono relativamente piccole quando è consentita una finestra di ± 1 settimana al momento del passaggio da PP1M a PP3M.

In FIG. 2A-2B è stato modellato il PP3M con dosaggio di 12 settimane. In FIG. 2A le simulazioni per -X settimane sono state eseguite con il dosaggio più alto di PP3M di 525 mg eq. per simulare lo scenario nel peggiore dei casi (cioè, l'aumento % più grande di C_{max}).

Tabella 7

525 mg eq. di PP3M	C_{max} (ng/mL)
Di riferimento	56,4
Modificata (-1 settimana)	57,1
Modificata (-2 settimane)	58,0
Modificata (-3 settimane)	58,8

In FIG. 2B) le simulazioni per +X settimane sono state eseguite con il dosaggio di PP3M più basso di 175 mg eq. per simulare lo scenario nel peggiore dei casi (cioè, la riduzione % più grande di C_{min}) poiché la dose più bassa ha la $t_{1/2}$ apparente più breve.

Tabella 8

175 mg eq. di PP3M	C_{min} (ng/mL)

Di riferimento	11,0
Modificata (+1 settimana)	10,3
Modificata (+2 settimane)	9,7
Modificata (+3 settimane)	9,0

Dopo la stabilizzazione con PP3M, somministrazione di 175 mg eq. di PP3M:

1 settimana dopo rispetto a quanto programmato: C_{\min} è diminuita di 0,7 ng/mL

2 settimane dopo rispetto a quanto programmato: C_{\min} è diminuita di 1,3 ng/mL

3 settimane dopo rispetto a quanto programmato: C_{\min} è diminuita di 2,0 ng/mL

Dopo la stabilizzazione con PP3M, somministrazione di 525 mg eq. PP3M,

1 settimana prima rispetto a quanto programmato: C_{\max} è aumentata di 0,7 ng/mL

2 settimane prima rispetto a quanto programmato: C_{\max} è aumentata di 1,6 ng/mL

3 settimane prima rispetto a quanto programmato: C_{\max} è aumentata di 2,4 ng/mL

FIG. 2B illustra le simulazioni eseguite con 12 settimane con una finestra massima possibile di + 3 settimane.

Tuttavia, 3 mesi sono 13 settimane quindi le simulazioni illustrano 3 mesi + 2 settimane. Queste variazioni delle concentrazioni nel plasma sono relativamente piccole e giustificano una finestra di ± 3 settimane per la somministrazione Q12W di PP3M, che corrisponde a una finestra di ± 2 settimane per la somministrazione Q13W (cioè ogni 3 mesi).

FIG. 4A-4C illustrano la concentrazione di PP3M (525 mg. eq.) nel plasma prevista a vari intervalli di tempo.

Risultati di paliperidone nel plasma simili sono stati osservati per altri dosaggi. Una concentrazione di paliperidone nel plasma simile a prima della dose mancata è stata ottenuta mediante il seguente trattamento di ripresa:

- PP3M mancato per <4 mesi, trattamento ripreso con iniezioni regolari di PP3M (non entro il campo delle rivendicazioni allegate)
- PP3M mancato tra 4-9 mesi, trattamento ripreso con 2 iniezioni di PP1M nel deltoide separate da una

settimana, seguite dalla somministrazione di PP3M Q12W usando il regime descritto nella tabella di seguito:

Tabella 9 Regime di ripresa dopo aver mancato ≥ 4 mesi fino a 9 mesi di PP3M

Ultima dose di PP3M	Somministrare PP1M, due dosi a distanza di una settimana (nel muscolo deltoide)			Poi somministrare PP3M (nel muscolo deltoide ^a o del gluteo)	
	Giorno 1		Giorno 8		1 mese dopo giorno 8
175 mg eq.	50 mg eq.	→	50 mg eq.	→	175 mg eq.
263 mg eq.	75 mg eq.	→	75 mg eq.	→	263 mg eq.
350 mg eq.	100 mg eq.	→	100 mg eq.	→	350 mg eq.
525 mg eq.	100 mg eq.	→	100 mg eq.	→	525 eq.

- PP3M mancato per >9 mesi, trattamento ripreso con PP1M per 4 mesi prima della prosecuzione di PP3M Q12W (non entro il campo delle rivendicazioni allegate)

• La concentrazione di $\geq 7,5$ ng/mL è stata mantenuta per un massimo di 10 fino a 14 mesi dopo l'interruzione di 350 e 525 mg eq. di PP3M

- Una concentrazione di paliperidone di 7,5 ng/mL è associata al 60% di occupazione del recettore D2, ed è ritenuta necessaria per l'efficacia antipsicotica⁵. Queste simulazioni pertanto supportano la ripresa del trattamento con almeno 4 mesi di trattamento con PP1M (prima della transizione a PP3M) se viene saltata una dose di mantenimento di PP3M per più di 9 mesi.

Anche simulazioni aggiuntive hanno mostrato un risultato simile con altri dosaggi (dati non mostrati).

RIVENDICAZIONI

1. Deposito di paliperidone palmitato iniettabile per uso in un metodo per trattare un paziente che necessita di un trattamento psichiatrico per psicosi, schizofrenia, o disturbo bipolare che è stato trattato con una sospensione iniettabile a rilascio prolungato di paliperidone palmitato di 3 mesi, in cui è trascorso un periodo maggiore o uguale a 4 mesi e fino a nove mesi dall'ultima iniezione della sospensione iniettabile a rilascio prolungato di paliperidone palmitato di 3 mesi, mediante un regime di dosaggio comprendente:

(1) il somministrare per via intramuscolare nel muscolo deltoide di detto paziente una prima dose di carico di ripresa di sospensione iniettabile a rilascio prolungato di paliperidone palmitato di 1 mese;

(2) il somministrare per via intramuscolare nel muscolo deltoide di detto paziente una seconda dose di carico di ripresa di una sospensione iniettabile a rilascio prolungato di paliperidone palmitato di 1 mese al 4° giorno circa fino al 12° giorno circa dopo aver somministrato detta prima dose di carico di ripresa; e

(3) il somministrare per via intramuscolare nel muscolo deltoide o del gluteo di detto paziente una sospensione iniettabile a rilascio prolungato di paliperidone palmitato di 3 mesi di ripresa nell'intervallo di circa 175 mg eq. fino a circa 525 mg eq. al 23° giorno circa fino al 37° giorno circa dopo aver somministrato la seconda dose di carico di ripresa di paliperidone palmitato iniettabile mensile;

in cui detta prima e seconda dose di carico di ripresa e la formulazione di 3 mesi di ripresa di dose di paliperidone palmitato sono scelte dalla seguente tabella in base alla quantità della dose mancata

Dose PP3M mancata	Somministrare PP1M, due dosi (nel muscolo deltoide)	Poi somministrare PP3M (nel muscolo deltoide o gluteo)
	Prima dose di ripresa	Seconda dose di ripresa
		Dose di formulazione di 3 mesi di ripresa
175 mg eq.	50 mg eq.	50 mg eq.
263 mg eq.	75 mg eq.	75 mg eq.
350 mg eq.	100 mg eq.	100 mg eq.
		175 mg eq.
		263 mg eq.
		350 mg eq.

525 mg eq.

100 mg eq.

100 mg eq.

525 mg eq.

-
2. Deposito di paliperidone palmitato iniettabile per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui detto paziente necessita di trattamento per la psicosi.
 3. Deposito di paliperidone palmitato iniettabile per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui detto paziente necessita di trattamento per la schizofrenia.
 4. Deposito di paliperidone palmitato iniettabile per l'uso secondo la rivendicazione 1 in cui detto paziente necessita di trattamento per il disturbo bipolare.
 5. Deposito di paliperidone palmitato iniettabile per l'uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni 1 o 3, in cui la schizofrenia è una condizione elencata in DSM-IV-TR in categoria 295.xx.
 6. Deposito di paliperidone palmitato iniettabile per l'uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni 1 o 4, in cui il disturbo bipolare è una condizione elencata in DSM-IV-TR in categoria 296.xx.
 7. Deposito di paliperidone palmitato iniettabile per l'uso secondo qualsiasi rivendicazione precedente, in cui il deposito di paliperidone palmitato è formulato in un veicolo acquoso.

Si dichiara che la presente traduzione è perfettamente conforme al testo originale.

Il mandatario

Società Italiana Brevetti S.p.A.

LEGENDA – DISEGNI

FIGURA 1

Switching from PP1M to PP3M at default week 17 ± 1 week	Passaggio da PP1M a PP3M alla settimana predefinita 17 ± 1 settimana
Concentration (ng/mL)	Concentrazione (ng/mL)
Time (weeks)	Tempo (settimane)
175mg eq. +1 week	175mg eq. +1 settimana
525mg eq. -1 week	525mg eq. -1 settimana
Modified	Modificata
Reference	Di riferimento

FIGURA 2A-B

Dosing window around the regularly scheduled 12-week dosing interval	Finestra di dosaggio intorno all'intervallo di dosaggio di 12 settimane programmato regolarmente
Before regularly scheduled injection (525mg eq. PP3M)	Prima dell'iniezione programmata regolarmente (525 mg eq. di PP3M)
Concentration (ng/mL)	Concentrazione (ng/mL)
Time (weeks)	Tempo (settimane)
-1 week(s)	-1 settimana(e)
-2 week(s)	-2 settimana(e)
-3 week(s)	-3 settimana(e)
Modified	Modificata
Reference	Di riferimento
After regularly scheduled injection (175 mg eq. PP3M)	Dopo l'iniezione programmata regolarmente (175 mg eq. di PP3M)
+1 week(s)	+1 settimana(e)

+2 week(s)	+2 settimana(e)
+3 week(s)	+3 settimana(e)

FIGURA 3

Illustration of dosing windows for PP1M and PP3M dosing regimen	Illustrazione di finestre di dosaggio per il regime di dosaggio di PP1M e PP3M
Time	Tempo
1 month	1 mese
3 months	3 mesi
4 days	4 giorni
7 days	7 giorni
2 weeks	2 settimane

FIGURA 4A

Predicted plasma concentration of PP3M (525 mg eq.)	Concentrazione nel plasma prevista di PP3M (525 mg eq.)
Missed dose for <4 months	Dose mancata per <4 mesi
Concentration (ng/mL)	Concentrazione (ng/mL)
Time (weeks)	Tempo (settimane)
13 weeks after last dose	13 settimane dopo l'ultima dose
14 weeks after last dose	14 settimane dopo l'ultima dose
15 weeks after last dose	15 settimane dopo l'ultima dose
Scheduled	Programmata
Median paliperidone concentrations	Concentrazioni mediane di paliperidone
Prediction intervals	Intervalli di predizione
Trough-peak range before the PP3M dose was missed	Intervallo di valle-picco prima che la dose di PP3M venisse saltata

FIGURA 4B

Predicted plasma concentration of PP3M (525 mg eq.)	Concentrazione nel plasma prevista di PP3M (525 mg eq.)
Missed dose for <4 months	Dose mancata per <4 mesi
Concentration (ng/mL)	Concentrazione (ng/mL)
Time (weeks)	Tempo (settimane)
4 months after last dose	4 mesi dopo l'ultima dose
6 months after last dose	6 mesi dopo l'ultima dose
9 months after last dose	9 mesi dopo l'ultima dose
Scheduled	Programmata
Median paliperidone concentrations	Concentrazioni mediane di paliperidone
Prediction intervals	Intervalli di predizione
Trough-peak range before the PP3M dose was missed	Intervallo di valle-picco prima che la dose di PP3M venisse saltata

FIGURA 4C

Predicted plasma concentration of PP3M (525 mg eq.)	Concentrazione nel plasma prevista di PP3M (525 mg eq.)
Missed dose for <4 months	Dose mancata per <4 mesi
Concentration (ng/mL)	Concentrazione (ng/mL)
Time (weeks)	Tempo (settimane)
10 months after last dose	10 mesi dopo l'ultima dose
11 months after last dose	11 mesi dopo l'ultima dose
12 months after last dose	12 mesi dopo l'ultima dose
Scheduled	Programmata
Median paliperidone concentrations	Concentrazioni mediane di paliperidone

Prediction intervals	Intervalli di predizione
Trough-peak range before the PP3M dose was missed	Intervallo di valle-picco prima che la dose di PP3M venisse saltata

FIG. 1

Switching from PP1M to PP3M at default week 17 ± 1 Week

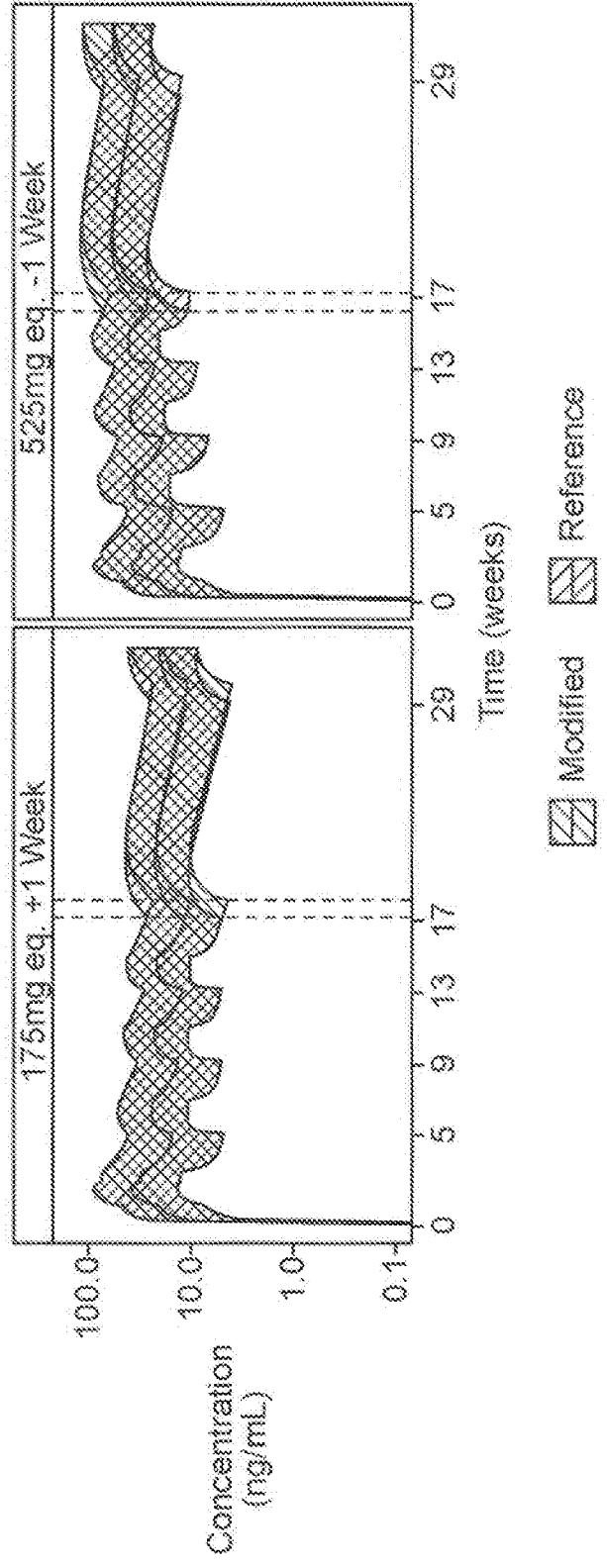


FIG. 2A

Dosing windows around the regularly scheduled 12-week dosing interval

Before regularly scheduled injection (525 mg eq. FP3M)

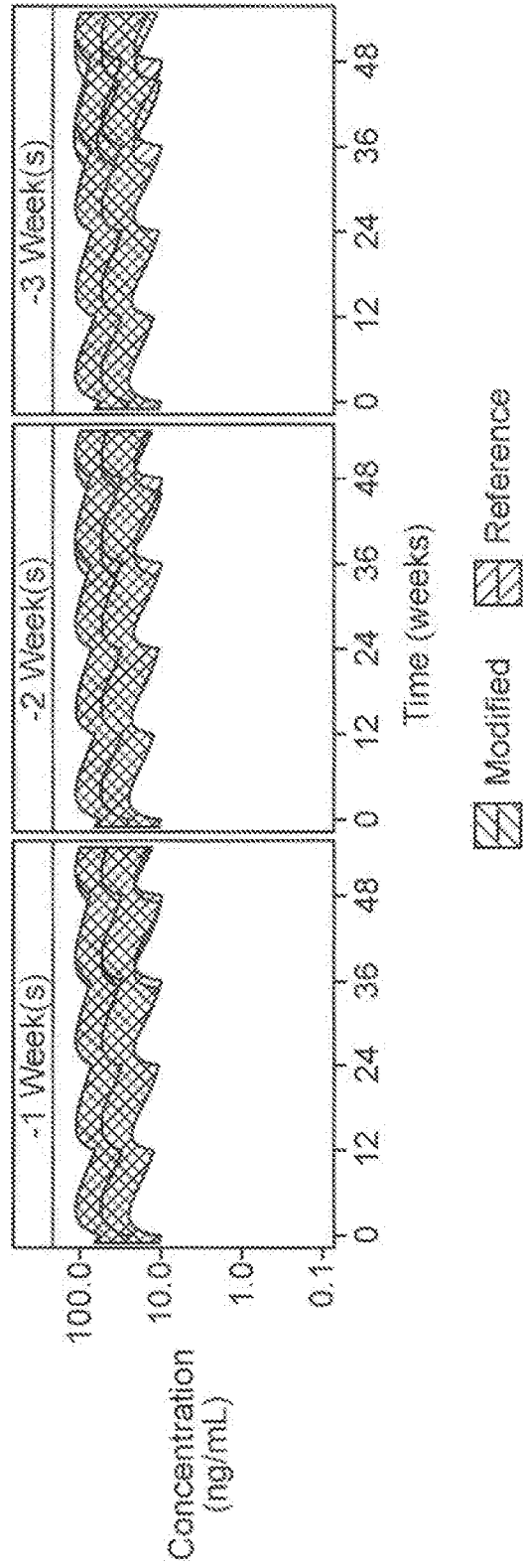


FIG. 2B

Dosing windows around the regularly scheduled 12-week dosing interval

After regularly scheduled injection (175 mg eq. PP3M)

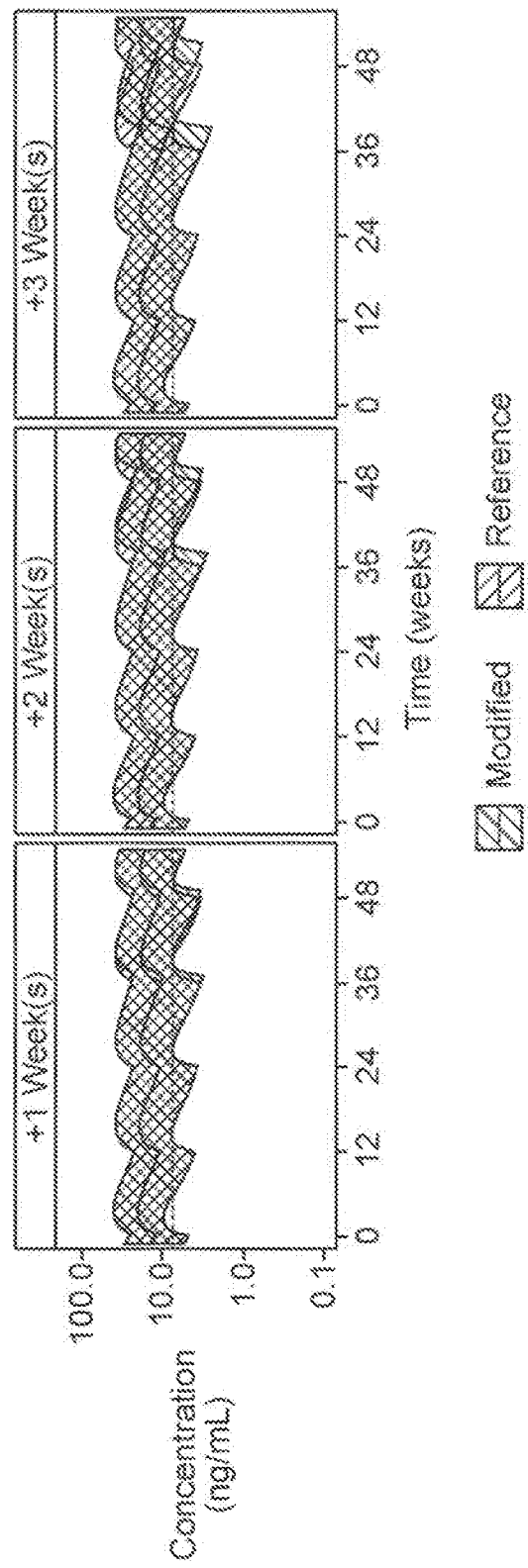


FIG. 3

Illustration of dosing windows for PP1M and PP3M dosing regimen

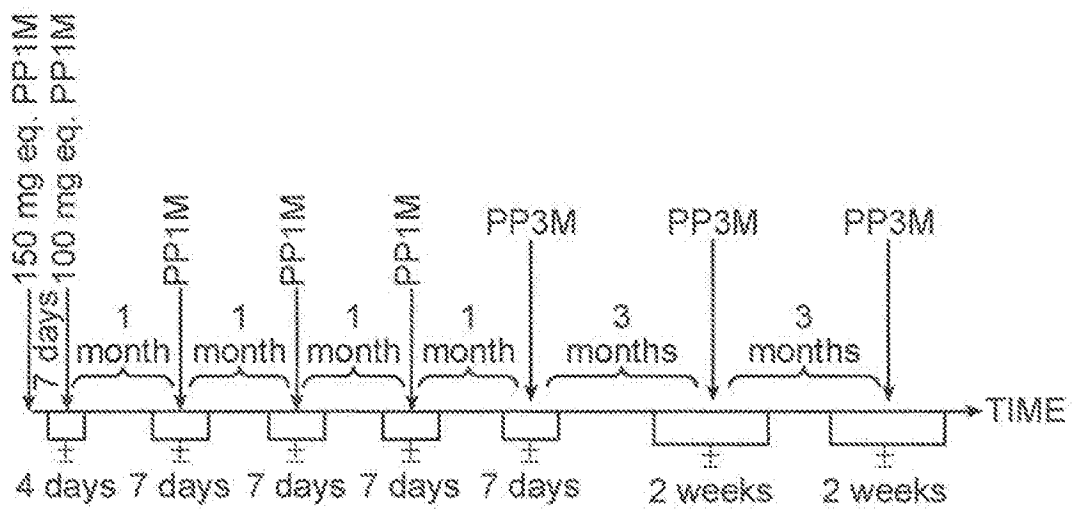
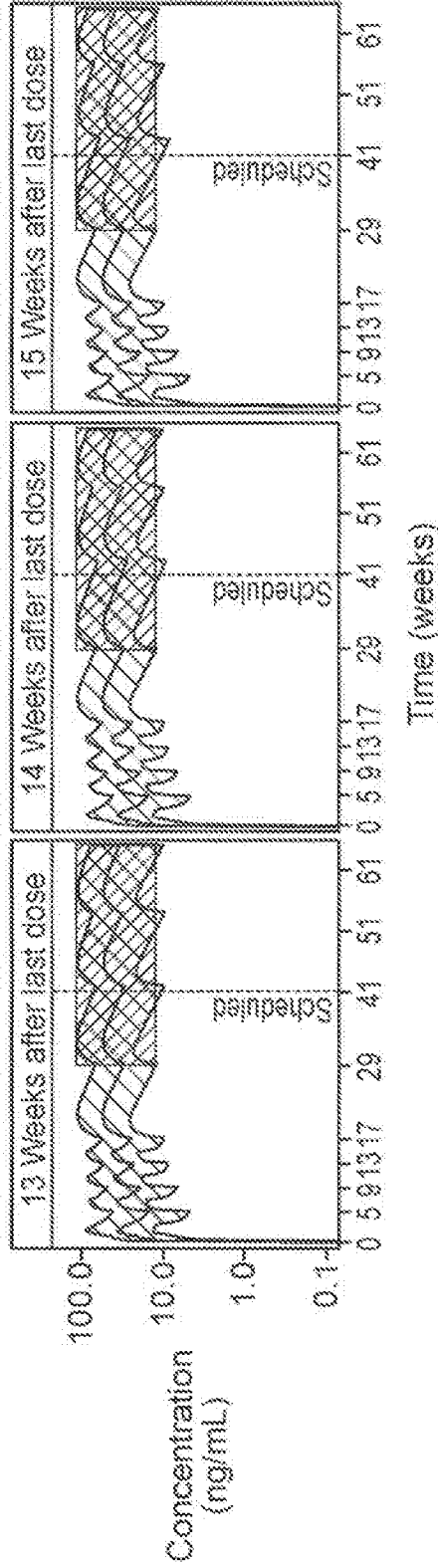


FIG. 4A

Predicted plasma concentration of PP3M (525 mg eq.)

Missed dose for <4 months



- median paliperidone concentrations
- ▨ prediction intervals
- ▩ Trough-peak range before the PP3M dose was missed

FIG. 4B

Predicted plasma concentration of PP3M (525 mg eq.)

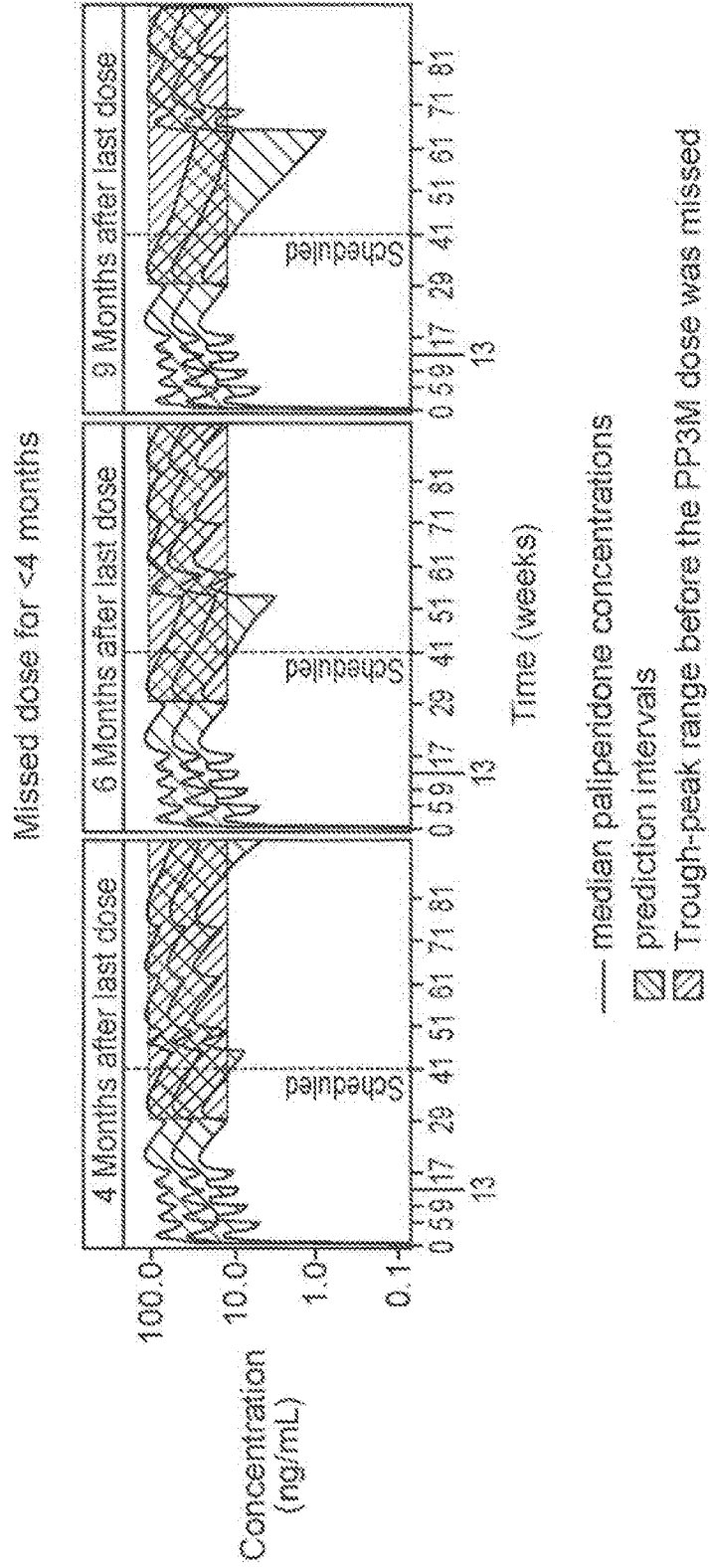


FIG. 4C

Predicted plasma concentration of PP3M (525 mg eq.)

