

RGT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

10-75713

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN ASOCIADO CON ÉSTERES
DE PALIPERIDONA INYECTABLES DE ACCIÓN PROLONGADA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/519

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO Beerse, Bélgica.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

Cur
14-07-2010



No. 10-075713- -00000-0000

Fecha: 2010-06-23 15:47:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 146

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V.**

Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Bélgica.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica.

Lugar de Constitución : Bélgica

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN**

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882

T.P 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VERMEULEN, An, Margriet, Cornelia y
WOUTERS, Alfons, Jeanne**

Dirección: c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse,
Bélgica y c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse,
Bélgica.

Nacionalidad o domicilio: Belgas.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/067738 Fecha 17 de diciembre de 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/080651 A1 Fecha 02 de julio de 2009

**6 TÍTULO (54) RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN ASOCIADO CON ÉSTERES DE PALIPERIDONA
INYECTABLES DE ACCIÓN PROLONGADA.**

7 Clasificación Internacional (51)

A61K 31/519

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

(32) Fecha

19 de diciembre de 2007

05 de diciembre de 2008

(31) Número de Solicitud

61/014,918

61/120,276

9 Comprobante de pago No. 10-45,138 // 10-45,139 // 10-24,985 // 10-45,275 // 10-36,806

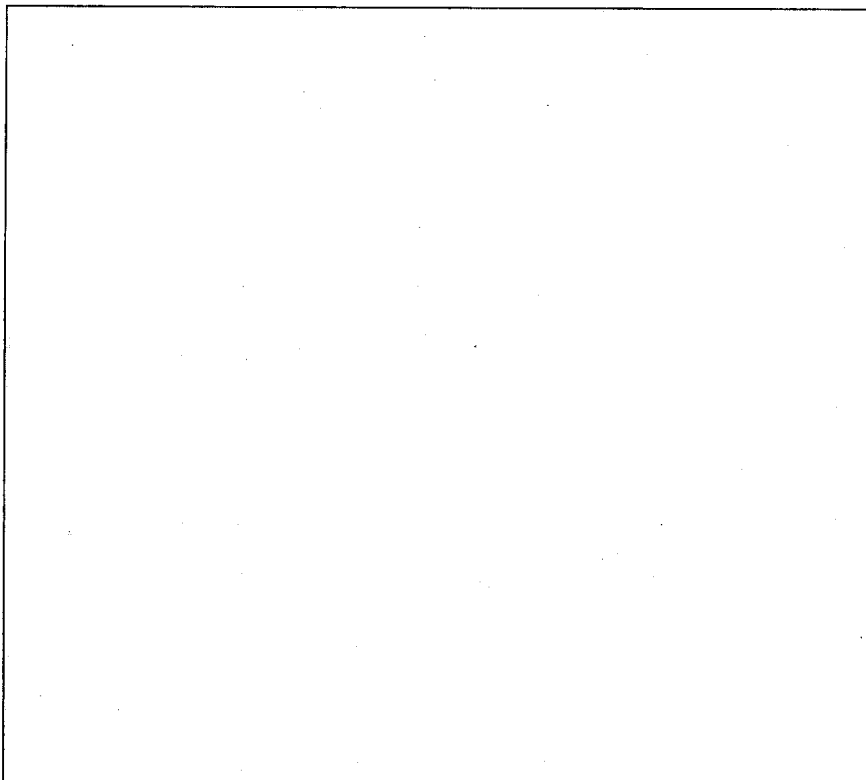
Fecha 02/06/10 // 02/06/10 // 05/04/10 // 02/06/10 // 06/04/10

10

ANEXOS

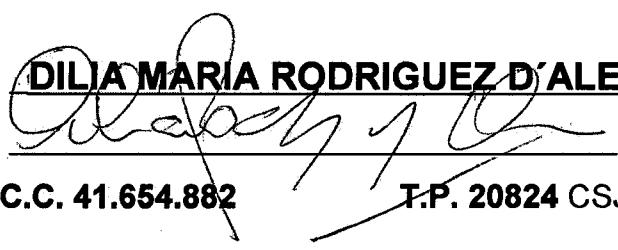
- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros *Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

FIRMA: 

C.C. 41.654.882

T.P. 20824 CSJ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 45,138
FECHA : JUNIO 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-075713- -00000-0000

Fecha: 2010-06-23 15:47:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 146

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	134881294	02/06/2010	98,035,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	49 INSCRIPCION DE LICENCIAS Y DERECH	500,000.00
TOTAL :			\$ 500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-2605
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 45,139

FECHA : JUNIO 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-075713- -00000-0000

Fecha: 2010-08-23 15:47:43

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 146

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	134881294	02/06/2010	98,035,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		49 INSCRIPCION DE LICENCIAS Y DERECH	500,000.00
		TOTAL :	\$ 500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 24,985

FECHA : ABRIL 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-075713- -00000-0000

Fecha: 2010-06-23 15:47:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 146

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353190121	31/03/2010	84,780,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIEN MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

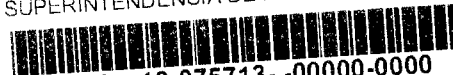
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 45,275

FECHA : JUNIO 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-075713- -00000-0000

Fecha: 2010-06-23 15:47:43
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 146

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	134881294	02/06/2010	98,035,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50,000.00
		TOTAL :	\$ 50,000.00

SON: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

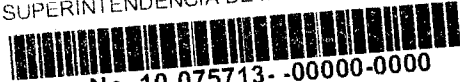
ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

5

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 36,806
FECHA : MAYO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-075713- -00000-0000

Fecha: 2010-06-23 15:47:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 146

Ri

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353151680	05/05/2010	91,310,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	PRORROGAS Y RENOVACIONES	2,000.00
		99 PRORROGAS Y RENOVACIONES	2,000.00
		TOTAL :	\$ 2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94 - 76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Santafé de Bogotá Colombia S.A.
Tels.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869
Fax (571) 6161889

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

Dirk Wante.

acting on behalf of and representing
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
domiciled in
BEERSE, BELGIUM

hereby appoint

JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO
ESCOBAR-URIBE

domiciled in Bogota, Colombia

CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial ensigns and names, trademarks, geographical indications, topographies of integrated circuits, trade secrets, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health registrations as well as their assignments, extensions, renewals, changes of owner's name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of intellectual and industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtentor of plant varieties' rights.

To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the abovementioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Dirk Wante, Proxy Holder

Signed at Beerse (Belgium)

on 8 November 1996

SIGNATURE

DOCUMENTO DE PODER

El suscrito

Dirk Wante.

obrando a nombre y representación de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

con domicilio en

BEERSE, BÉLGICA

nombra a

JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO
ESCOBAR-URIBE

domiciliados en Bogotá, Colombia

CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, indicaciones de origen, topografías de los circuitos integrados, secretos industriales, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñas, registros sanitarios, así como sus trasposos, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseña comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales.

A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos, pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y convenientes para el cumplimiento de lo que ahora declaramos. Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre cualquier acción, así como la facultad de recibir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, tomar notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Beerse, Bélgica.

el 08.11.1996

FIRMA

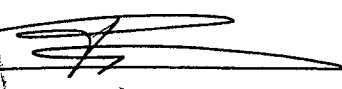
NOTARIAL CERTIFICATE

(individual)

)
) S.S.
)



On this th day of November 1996, personally appeared before me, Dirk Wante, known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, duly acknowledging to me that it was executed for the uses and purposes therein expressed.

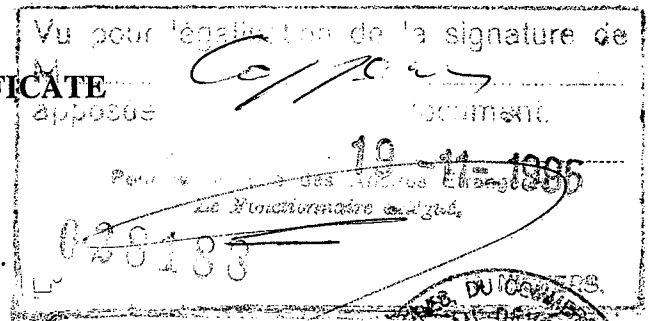


Notary Public

NOTARIAL CERTIFICATE

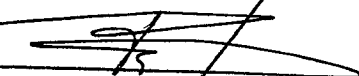
(corporation)

)
) S.S.
)

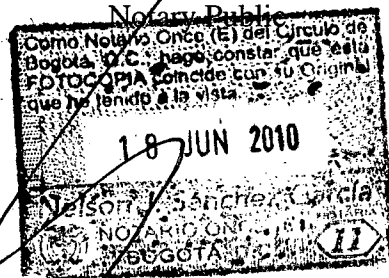


On this th day of November 1996, personally appeared before me, Dirk Wante, known to me, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Head of the Patent Department and Proxy Holder of JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (the "Corporation"), a corporation duly organized and existing under the laws of Belgium, with domicile at Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium, legally constituted for a period of tenure not yet expired, that the deponent is authorized by said Corporation to confer this Power of Attorney, and that the seal affixed hereonto, by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof.

The undersigned, Notary Public, has seen the Corporation's Articles of Incorporation dated October 23, 1934 executed at B-2300-Turnhout, Belgium, and hereby certifies that under the laws of said jurisdiction the foregoing acknowledgement is sufficient proof that the facts herein contained are true, which he attests.



Notary Public





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN AMBERES-BELGICA

EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN AMBERES BELGICA

CERTIFICA

Que el Señor JOZEF COPPENS, quien autoriza el documento precedente ejercía legalmente en la fecha indicada las funciones de Notario Público con Sede en Vosselaar y que la firma y sello que aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que basado en la declaración del Notario Público contenido en el mismo documento, la Compañía **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.** domiciliada en Beerse, Turnhoutseweg 30, Bélgica existe legalmente y ejerce su objeto social de conformidad a las leyes de Bélgica y que su Representante autorizado es el Señor **DIRK WANTE** en su carácter de Director del Departamento de Patentes y Apoderado de la citada Compañía (Art. 65 de C. de P.C. y 480 del C. de C.)

Esta Certificación se relaciona con la parte formal del documento y el Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del mismo.

Amberes, 25 de Noviembre de 1996.

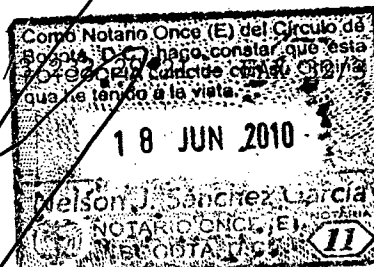
No. 95


ALEJANDRO RUEDA SERBOUSEK
CONSUL GENERAL



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES US\$ 106 (CIENTO SEIS)

TABAQSVEST 9/2 - 2000 AMBERES - BELGICA - TELEFONO 32/30-233 09 20





NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

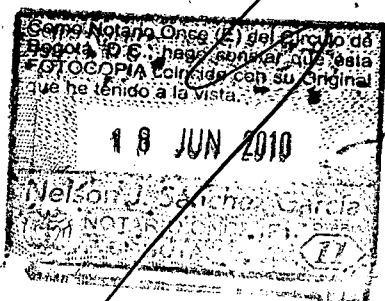
96 DEC 26 AM 10:36

JEFE DE CALIFICACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Alejandro
321372

QUE FIRMAS APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



Traducción Oficial No. 195-96

Traducción oficial del inglés del documento que lleva los sellos de legalización No. 321372 del Ministerio de Relaciones Exteriores, fechado el día 26 de diciembre de 1996 y firmado por el Jefe de Legalizaciones de Santafé de Bogotá, D.C. (firma ilegible).

(Documento de poder en inglés con su correspondiente traducción al español, otorgado por la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con domicilio en Beerse, Bélgica, firmado el 8 de noviembre de 1996 en Beerse, Bélgica, por Dirk Wante, apoderado)

CERTIFICACIÓN NOTARIAL
(individual)

En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí como la persona descrita en el documento precedente y quien lo suscribió, debidamente reconociendo ante mí que el mismo fue suscrito para los usos y propósitos ahí expresados.

(fdo) firma ilegible, Notario público
Sello Notarial de Jozef Coppens

CERTIFICACIÓN NOTARIAL
(sociedad)

En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí, quien habiendo sido debidamente juramentado por mí declaró e indicó que él es el Jefe del Departamento de Patentes y Apoderado de JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (la "Sociedad"), una sociedad debidamente organizada y existente bajo las leyes de Bélgica, con domicilio en Turnhoutseweg 30, B-2340. Como Notario Público, hego constar que esta Sociedad es legalmente constituida para un periodo de 99 años, lo que no ha terminado, que el declarante está autorizado por dicha Sociedad para otorgar este Documento de Poder, y que el sello aquí inscrito por el declarante actuando en nombre de dicha Sociedad es el sello corporativo de la misma.

Como Notario, Sr. (E) del Circulo de
Notarios D.C. hago constar que esta
FOTOCOPIA coincide con su original
autorizada en vista
por dicha
del 18 JUN 2010 sello
del nombre de dicha
Nelson, Sanchez
ma
NOTA CON
NOTARIA

Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

El suscrito, Notario Público, ha visto los Artículos de Constitución de la Sociedad, fechados el 23 de octubre de 1934, suscritos en B-2300-Turnhout, Bélgica, y por medio del presente certifica que bajo las leyes de dicha jurisdicción el reconocimiento anterior es prueba suficiente de que los hechos allí contenidos son verdaderos, lo cual él certifica.

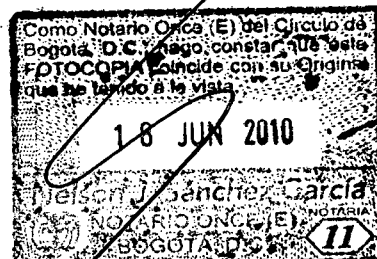
(fdo) firma ilegible, Notario Público
Sello Notarial de Jozef Coppens

La firma y sello precedentes fueron autenticados por el Consulado de Colombia en Amberes, Bélgica, el día 25 de noviembre de 1996, bajo el número 95, firmado por, Alejandro Rueda Serbousek, Cónsul General.

Jimena Escobar Uribe

JIMENA ESCOBAR URIBE

Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un método para tratar
pacientes que necesitan un tratamiento con formulaciones de palmitato de
5 paliperidona inyectable de acción prolongada.

RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN ASOCIADO CON ÉSTERES DE PALIPERIDONA INYECTABLES DE ACCIÓN PROLONGADA

CAMPO DE LA INVENCION

5

Esta invención se refiere a un método para el tratamiento de pacientes que necesitan tratamiento con formulaciones de palmitato de paliperidona inyectables de acción prolongada.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los medicamentos antipsicóticos son los pilares en el tratamiento de la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, y trastornos esquizofreniformes.

Los antipsicóticos convencionales se introdujeron a mediados de los años
15 cincuenta. Estos fármacos típicos o de primera generación son eficaces usualmente en el control de los síntomas positivos de la esquizofrenia, pero son menos eficaces en la moderación de los síntomas negativos de la esquizofrenia o deterioro cognitivo asociado con la enfermedad. Los fármacos atípicos o de
segunda generación, tipificados por risperidona y olanzapina, se desarrollaron en
20 los años noventa, y están caracterizados, generalmente, por la eficacia contra tanto los síntomas positivos como los negativos asociados con la esquizofrenia.

El palmitato de paliperidona es el éster de palmitato de paliperidona (9-hidroxi-risperidona), un antagonista monoaminérgico que

exhibe el antagonismo característico de la dopamina D₂ y la serotonina (5-hidroxitriptamina tipo 2A) de los fármacos antipsicóticos atípicos de segunda generación. La paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. La paliperidona para suministro oral de liberación controlada (OROS) de liberación prolongada (ER), se comercializa en los Estados Unidos (EE. UU.) como una formulación en tabletas para el tratamiento de la esquizofrenia y mantenimiento del efecto.

El palmitato de paliperidona se desarrolla como una suspensión acuosa de nanopartículas inyectable, intramuscular (im) de acción prolongada para el tratamiento de la esquizofrenia y otras enfermedades que se tratan, normalmente, con medicamentos antipsicóticos. Debido a su solubilidad extremadamente baja en agua, los ésteres de paliperidona tales como el palmitato de paliperidona se disuelven lentamente después de una inyección intramuscular antes de ser hidrolizada a paliperidona y estar disponibles en la circulación sistémica.

Muchos pacientes con estas enfermedades mentales logran una estabilidad de los síntomas con medicamentos antipsicóticos disponibles por vía oral; sin embargo, se estima que hasta el 75 % tiene dificultad para adherirse a un régimen de tratamiento oral diario, es decir, problemas de cumplimiento. Los problemas con la adherencia resultan, en la acentuación de síntomas, respuesta deficiente al tratamiento, recidivas frecuentes y rehospitalización, y una incapacidad para beneficiarse de terapia de rehabilitación y psicosocial.

La inyección de palmitato de paliperidona se ha desarrollado para proporcionar una concentración plasmática sostenida de paliperidona cuando se administra una vez al mes, lo cual mejora bastante el cumplimiento con la dosificación. El palmitato de paliperidona se formuló

5 como una suspensión acuosa de nanopartículas según se describe en las patentes de los Estados Unidos núms. 6.577.545 y 6.555.544. Sin embargo, después de analizar los datos de estudios clínicos se descubrió que la absorción de paliperidona a partir de estas inyecciones fue mucho más compleja que los que se pensó inicialmente. Además, se descubrió que la

10 obtención del nivel plasmático potencialmente terapéutico de paliperidona en pacientes depende del lugar de la inyección hasta alcanzar la concentración del estado estacionario. Debido a la naturaleza compleja de asegurar un perfil óptimo de concentración plasmática-tiempo para tratar pacientes con paliperidona es conveniente desarrollar un régimen de dosificación que

15 cumpla este objetivo en los pacientes que necesitan tratamiento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En una modalidad de la presente invención se proporciona un

20 régimen de dosificación para administrar ésteres de paliperidona a un paciente psiquiátrico que necesita tratamiento; el tratamiento comprende administrar por vía intramuscular en el deltoides una primera dosis de carga de aproximadamente 100 mg-eq. a aproximadamente 150 mg-eq. de

- paliperidona como un palmitato de paliperidona formulado en una formulación de liberación sostenida en el primer día de tratamiento; administrar por vía intramuscular una segunda dosis de carga de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg-eq de paliperidona como un palmitato de
- 5 paliperidona formulado en una formulación de liberación sostenida entre aproximadamente el 6o al 10o día de tratamiento; y administrar por vía intramuscular en el glúteo una dosis de mantenimiento de aproximadamente 25 a aproximadamente 150 mg-eq. de paliperidona como un éster de paliperidona en una formulación de liberación sostenida entre
- 10 aproximadamente el 34.º y aproximadamente el 38.º día de tratamiento.

- En una modalidad de la presente invención se proporciona un régimen de dosificación para administrar ésteres de paliperidona a un paciente psiquiátrico que necesita tratamiento; el tratamiento comprende administrar por vía intramuscular en el deltoides una primera dosis de carga
- 15 de aproximadamente 100 mg-eq. a aproximadamente 150 mg-eq. de paliperidona como un palmitato de paliperidona formulado en una formulación de liberación sostenida en el primer día de tratamiento; administrar por vía intramuscular una segunda dosis de carga de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg-eq de paliperidona como un palmitato de
- 20 paliperidona formulado en una formulación de liberación sostenida entre aproximadamente el 6.º al 10.º día de tratamiento; y administrar por vía intramuscular en el glúteo una dosis de mantenimiento de aproximadamente 25 a aproximadamente 150 mg-eq. de paliperidona como un éster de

paliperidona en una formulación de liberación sostenida aproximadamente mensualmente a partir de la fecha de la segunda dosis de carga.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un régimen de dosificación para administrar palmitato de paliperidona a un paciente

5 psiquiátrico que necesita tratamiento; el tratamiento comprende administrar por vía intramuscular en el deltoides de un paciente que necesita tratamiento una primera dosis de carga de aproximadamente 100 mg-eq. a aproximadamente 150 mg-eq de paliperidona como palmitato de paliperidona formulado en una formulación de liberación sostenida en el primer día de tratamiento; administrar

10 por vía intramuscular en el músculo deltoides del paciente que necesita tratamiento una segunda dosis de carga de aproximadamente 100 mg-eq. a aproximadamente 150 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona formulado en una formulación de liberación sostenida en el octavo día de tratamiento; y administrar por vía intramuscular en el músculo deltoides o glúteo

15 del paciente que necesita tratamiento una dosis de mantenimiento de aproximadamente 25 mg-eq. a aproximadamente 75 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona en una formulación de liberación sostenida entre aproximadamente el 34.º día y el 38.º día de tratamiento.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un

20 régimen de dosificación para administrar palmitato de paliperidona a un paciente psiquiátrico que necesita tratamiento; el tratamiento comprende administrar por vía intramuscular en el deltoides de un paciente que necesita tratamiento una primera dosis de carga de aproximadamente 150 mg-eq de

paliperidona como palmitato de paliperidona formulado en una formulación de liberación sostenida en el primer día de tratamiento; administrar por vía intramuscular en el músculo deltoides del paciente que necesita tratamiento una segunda dosis de carga de aproximadamente 100 mg-eq. de

- 5 paliperidona como palmitato de paliperidona formulado en una formulación de liberación sostenida en el octavo día de tratamiento; y administrar por vía intramuscular en el músculo deltoides o glúteo del paciente que necesita tratamiento una dosis de mantenimiento de aproximadamente 25 mg-eq. a aproximadamente 75 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona
- 10 en una formulación de liberación sostenida aproximadamente mensualmente a partir de la fecha de la segunda dosis de carga.

- En otra modalidad de la presente invención se proporciona un régimen de dosificación para administrar palmitato de paliperidona a un paciente psiquiátrico que necesita tratamiento; el tratamiento comprende
- 15 administrar por vía intramuscular en el deltoides de un paciente que necesita tratamiento una primera dosis de carga de aproximadamente 150 mg-eq de paliperidona como palmitato de paliperidona formulado en una formulación de liberación sostenida en el primer día de tratamiento; administrar por vía intramuscular en el músculo deltoides del paciente que necesita tratamiento una
- 20 segunda dosis de carga de aproximadamente 100 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona formulado en una formulación de liberación sostenida en el octavo día de tratamiento; y administrar por vía intramuscular en el músculo deltoides o glúteo del paciente que necesita tratamiento una dosis de

mantenimiento de aproximadamente 75 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona en una formulación de liberación sostenida aproximadamente mensualmente a partir de la fecha de la segunda dosis de carga.

Aún en otra modalidad de la presente invención se proporciona un

5 régimen de dosificación para administrar ésteres de paliperidona a un paciente psiquiátrico con insuficiencia renal que necesita tratamiento; el tratamiento comprende administrar por vía intramuscular en el deltoides una primera dosis de carga de aproximadamente 75 mg-eq de paliperidona como un palmitato de paliperidona formulado en una formulación de liberación sostenida en el primer

10 día de tratamiento; administrar por vía intramuscular una segunda dosis de carga de aproximadamente 75 mg-eq de paliperidona como un palmitato de paliperidona formulado en una formulación de liberación sostenida entre aproximadamente el 6.º al 10.º día de tratamiento; y administrar por vía intramuscular en el glúteo una dosis de mantenimiento de aproximadamente

15 25 mg-eq a aproximadamente 75 mg-eq de paliperidona como un palmitato de paliperidona en una formulación de liberación sostenida en entre aproximadamente el 34.º y aproximadamente el 38.º día de tratamiento.

Aún en otra modalidad de la presente invención se proporciona un

20 régimen de dosificación para administrar ésteres de paliperidona a un paciente psiquiátrico con insuficiencia renal que necesita tratamiento; el tratamiento comprende administrar por vía intramuscular en el deltoides una primera dosis de carga de aproximadamente 100 mg-eq de paliperidona como un palmitato de paliperidona formulado en una formulación de liberación sostenida en el

primer día de tratamiento; administrar por vía intramuscular una segunda dosis de carga de aproximadamente 75 mg-eq de paliperidona como un palmitato de paliperidona formulado en una formulación de liberación sostenida entre aproximadamente el 6.º al 10.º día de tratamiento; y administrar por vía

5 intramuscular en el glúteo una dosis de mantenimiento de aproximadamente 25 mg-eq. a aproximadamente 75 mg-eq de paliperidona como un palmitato de paliperidona en una formulación de liberación sostenida aproximadamente mensualmente a partir de la fecha de la segunda dosis de carga.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un

10 régimen de dosificación para administrar palmitato de paliperidona a un paciente psiquiátrico que necesita tratamiento; el tratamiento comprende administrar por vía intramuscular en el deltoides de un paciente que necesita tratamiento una primera dosis de carga de aproximadamente 75 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona formulado en una formulación de liberación sostenida

15 en el primer día de tratamiento; administrar por vía intramuscular en el músculo deltoides del paciente que necesita tratamiento una segunda dosis de carga de aproximadamente 75 mg-eq de paliperidona como palmitato de paliperidona formulado en una formulación de liberación sostenida en el octavo día de tratamiento; y administrar por vía intramuscular en el músculo deltoides o glúteo

20 del paciente que necesita tratamiento una dosis de mantenimiento de aproximadamente 25 mg-eq. a aproximadamente 50 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona en una formulación de liberación sostenida en aproximadamente el 34.º día y el 38.º día de tratamiento.

En una modalidad de la presente invención se proporciona un régimen de dosificación para administrar ésteres de paliperidona a un paciente psiquiátrico que necesita tratamiento; el tratamiento comprende administrar por vía intramuscular en el deltoides una primera dosis de carga de aproximadamente 150 mg-eq. de paliperidona como un palmitato de paliperidona formulado en una formulación de liberación sostenida en el primer día de tratamiento; después administrar por vía intramuscular una segunda dosis de mantenimiento de aproximadamente 25 mg-eq a aproximadamente 100 mg-eq de paliperidona como un palmitato de paliperidona formulado en una formulación de liberación sostenida entre aproximadamente el 6.º al 10.º día de tratamiento; y administrar por vía intramuscular en el glúteo una dosis de mantenimiento de aproximadamente 25 a aproximadamente 100 mg-eq. de paliperidona como un palmitato de paliperidona en una formulación de liberación sostenida entre aproximadamente el 34.º y aproximadamente el 38.º día de tratamiento.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un régimen de dosificación para administrar palmitato de paliperidona a un paciente psiquiátrico que necesita tratamiento; el tratamiento comprende administrar por vía intramuscular en el deltoides de un paciente que necesita tratamiento una primera dosis de carga de aproximadamente 150 mg-eq. de paliperidona como un éster de palmitato de paliperidona en una formulación de liberación sostenida en el primer día de tratamiento; después administrar por vía intramuscular en el músculo deltoides del paciente que necesita

tratamiento una dosis de mantenimiento de aproximadamente 25 mg-eq. a aproximadamente 100 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona formulado en una formulación de liberación sostenida en el octavo día de tratamiento; y administrar por vía intramuscular en el músculo deltoides o glúteo del paciente que necesita tratamiento una dosis de mantenimiento de aproximadamente 25 mg-eq. a aproximadamente 100 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona en una formulación de liberación sostenida en aproximadamente el 34.º día y el 38.º día de tratamiento

Este y otros objetos y ventajas de la presente invención pueden verse a partir de la revisión de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra lo observado en comparación con la simulación del modelo farmacocinético de la población para concentraciones de paliperidona de plasma para 150 mg eq. de palmitato de paliperidona en el deltoides el día 1, seguido de 25 mg eq. en el deltoides o glúteo los días 8, 36 y 64.

La Figura 2 muestra lo observado en comparación con la simulación del modelo farmacocinético de la población para concentraciones de paliperidona de plasma para 150 mg eq. de palmitato de paliperidona en el deltoides el día 1, seguido de 100 mg eq. en el deltoides o glúteo los días 8, 36 y 64.

La Figura 3 muestra lo observado en comparación con la simulación del modelo farmacocinético de la población para concentraciones de paliperidona de plasma para 150 mg eq. de palmitato de paliperidona en el deltoides el día 1, seguido de 150 mg eq. en el deltoides o glúteo los días 8, 5 36 y 64.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Hemos descubierto después de amplios análisis de los datos clínicos que el palmitato de paliperidona debido a su absorción limitada por la

5 velocidad de disolución presenta una liberación a un índice sostenido, en donde el período de semidesintegración aparente está controlado por la constante de la velocidad de absorción. Además, el volumen del fármaco inyectado también influye también en la constante de velocidad aparente. También se descubrió que las inyecciones en el deltoides causan un aumento

10 más rápido en la concentración inicial del plasma, lo que facilita un logro rápido de las potenciales concentraciones terapéuticas. Por consiguiente, para facilitar que el paciente logre una concentración terapéutica rápida de paliperidona, se prefiere proporcionar la dosis de carga inicial de palmitato de paliperidona en los músculos deltoides. La dosis de carga debe ser de

15 aproximadamente 100 mg-eq. a aproximadamente 150 mg-eq. de paliperidona proporcionados en la forma de palmitato de paliperidona. Después de la primera inyección de dosis de carga, o con mayor preferencia después de la segunda, los pacientes se acercarán a una concentración de estado estable de paliperidona en el plasma y pueden inyectarse en el músculo deltoides o

20 glúteo a partir de ese momento. Sin embargo, se prefiere que los pacientes reciban más inyecciones en el músculo glúteo.

En vista de estos descubrimientos, el régimen de dosificación recomendado para que los pacientes logren el nivel de plasma terapéutico de

paliperidona es que los pacientes reciban la primera dosis de palmitato de paliperidona el día 1 del tratamiento, seguido por una segunda dosis entre los días 6 a 10 del tratamiento, luego una tercera dosis entre los días 34 a 38 del tratamiento o mensualmente ± 7 días después de la segunda dosis. Con mayor

5 preferencia, se les administrará a los pacientes una primera dosis el día 1, una segunda dosis el día 8 y una tercera dosis en o aproximadamente el día 36 del tratamiento o aproximadamente mensualmente ± 3 días después de la segunda dosis. Las primeras dos dosis se inyectarán preferentemente en el músculo deltoides. A partir de allí, el palmitato de paliperidona se administrará por medio

10 de inyecciones aproximadamente una vez por mes (p. ej., mensualmente ± 7 días o, a partir de allí, aproximadamente una vez cada cuatro semanas). Para asegurar que se logra un nivel potencial de plasma terapéutico de paliperidona, debe administrarse por lo menos una primera dosis de carga de 150 mg-eq de paliperidona como un éster del palmitato de paliperidona el día uno del

15 tratamiento. Preferentemente, las primeras dos dosis serán dosis de carga de aproximadamente 100 mg-eq. a aproximadamente 150 mg-eq. de paliperidona como un éster del palmitato de paliperidona para asegurar que el paciente logre un nivel potencial de plasma terapéutico. Las dosis posteriores a partir de allí bajarán a una dosis de mantenimiento terapéutico de aproximadamente 25 mg-

20 eq. a 150 mg-eq. por mes (± 7 días). Preferentemente, la dosis de mantenimiento será de aproximadamente 25 mg eq. a aproximadamente 100 mg eq; con mayor preferencia, la dosis de mantenimiento será de aproximadamente 25 mg eq. a aproximadamente 75 mg eq; y con la máxima preferencia, la dosis de

mantenimiento inicialmente será aproximadamente 50 mg eq., o con mayor preferencia, la dosis de mantenimiento inicialmente será aproximadamente 75 mg eq., la cual puede ser administrada en forma intramuscular en el deltoides o glúteo, pero con mayor preferencia será administrado en el músculo glúteo.

- 5 Aquellas personas con experiencia en la materia comprenderán que la dosis de mantenimiento puede aumentarse o disminuirse según la condición del paciente (en respuesta a la medicación y función renal).

Debido a que la paliperidona se elimina principalmente a través de los riñones, los pacientes con insuficiencia renal tendrán una exposición total

10 mayor a la paliperidona después de inyecciones intramusculares de palmitato de paliperidona. Para pacientes con insuficiencia renal, es preferible ajustar las dosis de carga para contrarrestar los niveles de exposición aumentados para los pacientes con insuficiencia renal. Para pacientes con una insuficiencia renal leve, las dosis de carga deben reducirse a 75 mg-eq. en las primeras dos dosis de

15 carga. Las dosis de mantenimiento deben variar de aproximadamente 25 mg-eq. a aproximadamente 75 mg-eq. y, con mayor preferencia, con rangos de aproximadamente 25 mg-eq. a aproximadamente 50 mg-eq. Las dosis deben administrarse el día 1 del tratamiento, seguidas por una segunda dosis entre los días 6 a 10 del tratamiento, luego una tercera dosis entre los días 34 a 38 del

20 tratamiento. Con mayor preferencia, se les administrará a los pacientes una primera dosis el día 1, una segunda dosis el día 8 y una tercera dosis el día 36 del tratamiento. Las primeras dos dosis se inyectarán preferentemente en el músculo deltoides. De allí en más, el palmitato de paliperidona se administrará

por medio de inyecciones aproximadamente una vez por mes (p. ej., una vez al mes ± 7 días o una vez cada cuatro semanas) a partir de ese momento. Con el propósito de la solicitud de patente, la función renal se estima mediante la tasa de filtrado glomerular (GFR, por su sigla en inglés) que generalmente se mide por la eliminación de creatinina (se calcula mejor a partir de una muestra de orina de 24 horas). La eliminación de creatinina puede estimarse mediante los métodos Cockcroft y Gault en base a la concentración de creatinina en suero, tal como se describe en Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; volumen 16, páginas 31-41. Los pacientes con una insuficiencia renal moderada eliminan la creatinina a una velocidad de 50 a <80 ml/minuto.

Se recomienda que la segunda dosis de iniciación del palmitato de paliperidona se dé aproximadamente una semana (6-10 días) después de la primera dosis. Para evitar que falte alguna dosis, a los pacientes se les puede colocar la segunda dosis 2 días antes o después del tiempo establecido de una semana. De forma similar, se recomienda que la tercera inyección o las siguientes posteriores al régimen de iniciación se coloquen mensualmente. Para evitar que falte alguna de las dosis mensuales, a los pacientes se les puede colocar la segunda dosis 7 días antes o después del tiempo establecido de una vez por mes.

Después de la iniciación, el ciclo recomendado de inyecciones del palmitato de paliperidona es mensual. Si han pasado menos de 6 semanas desde la última inyección, entonces debe administrarse la dosis estabilizada previamente lo antes posible, seguida de inyecciones con intervalos mensuales.

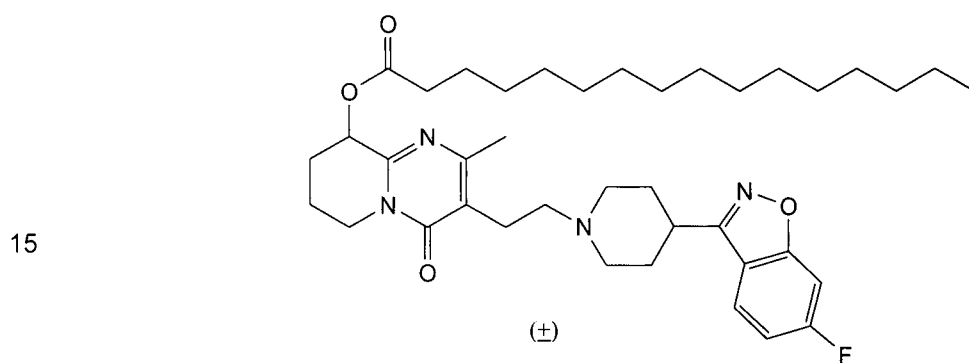
Si han pasado más de 6 semanas desde la última inyección, se debe reanudar la reiniciación con la misma dosis en la que se estabilizó previamente al paciente de la siguiente manera: 1) una inyección en el deltoides apenas sea practicable, seguida de 2) otra inyección en el deltoides una semana después y 3) la reanudación de la dosis en el deltoides o glúteo en intervalos mensuales.

Si han pasado más de 6 semanas desde la última inyección, se recomienda volver a iniciar las dosis como se describió anteriormente.

Además, en esta población de pacientes, la longitud de la aguja y el IMC son dos variables relacionadas que deben tenerse en cuenta para asegurar que los pacientes logran concentraciones terapéuticas de paliperidona en el tiempo deseado. Los pacientes con IMC más alto, tenían menores concentraciones de plasma de paliperidona y una menor respuesta al tratamiento. Una concentración inicial más baja de plasma en pacientes con IMC alto fue algo probable debido a que las inyecciones se colocaron sin intención en forma completa o parcial en el tejido adiposo, en lugar de inyecciones profundas en el músculo. Sin embargo, una vez logradas concentraciones de plasma de estado constante, el IMC ya no influye en las concentraciones de plasma o en la eficacia clínica. A partir de estas observaciones se determinó que para los pacientes que pesan <90 kg (< 200 lb) será adecuada una aguja de 2,54 cm (1 in) de longitud para llegar al tejido muscular para las inyecciones en el deltoides, con agujas calibre 23, preferentemente. Sin embargo, para pacientes con IMC altos, ≥90 kg (≥ 200 lb)

debe usarse una aguja de 3,8 cm (1,5 in) para inyecciones en deltoides. Para inyecciones en el músculo glúteo, debe usarse una aguja de 3,8 cm (1,5 in). Preferentemente, la aguja de 3,8 cm (1,5 in) será una aguja calibre 22.

Los ésteres de paliperidona son agentes psicóticos que pertenecen a la clase de químicos de derivados de benzisoxazola, los cuales contienen una mezcla racémica de (+)- y (-)- paliperidona y se describen en la patente de los Estados Unidos núm. 5.254.556 (incorporada a la presente como referencia). El nombre químico para el palmitato de paliperidona es hexadecanoato de ($\pm$)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidina-9-il. La fórmula estructura es:



Los ésteres de paliperidona pueden formularse con excipientes farmacéuticos en formas de dosis inyectables según se describe en la patente de los Estados Unidos núm. 5.254.556 y la patente de los Estados Unidos núm. 6.077.843 (incorporadas a la presente como referencia). Las formulaciones inyectables pueden formularse en portadores acuosos.

Actualmente, se prefiere administrar el palmitato de paliperidona en un depósito acuoso una vez por mes. Las formulaciones de depósito acuoso adecuado se describen en la patente de los Estados Unidos núm. 6.077.843 (incorporada a la presente como referencia). Las formulaciones acuosas serían

5 preferentemente una suspensión de nanopartículas, en donde las nanopartículas tendrán un tamaño promedio de menos de 2000 nm a aproximadamente 100 nm. Preferentemente, las nanopartículas tendrían un tamaño promedio de partículas (d50) de aproximadamente 1600 nm a 400 nm, y con la máxima preferencia de 1400 nm a 900 nm. Preferentemente, la d90 será menos de aproximadamente

10 5000 nm y con mayor preferencia menos de aproximadamente 4400 nm. Como se usa en la presente, un tamaño de partícula promedio efectivo (d50) de menos de 2.000 nm significa que al menos el 50 % de las partículas tiene un diámetro de menos de 2.000 nm cuando se miden mediante técnicas convencionales conocidas de la materia, tal como fraccionamiento de flujo en campo de

15 sedimentación, espectroscopia de correlación de fotones o centrifugación de disco. Con referencia al tamaño promedio de partícula efectivo, se prefiere al menos 90 %, por ejemplo. 5.000 nm. Más preferentemente, 90 % de las partículas tienen un tamaño de menos de 4.400 nm.

Las formulaciones de depósito de nanopartículas acuosas

20 adecuadas se describen en la patente de los Estados Unidos núm. 6.555.544 (incorporada a la presente como referencia). En una modalidad de la presente invención, la formulación comprendería nanopartículas, un surfactante, un agente de suspensión y, opcionalmente, uno o más

ingredientes adicionales seleccionados de un grupo consistente de conservantes, amortiguadores y agentes de isotonización.

Se cree que los modificadores útiles de la superficie incluyen a aquellos que se adhieren físicamente a la superficie de agentes activos pero
5 que no se unen químicamente a ellos.

Los modificadores de superficie adecuados pueden seleccionarse de excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Estos excipientes incluyen varios polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y surfactantes. Los modificadores de
10 superficie preferidos incluyen surfactantes no iónicos y aniónicos. Los ejemplos representativos de excipientes incluyen gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), acacia de goma, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato cálcico, monoestearato de glicerilo, alcohol de cetostearilo, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, éteres
15 alquílicos de polioxietileno, por ejemplo, éteres de macrogol éteres tales como cetomacrogol 1000, derivados del aceite de castor de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno, por ejemplo, TWEENS™ disponible a nivel comercial, polietilenglicoles, estearato de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, calcio de
20 carboximetilcelulosa, sodio de carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato aluminato de magnesio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA, por sus siglas en inglés), poloxámeros, tiloxapol y

polivinilpirrolidona (PVP, por sus siglas en inglés). La mayoría de estos excipientes están descritos en detalles en el libro Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado conjuntamente por la American Pharmaceutical Association y The Pharmaceutical Society of Great Britain, the Pharmaceutical Press, 1986. Los modificadores de superficie están comercialmente disponibles y/o pueden prepararse mediante técnicas conocidas en la materia. Pueden combinarse dos o más modificadores de superficie.

Los modificadores de superficie particularmente preferidos incluyen polivinilpirrolidona; tiloxapol; poloxámero, tal como PLURONIC™. F68, F108 y F127 que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, disponibles de BASF; poloxaminas, tales como TETRONIC™ 908 (T908), que es un copolímero de bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de etileno y óxido de propileno a etilendiamina, disponible de BASF; dextrano; lecitina; Aerosol OT™ (AOT) que es un dioctiléster de ácido sulfosuccínico de sodio disponible de Cytec Industries; DUPONOL™ P, que es un laurilsulfato sódico disponible de DuPont; TRITON™ X-200, que es un sulfonato de alquilo arilo poliéter disponible de Rohm and Haas; TWEEN™. 20, 40, 60 y 80, que son ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno disponibles a través de ICI Speciality Chemicals; SPAN™ 20, 40, 60 y 80, que son ésteres de ácidos grasos de sorbitán; ARLACEL™ 20, 40, 60 y 80 que son ésteres de ácidos grasos de sorbitán disponibles a través de Hercules, Inc.; CARBOWAX™ 3550 y 934, que son polietilenglicoles disponibles a través de Union Carbide; CRODESTA™ F110, que es una mezcla de estearato de

sacarosa y diestearato de sacarosa disponible de Croda Inc.; CRODESTA™ SL-40, que está disponible de Croda, Inc.; cloruro de hexildecil trimetil amonio (CTAC); albúmina sérica bovina y SA90HCO, que es $C_{18}H_{17}CH_2$ (CON(CH₃)CH₂(CHOH)₄CH₂OH)₂. Los modificadores de superficie que son
 5 particularmente útiles incluyen tiloxapol y un poloxámero, preferentemente, Pluronic.TM. F108 y Pluronic.TM. F68.

Pluronic.TM. F108 corresponde al poloxámero 338 y es el copolímero de bloque de polioxietileno, polioxipropileno que se ajusta generalmente a la fórmula $HO[CH_2CH_2O]_x[CH(CH_3)CH_2O]_y[CH_2CH_2O]_zH$, en
 10 la que los valores promedio de x, y y z son respectivamente 128, 54 y 28. Otros nombres comerciales del poloxámero 338 son Hodag NONIONIC™ 1108-F, disponible de Hodag, y SYNPERONIC™ PE/F108, disponible de ICI Americas.

La cantidad óptima relativa de palmitato de paliperidona y del modificador de superficie depende de varios parámetros. La cantidad óptima
 15 del modificador de superficie puede depender, por ejemplo, del modificador de superficie en particular que se ha seleccionado, la concentración crítica de micela del modificador de superficie si forma micelas, el área de superficie del agente antisicótico, etc. El modificador de superficie específico
 20 preferentemente está presente en una cantidad de 0,1 a 1 mg por metro cuadrado del área de superficie del palmitato de paliperidona. En el caso del palmitato de paliperidona (palmitato de 9-hidroxirisperidona) se prefiere usar PLURONIC™ F108 como modificador de superficie; se prefiere una cantidad relativa (w/w) de ambos ingredientes de aproximadamente 6:1.

Las partículas de la presente invención se pueden preparar mediante un método que comprende las etapas de dispersión de palmitato de paliperidona en un medio de dispersión líquido, y la aplicación de medios mecánicos en presencia de medio de molido para reducir el tamaño de las partículas del agente antisicótico a un tamaño promedio efectivo de la partícula de menos de 2.000 nm. El tamaño de las partículas se puede reducir en presencia de un modificador de superficie. Alternativamente, las partículas se pueden contactar con un modificador de superficie después de producido el desgaste.

Un procedimiento general para preparar las partículas de la presente invención incluye a) obtener palmitato de paliperidona en forma micronizada; b) añadir el palmitato de paliperidona micronizado a un medio líquido para formar una premezcla; y (c) someter la premezcla a un medio mecánico en presencia de un medio de molido para reducir el tamaño promedio efectivo de la partícula.

El palmitato de paliperidona en forma micronizada se puede preparar usando técnicas conocidas en la materia. Se prefiere que el tamaño de la partícula de palmitato de paliperidona micronizado sea menor que aproximadamente 100 μm , como se determina mediante un análisis por tamiz. Si el tamaño de la partícula de palmitato de paliperidona micronizado es mayor que aproximadamente 100 μm , se prefiere que las partículas de palmitato de paliperidona se reduzcan a menos de 100 μm .

El palmitato de paliperidona micronizado se puede agregar entonces a un medio líquido en el que es prácticamente insoluble, para formar una premezcla. La concentración de palmitato de paliperidona en el medio líquido (porcentaje de peso por peso) puede variar ampliamente y depende del agente antisicótico seleccionado, del modificador de superficie seleccionado y de otros factores. Las concentraciones adecuadas de palmitato de paliperidona en composiciones varían de 0,1 a 60 %, preferentemente de 0,5 a 30 %, y con más preferencia, son de aproximadamente 7 % (w/v). Actualmente se prefiere usar una concentración de aproximadamente 100 mg eq de paliperidona por ml o aproximadamente 156 mg de palmitato de paliperidona por ml.

Un procedimiento de mayor preferencia supone la adición de un modificador de superficie a la premezcla antes de someterla a medios mecánicos para reducir el tamaño efectivo promedio de la partícula. La concentración del modificador de superficie (porcentaje de peso por peso) puede variar de 0,1 % a 90 %, preferentemente de 0,5 % a 80 %, y con más preferencia es de aproximadamente 7 % (w/v).

La premezcla se puede usar directamente sometiéndola a medios mecánicos para reducir el tamaño efectivo promedio de la partícula a menos de 2.000 nm. Se prefiere el uso directo de la premezcla cuando se utilice un molino de bolas para el desgaste. O bien, el agente antisicótico y, opcionalmente, el modificador de superficie, se pueden dispersar en el medio líquido usando medios de agitación adecuados, tales como, por ejemplo, un

molino de rodillo o una mezcladora de tipo Cowles, hasta que se logre obtener una dispersión homogénea.

El medio mecánico que se aplica para reducir el tamaño efectivo promedio de la partícula del antisicótico convenientemente puede tomar la

5 forma de un molino de dispersión. Los molinos de dispersión adecuados incluyen un molino de bolas, un molino de bolas de alta energía agitado internamente, un molino vibratorio, un molino planetario y molinos de medios, tales como un molino de arena y un molino de cuenta. Se prefiere un molino de medio debido al tiempo de molienda relativamente menor que se necesita

10 para proporcionar la reducción deseada en el tamaño de la partícula. Para la molienda de medio, la viscosidad aparente de la premezcla varía preferentemente de 0,1 a 1 Pa.s. Para la molienda de bolas, la viscosidad aparente de la premezcla varía de 1 a 100 mPa.s.

El medio de molido para la etapa de reducción del tamaño de la

15 partícula se puede seleccionar de un medio rígido, preferentemente, de forma esférica o particulada, con un tamaño promedio menor que 3 mm y, con más preferencia, menor que 1 mm. Lo deseable es que dicho medio pueda proporcionar las partículas de la invención con menores tiempos de procesamiento, e impartir menos desgaste al equipo de molienda. Se cree que

20 la selección del material para el medio de molido no es crítica. Sin embargo, un 95 % de ZrO estabilizado con magnesio, silicato de zirconio y el medio de molido de vidrio proporciona partículas que tienen niveles de contaminación aceptables para la preparación de composiciones farmacéuticas. Además

resultan útiles otros medios, tales como cuentas poliméricas, acero inoxidable, titania, alumina y 95 % de ZrO estabilizado con itrio. El medio de molido preferido tiene una densidad mayor que 2,5 g/cm.³ e incluye 95 % de ZrO estabilizado con magnesia y cuentas poliméricas.

- 5 El tiempo de desgaste puede variar ampliamente, y depende sobre todo del medio mecánico en particular y las condiciones de procesamiento seleccionadas. En los molinos rodantes se pueden requerir tiempos de procesamiento de hasta dos días o más.

- Las partículas deben reducirse en tamaño a una temperatura
10 que no degrade significativamente al agente antisiccótico. Generalmente, se prefieren temperaturas de procesamiento menores que 30 °C a 40 °C. Si se lo desea, el equipo de procesamiento se puede enfriar con equipos de enfriamiento convencionales. El método se aplica convenientemente bajo condiciones de temperatura ambiente y a presiones de procesamiento que
15 son seguras y eficaces para el proceso de molienda.

- El modificador de superficie, si no estaba presente en la premezcla, se debe agregar a la dispersión después del desgaste en la cantidad descrita anteriormente para la premezcla. Después de eso, la dispersión se puede mezclar, por ejemplo, agitándola vigorosamente.
20 Opcionalmente, la dispersión se puede someter una etapa de sonicación usando, por ejemplo, un suministro de energía ultrasónica.

Las composiciones acuosas, de acuerdo con la presente invención, además comprenden convenientemente un agente de suspensión

y un amortiguador, y opcionalmente uno o más conservantes y un agente isotónico. Los ingredientes particulares pueden funcionar como dos o más de estos agentes simultáneamente, por ejemplo, los ingredientes particulares se comportan como un conservante y un amortiguador, o como un

5 amortiguador y un agente isotónico.

Los agentes de suspensión adecuados para usar en las suspensiones acuosas de conformidad con la presente invención son derivados de celulosa, por ejemplo, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio e hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginatos, quitosana, dextrans,

10 gelatina, polietilenglicoles, éteres de polioxietileno y polioxi-propileno.

Preferentemente, se usa carboximetil celulosa de sodio en una concentración de 0,5 a 2 % y, con la máxima preferencia, 1 % (w/v). Los agentes humidificadores adecuados que se usan en la presente invención son derivados de polioxietileno de ésteres de sorbitán, por ejemplo, polisorbato 20 y

15 polisorbato 80, lecitina, éteres de polioxietileno y polioxipropileno y desoxicolate sódico. Preferentemente, se usa polisorbato 20 en una concentración de 0,5 a 3 %, con más preferencia 0,5 a 2 % y, con la máxima preferencia, 1,1 % (w/v).

Los agentes amortiguadores adecuados son la sal de ácidos débiles, que se debería usar en cantidad suficiente para volver la dispersión

20 de neutra a muy ligeramente básica (con un pH máximo de 8,5), preferentemente, en el rango de pH de 7 a 7,5. De particular preferencia es el uso de una mezcla de hidrófoso disódico (anhidro) (por lo general, de aproximadamente 0,9 % (w/v)) e hidrógeno fosfato sódico monohidrato (por

lo general, de aproximadamente 0,6 % (w/v)). Este amortiguador también vuelve isotónica la dispersión y, además, menos propensa a floculación del éster suspendido en ella.

Los conservantes son antimicrobianos y antioxidantes que se pueden seleccionar del grupo que consiste de ácido benzoico, alcohol bencílico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, clorbutol, un galato, un hidroxibenzoato, EDTA, fenol, clorocresol, metacresol, cloruro de bencetonio, cloruro de miristil-gamma-picolinio, acetato fenilmercúrico y timerosal. En particular, se puede usar alcohol bencílico en una concentración de hasta 2 % (w/v), preferentemente, de hasta 1,5 % (w/v).

Los agentes isotonizantes son, por ejemplo, cloruro de sodio, dextrosa, manitol, sorbitol, lactosa, sulfato de sodio. Las suspensiones convenientemente comprenden un agente isotonizante de 0 a 10 % (w/v). El manitol se puede usar en una concentración de 0 a 7 %. Con más preferencia, sin embargo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 % (w/v), especialmente, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2 % (w/v) de uno o más electrolitos se usan para volver isotónica la suspensión, aparentemente porque los iones ayudan a prevenir la floculación del éster suspendido. En particular, los electrolitos del amortiguador sirven como agente isotonizante.

Una característica particularmente deseable para una formulación de depósito inyectable se relaciona con la facilidad con la que puede administrarse. En particular, dicha inyección debería ser viable usando una aguja

- lo más fina posible en un período tan corto como sea posible. Esto se puede lograr con las suspensiones acuosas de la presente invención al mantener la viscosidad por debajo de aproximadamente 75 mPa.s, preferentemente, por debajo de 60 mPa.s. Las suspensiones acuosas con dicha viscosidad o una
- 5 viscosidad menor se pueden extraer fácilmente con una jeringa (por ejemplo, desde un frasco), e inyectar mediante una aguja fina (por ejemplo, una aguja 21 G de 3,8 cm (1½ pulgadas), una aguja 22 G de 5,1 cm (2 pulgadas), una aguja 22 G de 3,2 cm (1¼ pulgadas) o una aguja 23G de 2,54 cm (1 pulgada)). Las agujas preferidas para inyección son las agujas 22G, 22G de 3,8 cm (1
- 10 ½ pulgada) con pared regular, y 23G de 2,54 cm (1 pulgada) con pared regular.
- Idealmente, de acuerdo con la presente invención, las suspensiones acuosas comprenderán tantos profármacos como sean tolerados para mantener el volumen inyectado al mínimo, y la menor cantidad posible de los otros ingredientes. En particular, basado en el volumen total de
- 15 la composición, la misma comprenderá en peso: (a) de 3 a 20 % (w/v) del profármaco; (b) de 0,5 a 2 % (w/v) de un agente humectante; (c) uno o más agentes amortiguadores suficientes para prestarle a la composición un neutral o muy suave (pH 8,5) básico; (d) de 0,5 a 2 % (w/v) de un agente de suspensión; (e) hasta 2 % (w/v) de conservantes; y (f) agua en csp 100 %.
- 20 Preferentemente, la suspensión acuosa se realizará bajo condiciones de esterilidad y no se usarán conservantes. En la patente núm. WO 2006/114384 se describen métodos adecuados para preparar de manera aséptica palmitato de paliperidona, y en la presente se incorporan como referencia.

La dosificación acuosa preferida contiene ingredientes inactivos que son polisorbato 20, polietilenglicol 4000, monohidrato de ácido cítrico, hidrofosfato disódico anhidro, monohidrato hidrogeno fosfato sódico, hidróxido sódico y agua para la inyección. Los mg del compuesto que se le

5 administran en tal forma de dosificación al paciente pueden ser de 25 a aproximadamente 150 mg (p. ej. 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg,) forma de dosificación inyectable.

Como se utiliza en la presente, el término “**paciente psiquiátrico**” se refiere a un ser humano que ha sido objeto de tratamiento

10 o experimento debido a un “trastorno mental”, y “enfermedad mental” se refiere a aquellas proporcionadas en el Manual diagnóstico y estadístico (DSM por sus siglas en inglés) IV, Asociación Americana de Psicología (APA por sus siglas en inglés). Aquellas personas de habilidad ordinaria en la industria apreciarán que los ésteres paliperidona (p. ej., palmitato de

15 paliperidona) se pueden administrar a los pacientes psiquiátricos en todos los usos conocidos de la risperidona. Estos trastornos mentales incluyen, pero sin limitarse a, esquizofrenia; u otros estados en donde se evidencia psicosis, conducta agresiva, ansiedad o depresión. El término esquizofrenia se refiere a afecciones caracterizadas como esquizofrenia, trastorno

20 esquizoafectivo y trastornos esquizofreniformes en el DSM-IV-TR tales como los de la categoría 295.xx. El término trastorno bipolar se refiere a una afección caracterizada como trastorno bipolar en el DSM-IV-TR tales como los de la categoría 296.xx que incluyen Trastorno bipolar I y I. El comité de

nomenclatura y estadística de la Asociación Americana de Psiquiatría
 preparó el DSM-IV-TR, el cual proporciona descripciones claras de las
 categorías de los diagnósticos. Las afecciones psicológicas patológicas que
 son psicosis o que pueden asociarse con características psicóticas, que
 5 incluyen pero sin limitarse a los siguientes trastornos que han sido
 caracterizados en el DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los
 trastornos mentales, Revisado, 3.º Ed. (1994). Los números entre paréntesis
 se refieren a las categorías dentro del DSM-IV-TR. El técnico con
 experiencia reconocerá que existen diferentes nomenclaturas, nosologías, y
 10 sistemas de clasificaciones para las afecciones psicológicas patológicas, y
 que estos sistemas evolucionan con el progreso científico médico. Algunos
 ejemplos de afecciones psicológicas patológicas incluyen, pero sin limitarse
 a, retardo mental leve (317), retardo mental moderado (318.0), retardo
 mental severo (318.1), retardo mental profundo (318.2), retardo mental de
 15 severidad no especificada (319), trastornos autistas (299.00), síndrome de
 Rett (299.80), trastornos desintegrativos de la infancia (299.10), trastorno de
 Asperger (299.80), trastorno generalizado del desarrollo no especificado
 (299.80), trastorno por déficit de atención con hiperactividad tipo combinado
 (314.01), trastorno por déficit de atención con hiperactividad tipo
 20 predominantemente inatento (314.00), trastorno por déficit de atención con
 hiperactividad predominantemente hiperactivo-impulsivo (314.01), trastorno
 por déficit de atención con hiperactividad no especificado (314.9), trastorno
 de conducta (tipo en principios de la niñez y en adolescentes 312.8),

trastorno negativista desafiante (313.81), trastorno de conducta desorganizada no especificado (312.9), tipo solitario agresivo (312.00), trastorno de conducta tipo no diferenciado (312.90), síndrome de Tourette (307.23), trastorno de tic crónico, motriz o vocal (307.22), trastorno de tic transitorio (307.21), trastornos de tic no especificados (307.20), delirio por intoxicación alcohólica (291.0), delirio por la abstinencia de alcohol (291.0), demencia persistente inducida por alcohol (291.2), trastorno psicótico inducido por alcohol con delirio (291.5), trastorno psicótico inducido por alcohol con alucinaciones (291.3), intoxicación con anfetaminas o simpaticomiméticos de acción similar (292.89), delirio por anfetaminas o simpaticomiméticos de acción similar (292.81), psicosis inducida por anfetaminas o simpaticomiméticos de acción similar con delirios; (292.11), psicosis inducida por anfetaminas o simpaticomiméticos de acción similar con alucinaciones (292.12), trastorno psicótico inducido por cannabis con delirios (292.11), trastorno psicótico inducido por cannabis con alucinaciones (292.12), intoxicación por cocaína (292.89), delirio por intoxicación con cocaína (292.81), trastorno psicótico inducido por cocaína con delirios (292.11), trastorno psicótico inducido por cocaína con alucinaciones (292.12), intoxicación por alucinógenos (292.89), delirio por intoxicación con alucinógenos (292.81), trastorno psicótico inducido por alucinógenos con delirios (292.11), trastorno psicótico inducido por alucinógenos con delirios (292.12), trastorno del estado de ánimo inducido por alucinógenos (292.84), trastorno de ansiedad inducido por alucinógenos (292.89), trastorno

relacionado con alucinógenos no especificado (292.9), intoxicación por inhalantes (292.89), delirio por intoxicación con inhalantes (292.81), demencia persistente inducida por inhalantes (292.82), trastorno psicótico inducido por inhalantes con delirios (292.11), trastorno psicótico inducido por inhalantes con alucinaciones (292.12), trastorno del estado de ánimo inducido por inhalantes (292.89), trastorno de ansiedad inducido por inhalantes (292.89), trastorno relacionado con inhalantes no especificado (292.9), delirio por intoxicación con opioides (292.81), trastorno psicótico inducido por opioides con delirios (292.11), delirio por intoxicación con opioides (292.81), trastorno psicótico inducido por opioides con alucinaciones (292.12), trastorno del estado de ánimo inducido por opioides (292.84), intoxicación por feniclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar (292.89), delirio por intoxicación con feniclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar (292.81), trastorno psicótico inducido por feniclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar con delirios (292.11), trastorno psicótico inducido por feniclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar con alucinaciones (292.12), trastorno del estado de ánimo por feniclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar (292.84), trastorno de ansiedad inducido por feniclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar (292.89), trastorno relacionado con la feniclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar no especificado (292.9), intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), delirio por intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.81), delirio por abstinencia de

sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.81), demencia persistente inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.82), trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos con delirios (292.11), trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos con alucinaciones (292.12), trastorno del estado de ánimo inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.84), trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), intoxicación por otras sustancias o sustancias no conocidas (292.89), delirio inducido por otras sustancias o sustancias no conocidas (292.81), demencia persistente inducida por otras sustancias o sustancias no conocidas (292.82), trastorno psicótico inducido por otras sustancias o sustancias no conocidas con delirios (292.11), trastorno psicótico inducido por otras sustancias o sustancias no conocidas con alucinaciones (292.12), trastorno del estado de ánimo inducido por otras sustancias o sustancias no conocidas (292.84), trastorno de ansiedad inducido por otras sustancias o sustancias no conocidas (292.89), trastorno por otras sustancias o sustancias no conocidas no especificado (292.9), trastorno obsesivo compulsivo (300.3), trastorno por estrés postraumático (309.81), trastorno de ansiedad generalizada (300.02), trastorno de ansiedad no especificado (300.00), trastorno dismórfico corporal (300.7), hipocondría (o neurosis hipocondríaca) (300.7), trastorno de somatización (300.81), trastorno somatomorfo indiferenciado (300.81), trastorno somatomorfo no especificado (300.81), trastorno explosivo intermitente (312.34), cleptomanía (312.32), apostadores patológicos (312.31), piromanía (312.33),

tricotilomanía (312.39), y trastorno de control de impulsos no especificado (312.30), esquizofrenia de tipo paranoide (295.30), esquizofrenia desorganizada (295.10), esquizofrenia tipo catatónico, (295.20), esquizofrenia de tipo indiferenciado (295.90), esquizofrenia de tipo residual (295.60), trastorno esquizofreniforme (295.40), trastorno esquizoafectivo (295.70), trastorno delirante (297.1), trastorno psicótico breve (298.8), trastorno psicótico compartido (297.3), trastorno psicótico debido a una afección médica general con delirios (293.81), trastorno psicótico debido a una afección médica general con alucinaciones (293.82), trastornos psicóticos no especificados (298.9), trastorno depresivo mayor, con episodios simples y severos sin características psicóticas (296.23), trastorno depresivo mayor, con episodios recurrentes y severos sin características psicóticas (296.33), trastorno bipolar combinado, severo y sin características psicóticas (296.63), trastorno bipolar combinado, severo y con características psicóticas (296.64), trastorno bipolar maníaco, severo y sin características psicóticas (296.43), trastorno bipolar maníaco, severo y con características psicóticas (296.44), trastorno bipolar depresivo, severo y sin características psicóticas (296.53), trastorno bipolar depresivo, severo y con características psicóticas (296.54), trastorno bipolar II (296.89), trastorno bipolar no especificado (296.80), trastornos de personalidad paranoica (301.0), trastornos esquizoides de la personalidad (301.20), trastornos esquizotípicos de la personalidad (301.22), trastornos de personalidad antisocial (301.7), y trastornos de la personalidad fronterizo (301.83).

Se proveen adicionalmente los siguientes ejemplos no limitantes para ilustrar la presente invención.

El término “**cantidad terapéuticamente efectiva**”, como se utiliza en la presente, significa que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un humano
5 que es buscado por un investigador, médico u otro clínico, que incluye aliviar los síntomas de la enfermedad o trastorno que se trata.

Aquellos con experiencia en el tratamiento de trastornos podrán determinar fácilmente la cantidad de paliperidona efectiva que hay que
10 administrar para el tratamiento de las afecciones antes mencionadas. En general, se contempla que una cantidad efectiva de paliperidona para el tratamiento de trastornos mentales es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal. Para la presente invención se prefiere una dosificación para los pacientes de 25 mg- eq. a
15 aproximadamente 150 mg eq. de paliperidona La cantidad de palmitato de paliperidona se proporciona en la cantidad suficiente como para proporcionar la dosificación equivalente de paliperidona luego de que la porción de ácido palmítico se elimina del éster (p. ej. 156 mg corresponden a 100 mg de paliperidona). En una modalidad de la presente invención donde el palmitato
20 de paliperidona se administra mediante una inyección intramuscular, se prefiere una vez por mes.

EJEMPLO 1**Formulaciones de palmitato de paliperidona****a) Cristalización en un reactor de acero inoxidable de 50L**

5 Se esterilizó todo el equipo mediante la esterilización por calor seco.

 Se cargó un reactor de acero inoxidable con 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-9-hidroxi-2-metil-4H-pirido[1,2-a]-pirimidin-4-uno éster de palmitato y etanol parenteral a un nivel
10 (8 L/kg) y se calentó a reflujo a una temperatura de (78 - 79 °C) mientras se agitaba. El producto se disolvió a aproximadamente 70 °C. Se filtró la solución a 76 °C sobre un filtro estéril de 0,22 µm en un reactor de cristalización estéril. Luego se lavó el filtro estéril con etanol calentado (1 L/kg).

 El filtrado se recalentó a reflujo y luego se enfrió a temperatura
15 ambiente, con lo cual el producto se cristalizó. La suspensión que se obtuvo de este modo se recalentó. Se enfrió la solución mediante diferentes gradientes de enfriamiento (en experimentos consecutivos, la mezcla se recalentó y se volvió a enfriar); y luego de cada gradiente de enfriamiento se tomó una muestra y se la aisló mediante un filtro. Los cristales se secaron al
20 vacío a 50 °C en bolsas Tyvek para evitar la formación de polvo, y se determinaron las características de las partículas.

Se realizaron diferentes lotes donde el producto tuvo un rendimiento de acuerdo con una distribución del tamaño de la partícula medido mediante difracción de la radiación láser como se muestra en el Cuadro 1.

5 **Cuadro 1**

Velocidad de enfriamiento	Cristalización					Distribución del tamaño de la partícula		
	Gradiente de enfriamiento calculado (°C/min)	Tmax	comienza en ... (°C)		comienza el enfriamiento (°C)	dI10 (µm)	dI50 (µm)	dI90 (µm)
		Treactor	Treactor	Tjacket	Treactor			
1 °C/min	0,95	78	63,5	60,2	77,5	156	65	16
	3,2	75,7	61,2	17,5	75	119	36	9,2
0,5 °C/min	0,48	75,7	63,8	62,7	75	192	80	20
0,5 °C/min	0,48	75,7	63,8	62,7	75	189	81	23
0,7 °C/min	0,81	75,7	61,7	58,9	75	113	41	11
1 °C/min	0,92	75,7	62,1	54,9	75	128	52	13

b) Formulación de la composición

El cuadro 2 proporciona la formulación para la formulación F013.

La formulación F011 contiene los mismo ingredientes, excepto por el ácido cítrico y NaOH, que no se encontraban presentes en la formulación F011.

10 Como la formulación F011 no contiene NaOH o ácido cítrico, no son parte de la fase acuosa que se agrega en el concentrado molido de la formulación F011.

Por ello, la concentración de las sales reguladoras en la fase acuosa de la formulación F011 es apenas diferente para que la formulación sea isotónica.

Cuadro 2

Nombre	Cantidad necesaria	
	Por ml	Cantidad por 24 l
Palmitato de paliperidona (nivel estéril)	156 mg	3,744 kg
Polisorbato 20 parenteral	12 mg	288 g
Ácido cítrico monohidrato parenteral	5 mg	120 g
Hidrofosfato disódico anhidro parenteral	5 mg	120 g
Hidrógeno fosfato sódico monohidrato parenteral	2,5 mg	60 g
Hidróxido sódico para todo uso	2,84 mg	68 g
Polietilenglicol 4000 parenteral	30 mg	720 g
Agua para inyecciones en csp	1000 µl	24 L

Equipo

- 5
- Recipientes de acero inoxidable (SS)
 - Medio de molido (cuentas de zirconio) + cámara de acero inoxidable (SS) para el triturado
 - Filtros de 0,2 µm
 - Filtro de 40 µm
 - Unidad de llenado
- 10
- Autoclave
 - Horno de calor seco

Fabricación

15

Las cunetas de zirconio fueron lavadas y enjuagadas usando agua para las inyecciones y luego despirogenadas por calor seco (120 min a 260 °C). El agua para las inyecciones fue transferida a un recipiente SS. Se

SD

agregó polisorbato 20 y se disolvió mezclando. Se esterilizó la solución
filtrándola a través de un filtro estéril de 0,2 µm en un recipiente SS
esterilizado. Se dispersó éster palmitato de paliperidona (de calidad estéril) en
la solución, según se preparó en los ejemplos anteriores, y se mezcló hasta
5 quedar homogéneo. La suspensión fue pulverizada de forma aséptica en la
cámara de trituración usando medios de cunetas de zirconio hasta lograr el
tamaño de partícula necesario. La suspensión se filtró de forma aséptica a
través de un filtro de 40 µm en un recipiente SS esterilizado.

El agua para las inyecciones fue transferida a un recipiente SS y
10 se agregaron y mezclaron hasta disolver parenteral monohidrato de ácido
cítrico, hidrofosfato disódico anhidro, monohidrato de hidrogeno fosfato
sódico, hidróxido sódico multiuso y polietilenglicol 4000. Esta solución fue
esterilizada por filtración a través de un filtro estéril de 0,2 µm y fue transferida
de forma aséptica a una suspensión. La suspensión final se mezcló hasta
15 quedar homogénea. Con la suspensión se llenaron de forma aséptica jeringas
estériles. El volumen de la dosis de destino fue entre 0,25 ml y 1,50 ml
dependiendo de la dosis necesaria.

Cuadro 3

Volumen de la dosis	Límite de destino	límite más bajo	límite más alto
0,25 ml - 1,00 ml	idéntico al volumen de la dosis	Límite de destino – (Límite de destino x 0,05)	Límite de destino x 1,05
1,25 ml - 1,50 ml	idéntico al volumen de la dosis	Límite de destino – (Límite de destino x 0,025)	Límite de destino x 1,025

20

51

Esterilización

Todos los procesos de esterilización y manipulación aséptica se llevaron a cabo de acuerdo a las pautas regulatorias europeas y de la FDA.

5 Aparato

La esterilización se realizó mediante esterilización a vapor ($F_0 \geq 15$) del siguiente equipo:

- Recipientes SS
- Cunetas de zirconio + cámara de trituración
- 10 - filtros de 0,2 μm
- filtro de 40 μm
- bomba de llenado

Recipiente inmediato

- 15 - jeringa de plástico transparentes (COC) de 1 ml de longitud con cierre tipo luer.
- casquete de punta de goma, FM257/2 gris oscuro
- tapón con émbolo de goma, de 1 ml de longitud, 4023/50, Flurotec B2-40
- 20 - jeringa de plástico transparente (COC) de 2,25 ml con cierre tipo luer.
- casquete de punta de goma, FM257/2 gris oscuro
- tapón con émbolo de goma, 1-3 ml, 4023/50, Flurotec B2-40

Las jeringas vacías con casquetes con puntas previamente ensambladas fueron esterilizadas mediante irradiación gamma (dosis $\geq$ 25 kGy). El tapón con émbolo de goma fue esterilizado mediante esterilización a vapor ($F_0 \geq 15$).

5

EJEMPLO 2

Evaluación del perfil farmacocinético de las inyecciones intramusculares deltoides contra las que se colocan en el glúteo de 100 mg de palmitato de paliperidona equivalentes en pacientes con esquizofrenia

10

Este estudio se realizó para caracterizar y comparar el perfil farmacocinético del palmitato de paliperidona (formulado según se describió anteriormente) siguiendo cuatro inyecciones intramusculares en el músculo deltoide o del glúteo.

Método

En este estudio de grupos paralelos, abierto y de múltiples dosis, se aleatorizaron los pacientes con esquizofrenia para recibir cuatro inyecciones intramusculares consecutivas (días 1, 8, 36 y 64) de 100 mg-eq de palmitato de paliperidona administrado en el músculo deltoide ($n=24$) o en el glúteo ($n=25$). Se recolectaron muestras de plasma para los análisis farmacocinéticos. La concentración total de paliperidona se calculó como la suma de ambos enantiómeros.

20

Resultados

El C_{max} promedio para paliperidona fue mayor en el músculo deltoide en comparación con el músculo del glúteo después de la segunda (31,3 contra 24,1 ng/ml) y cuarta (23,7 contra 22,3 ng/ml) inyecciones.

- 5 Después de cuatro inyecciones el AUC_{∞} promedio fue similar para ambos sitios de las inyecciones; C_{max} y AUC_T para paliperidona fueron 30 % (90 % CI= 100,56 % - 168,93 %) y 20 % (90 % CI = 93,09 % - 154,69 %) mayor en el músculo deltoide contra el del glúteo, respectivamente. El T_{max} promedio fue similar entre los sitios de las inyecciones después de la segunda (día 10
- 10 contra día 10) y la cuarta inyección (5 contra 6,5 días). Después de cuatro inyecciones, el índice T/P medio fue mayor (2,3 contra 1,9), con una mayor variabilidad intersujeto para la inyección deltoide contra la inyección en el glúteo. Un aumento en la concentración promedio de predosis de plasma entre los días 8, 36 y 64 para ambos sitios sugirió que los sujetos no se
- 15 encontraban en un estado completamente estable después de cuatro inyecciones. La exposición relativa después de la cuarta inyección fue levemente menor que después de la segunda inyección tanto en el músculo deltoide como en el del glúteo. Los eventos adversos informados más comúnmente (sitios de inyección combinados) fueron hipotensión ortostática
- 20 (24 %), hipotensión (14 %), hipotensión diastólica (12 %) y dolor en el sitio de la inyección (14 %). Hubo cuatro eventos adversos graves (empeoramiento de la psicosis) que condujeron a la discontinuación. No hubo ninguna muerte en el estudio. El palmitato de paliperidona fue bien

tolerado con un perfil de tolerancia más favorable en el músculo del glúteo contra el deltoide; el puntaje VSA del sitio de inyección promedio fue de 3,3 para el músculo del glúteo contra 10,8 para el músculo deltoide (día 1, 8 horas después de inyección).

5

Conclusión

Palmitato de paliperidona 100 mg-eq. Las inyecciones resultaron en un aumento de AUC_T , C_{max} mayor, FI mayor, pero similar T_{max} después de cuatro inyecciones consecutivas en el músculo deltoide contra el músculo del glúteo. El palmitato de paliperidona 100 mg-eq. fue tolerado sistemática y localmente en este estudio.

10

EJEMPLO 3

Evaluación de la proporcionalidad de la dosis de palmitato de paliperidona 25, 50, 100, y 150 mg eq. después de la administración en los músculos deltoide o del glúteo

15

Este estudio evaluó la proporcionalidad de la dosis de las inyecciones de palmitato de paliperidona cuando se administran tanto en el músculo deltoide como en el del glúteo.

20

Método

Se realizó un estudio de grupo paralelo, abierto, de una única dosis de 201 sujetos esquizofrénicos aleatorizados. Los sujetos fueron

55

asignados a ocho grupos de tratamiento: palmitato de paliperidona 25 (n=48), 50 (n=50), 100 (n=51) o 150 (n=52) mg-eq. inyectado tanto en el músculo deltoide como en el del glúteo. Las muestras de plasma seriadas fueron recolectadas para la evaluación farmacocinética durante un período de 126 días. La concentración total de paliperidona se calculó como la suma de ambos enantiómeros. Se evaluó la proporcionalidad de la dosis mediante un modelo de regresión lineal, para cada sitio de inyección, con un AUC_{∞} de dosis normalizada con registro transformado C_{max} como variables dependientes y se documentó una dosis de registro transformado como indicador, respectivamente de C_{max} y proporciones AUC_{∞} de los enantiómeros.

Resultados

Las inclinaciones del AUC_{∞} de dosis normalizada y el registro transformado no fueron considerablemente distintas de cero para las inyecciones del músculo deltoide (inclinación $-0,06$; $p=0,036$) y del glúteo (inclinación $-0,02$; $p=0,760$ que indica un aumento proporcional de la dosis en AUC_{∞} , T_{max} , comparable entre dosis pero levemente antes para las inyecciones deltoides (días 13-14) contra las inyecciones del glúteo (días 13-17). C_{max} promedio fue superior con las inyecciones deltoides (intervalo 5,3-11,0 ng/ml) contra las del glúteo (intervalo 5,1-8,7 ng/ml) excepto para las inyecciones deltoides de 100 mg-eq. (inclinación $-0,22$, $p=0,0062$) y las del glúteo (inclinación $-0,31$; $p<0,0001$), que indican un aumento menor que la proporcionalidad de dosis en C_{max} . Se confirmaron los resultados de C_{max} y AUC

usando comparaciones de pares. Las concentraciones de plasma del enantiómero(+)- fueron consistentemente mayores que el enantiómero (-)-; el índice de concentraciones de plasma (+)/(-) fue de aproximadamente 2,4 inmediatamente después de la administración y reducidas a ~1,7 para ambos
5 sitios de inyección, independientemente de la dosis. Después de una dosis única de palmitato de paliperidona, los sujetos recibieron antipsicóticos orales concomitantes. Los AE (TEA) emergentes del tratamiento incluyeron taquicardia (10 %), dolor de cabeza (7 %), esquizofrenia (6 %), insomnio (5 %). Solo el 2 % de los sujetos discontinuó debido a los TEA. No se informó ninguna muerte.

10

Conclusión

AUC_∞ aumentó la proporcionalidad con mayores dosis de palmitato de paliperidona (5-150 mg-eq.), independientemente de que la inyección fuera deltoide o en el glúteo. En general, la inyección deltoide se
15 asoció con un mayor C_{max} (excepto para 100 mg-eq.) y T_{max} ligeramente más temprano comparado con las inyecciones en los glúteos.

EJEMPLO 4

Comparación del perfil PK en el glúteo deltoide con el del glúteo

20 El perfil de tiempo de concentración de plasma de la paliperidona después de una única inyección intramuscular de formulación de palmitato de paliperidona a 25-150mg-eq. fue documentado en varios estudios (Tabla 4). En los Ejemplos 2 y 3 se proporcionan detalles de cómo se realizaron la

comparación del estudio de los sitios de inyección y los estudios de proporcionalidad de la dosis.

Tabla 4: Tabla de estudios clínicos resumida

Estudio	Diseño / Tratamiento / Objetivo PK FASE 1 ESTUDIOS EN SUJETOS CON ESQUIZOFRENIA
R092670-INT-12 (dosis-proporcionalidad)	S.D., OL, grupo paralelo /inyección i.m. simple de F011*, 25, 50, 100 o 150 mg eq. / PK documentado de la formulación F011* en diferentes dosis, disposición del enantiómero
R092670-USA-3	M.D., OL, grupos paralelos, randomizados / 2 inyecciones i.m. de R092670 (F011*) 25 o 150 mg eq., en el músculo deltoide o del glúteo, separado por 1 semana / comparar el PK de las inyecciones deltoides y en el glúteo, explorar la relación entre los parámetros R092670 PK y los genotipos CYP P450
R092670-PSY-1001 comparación del sitio de la inyección)	M.D., OL, grupos paralelos, randomizados / 4 inyecciones i.m. de R092670 (F013) 100 mg eq. en el músculo del glúteo o deltoide (el día 1, 8, 36 y 64) / comparar el PK en un estado estable entre los sitios de la inyección deltoide y en el glúteo
R092670-PSY-1004 (proporcionalidad de la dosis)	S.D., OL, grupos paralelos, randomizados / una única inyección i.m. de R092670 (F013) 25, 50, 100 o 150 mg eq. en el músculo deltoide o del glúteo / evaluar la proporcionalidad de la dosis de la formulación F013 en un rango de dosis de 25 – 150 mg eq., comparar el PK después de las inyecciones deltoides y en el glúteo

S.D.: dosis única; M.D.: dosis múltiples; OL: abierto; DB: doble ciego; PK: farmacocinética; PC: controlado por placebo; AC: controlado con activo; pali ER: paliperidona de liberación extendida; pali IR: paliperidona de liberación inmediata
F011*: Esterilizado por irradiación gamma. De lo contrario, esterilizado por cristalización aséptica.

5 La exposición total (AUC_∞) de paliperidona aumentó proporcionalmente con la dosis después de las inyecciones de dosis única de 25 a 150 mg eq. de palmitato de paliperidona tanto en el músculo deltoide como en el glúteo. El aumento en C_{max} fue levemente menor que el proporcional de la dosis para ambos sitios de las inyecciones a dosis mayores que 50 mg eq. El aparente período de semidesintegración (que refleja el índice de absorción para este tipo de formulaciones) aumentó con la dosis de 25 días (promedio) después de la dosis de 25 mg eq. a 40-49 días (promedio) después de la dosis 100 y 150 mg eq., para ambos sitios de

58

la inyección. El C_{max} de paliperidona fue por lo general más alto después de la inyección de dosis única de palmitato de paliperidona en el músculo deltoide en comparación con el músculo del glúteo (índice de media geométrica que varía de 108,75 % a 164,85 %) mientras que ésta fue mucho
 5 menos pronunciada para AUC_{∞} , (índice de media geométrica que varía de 103,00 % a 117,83 %). El período de semidesintegración aparente promedio fue comparable entre los sitios de las inyecciones.

EJEMPLO 5

10 Descripción del perfil PK en el músculo del glúteo después de múltiples administraciones

El palmitato de paliperidona es un inyectable i.m. de acción prolongada, pensado para actuar durante un período de 1 mes. Para lograr este intervalo de inyección prolongada, se preparó un éster de paliperidona con una
 15 solubilidad limitada en un ambiente fisiológico. El éster fue formulado posteriormente como una suspensión acuosa para la inyección im. El índice de disolución está gobernado por la distribución del tamaño de las partículas por lo cual se determinó de forma experimental que un intervalo de tamaño de partícula óptima se encuentra dentro del micrón xx – yy (d_{50v}). De hecho, el
 20 intervalo de disolución (y por lo tanto la distribución del tamaño de las partículas) determina completamente el comportamiento in vivo, como se demostró en el estudio PSY-1002. Se descubrió que el C_{max} promedio se aumenta y t_{max} se acorta con la disminución del tamaño de las partículas, que

es consistente con la hipótesis de que el tamaño de las partículas impulsa el índice de liberación. Las estimaciones sugieren que la exposición a la paliperidona (AUC, C_{max}) después de la inyección de palmitato de paliperidona es similar entre la formulación a ser comercializada F013 y la formulación F011.

5

Tabla 5: Tabla de estudios clínicos resumida en el Módulo 2.7.2

Estudio	Diseño / Tratamiento / Objetivo PK
FASE 1 ESTUDIOS EN SUJETOS CON ESQUIZOFRENIA	
R092670-BEL-4 (piloto, dosis- proporcionalidad)	M.D., OL, secuencial, grupo paralelos / 4-6 inyecciones i.m. mensuales de F004, 50 mg eq. o 100 mg eq. o 150 mg eq. / explorar M.D. PK y la proporcionalidad de las dosis
R092670-BEL-7 (régimen de dosificación)	M.D., OL, grupo paralelos /formulación F004: Panel I: 100 mg eq. i.m. seguido de 3 inyecciones i.m. mensuales de 50 mg eq.; Panel II: 200 mg eq. i.m. seguido de 3 inyecciones i.m. mensuales de 100 mg eq.; Panel III: 300 mg eq. i.m. seguido de 3 inyecciones i.m. mensuales de 150 mg eq.; Panel IV: 50 mg eq. i.m. seguido de 1 semana más tarde por 4 inyecciones i.m. mensuales de 50 mg eq.; Panel V: 150 mg eq. i.m. seguido de 1 semana más tarde por 4 inyecciones i.m. mensuales de 150 mg eq. / explorar el M.D. PK con varios regímenes de dosificación
R092670-INT-11 (comparar F004 y F011)	M.D., DB, aleatorizado, de 4 grupos 2 vías / 4 inyecciones i.m. mensuales de F004 o F011*, 2x50 y 2x150 mg eq. / comparar la PK de F004 y las formulaciones F011*; comparar S.D. y M.D. PK de ambas formulaciones
R092670-PSY-1002 (IVIVC)	S.D., OL, grupos paralelos, randomizados / una única inyección i.m. de 1 mg de paliperidona IR, seguida de una única inyección i.m. de 50 mg eq. R092670: 1 de 4 formulaciones F013 con diferentes tamaños de partículas, o una formulación F011 con tamaño medio de partícula/explorar IVIVC de 4 formulaciones F013, comparar la PK de las formulaciones F011 y F013
R092670-PSY-1001 (comparación del sitio de la inyección)	M.D., OL, grupos paralelos, randomizados / 4 inyecciones i.m. de R092670 (F013) 100 mg eq. en el músculo del glúteo o deltoide (el día 1, 8, 36 y 64) / comparar el PK en un estado estable entre los sitios de la inyección deltoide y en el glúteo
S.D.: dosis única; M.D.: dosis múltiples; OL: abierto; DB: doble ciego; PK: farmacocinética; PC: controlado por placebo; AC: controlado con activo; pali ER: paliperidona de liberación extendida; pali IR: paliperidona de liberación inmediata F011*: Esterilizado por irradiación gamma. De lo contrario, esterilizado por cristalización aséptica.	

La teoría farmacocinética además implica que para una formulación con tal vida media evidente prolongada tome de 4 a 5 veces esta vida media para lograr la condición estable. En el caso de pacientes individuales, esto significa que luego de las primeras pocas inyecciones, solo se

10

lograron concentraciones de plasma subterapéuticas. Para superar este problema, se desarrolló un régimen de dosis de carga (BEL-7), que posteriormente se usó en la fase 2 y 3 del desarrollo del fármaco. El régimen de dosificación que consiste de dos inyecciones intramusculares iniciales

5 separadas por una semana seguido de dosis subsiguientes en intervalos mensuales dio como resultado una obtención más rápida de la condición estable evidente en comparación con un régimen de dosificación de una inyección inicial dos veces la dosis mensual seguida de las dosis subsiguientes en intervalos mensuales. Se observaron fluctuaciones algo más altas entre el

10 punto más alto y el más bajo con el primer régimen de dosificación en comparación con el último. Se seleccionó el régimen de dosificación que consiste de dos inyecciones iniciales intramusculares separadas por una semana seguido de dosis subsiguientes en intervalos mensuales para estudios adicionales y es también el régimen recomendado para el tratamiento.

15

EJEMPLO 6

Descripción del rango de exposición necesario para la eficacia usando datos de Invega

Todos los fármacos antipsicóticos actualmente en el mercado

20 tienen una característica en común: contrarrestan al receptor D_2 al nivel del cerebro. Se deriva empíricamente y actualmente se exceptúa ampliamente que la ocupación del 65-70 % es necesaria para que los antipsicóticos muestren la eficacia clínica (Farde et al.), es decir mejora en la escala de

PANSS. Una ocupación demasiado elevada (80-85 %) aumentará típicamente el riesgo de desarrollar EPS. Para determinar la ocupación central D_2 , se llevan a cabo típicamente las pruebas PET en voluntarios saludables humanos. Se han realizado dos estudios para paliperidona: SWE-1 y SIV-101,

5 que muestran que K_D^{app} para la ocupación D_2 va desde 4,4 a 6,4 ng/ml.

Usando la ventana de ocupación de 65-85 %, se puede calcular que el intervalo de exposición para la eficacia sin un riesgo mayor de desarrollar EPS en comparación con el placebo (< diferencia del 5 % en la probabilidad) se encuentra en la ventana de 7,5-40 ng/ml.

10 Además, en base a los resultados del programa de la fase 3 de 6 mg de paliperidona ER, en la cual se recolectaron muestras de plasma en diferentes momentos, se identificó una concentración de plasma de 7,5 ng/ml como valor discriminatorio anterior en el cual se observó el 90 % de las concentraciones de plasma. El riesgo de desarrollar EPS fue claramente mayor
15 para las dosis por encima de 9 mg de Invega. Haciendo un nuevo cálculo, esto corresponde a grandes rasgos a un nivel de exposición de 35-40 ng/ml en condición estable. Esto implica que hay una amplia evidencia para soportar un rango de eficacia de exposición de destino de 7,5-40 ng/ml. Este debería ser el rango de exposición destino para la paliperidona luego de la inyección
20 de la formulación de palmitato de paliperidona.

EJEMPLO 7

Forma óptima de dosificación

Durante el desarrollo del palmitato de paliperidona, como resultado de un estudio farmacocinético de población extensiva (en referencia al informe de población farmacocinética para el palmitato de paliperidona), se descubrió que diversos factores reducen la liberación de paliperidona de la formulación, dando como resultado la proliferación más lenta de las concentraciones de plasma al inicio de la terapia y requiriendo más tiempo para lograr la condición estable. Un factor era el índice de masa corporal: mayor es el IMC (Índice de Masa Corporal), más lenta es la disolución (probablemente en relación con los factores fisiológicos tal como el flujo reducido de sangre en el lugar de la inyección); el otro factor era el volumen administrado: mayor es el volumen inyectado, más lenta es la disolución (probablemente en relación con la relación no lineal entre el volumen y el área de la superficie). Esto ha dado como resultado una exposición menor a la esperada usando el régimen de dosis de carga propuesto originalmente, y la necesidad de aparecer con un esquema de dosis de carga mejorado para todos los pacientes independientemente del IMC para evitar la deserción debido a la falta de eficacia en el inicio de la terapia. El objetivo fue llevar a los pacientes tan pronto como sea posible por encima de 7,5 ng/ml, con certeza luego de una semana para todas las dosis consideradas (25 mg-eq. y más).

Los escenarios de simulación con los covariables importantes estadísticamente del estudio de población farmacocinética revelaron las

siguientes características sobre la farmacocinética de paliperidona luego de la inyección de palmitato de paliperidona:

- En comparación con las inyecciones en la región deltoidea, la administración repetida en el músculo glúteo dio como resultado un retraso para lograr la condición estable (~ 4 wk más largo), pero no influyó en la exposición total (en términos de las concentraciones de condición estable) a la paliperidona.
- Las inyecciones en la región deltoidea dieron como resultado un aumento mayor en las concentraciones de plasma iniciales facilitando una rápida obtención de las concentraciones de plasma terapéuticas potenciales. En consecuencia se recomienda al lugar de la inyección en la región deltoidea como el lugar de inicio para dosificar palmitato de paliperidona.
- Las dosis mayores, asociadas con volúmenes mayores de inyección, aumentaron la vida media aparente de la paliperidona, la cual a su vez aumentó el tiempo para lograr la condición estable.
- La longitud de las agujas fue una variable importante para la cinética de absorción del lugar de la inyección en la región deltoidea y se recomienda usar una aguja 3,8 cm (1,5-pulgada) más larga para la administración en la región deltoidea en individuos pesados (≥ 90 kg). Las simulaciones indicaron que el uso de una aguja más larga en el músculo de la región deltoidea en el caso de individuos pesados se podría asociar con una

liberación inicial más rápida de paliperidona en la circulación sistémica, la cual podría superar la absorción más lenta observada en los individuos pesados descritos más adelante.

- La IMC variable del tamaño del cuerpo fue otra covariable importante para el palmitato de paliperidona. Se observó un aumento más lento en las concentraciones iniciales en la población obesa, el cual posiblemente se produjo debido a la velocidad reducida del influjo inicial desde el lugar de la inyección. Iniciar las dos primeras inyecciones en el músculo deltoide y usar agujas 3,8 cm (1,5-pulgada) más largas para inyecciones en la región deltoidea en individuos pesados puede atenuar este efecto. Estas observaciones son consistentes con la expectativa que en los individuos pesados, se pueda evitar la administración en la capa adiposa del músculo deltoide con el uso de una aguja de inyección más larga.

Resuma cuáles serían los regímenes de dosis de carga optimizada aquí:

- 150 deltoide (día 1), 100 mg deltoide (día 8), luego mantenimiento cada 4 semanas (glúteo o deltoide) (PSY-3006, simulaciones – palmitato del informe de la población farmacocinética)
- 100 deltoide (día 1), 100 mg deltoide (día 8), luego mantenimiento cada 4 semanas (glúteo o deltoide) (simulaciones – palmitato del informe de población farmacocinética, propuesta para el rótulo)

- 150 mg deltoide día 1, dosis de mantenimiento en el día 8 y luego cada 4 semanas (glúteo o deltoide) (PSY-3007)

EJEMPLO 8

5 **TÍTULO DEL ESTUDIO:** Un estudio de respuesta a la dosis, de grupos paralelos, a doble ciego, controlado con placebo aleatorizado para evaluar la eficacia y la seguridad de 3 dosis fijas (25 mg eq., 100 mg eq., y 150 mg eq.) de palmitato de paliperidona en individuos con esquizofrenia
Fase de desarrollo: Fase 3

10 **OBJETIVOS:** Los objetivos primarios de este estudio fueron evaluar la eficacia y la seguridad de 3 dosis fijas de palmitato de paliperidona administrados intramuscularmente (im) después de una dosis inicial de 150 mg equivalentes (eq.) en el músculo deltoide seguidos de inyecciones en el deltoide o glúteo durante un total de 13 semanas de tratamiento en
15 comparación con el placebo en individuos con esquizofrenia.

LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS fueron:

- Evaluar los beneficios en el funcionamiento personal y social (efectos clínicos secundarios claves) asociados con el uso de palmitato de paliperidona en comparación con el placebo;
- 20 • Evaluar la mejora global en la severidad de la enfermedad asociada con el uso de palmitato de paliperidona en comparación con el placebo;

- Evaluar las relaciones de respuesta a la dosis y a la exposición del palmitato de paliperidona.

MÉTODOS: Este fue un estudio de hombres y mujeres de respuesta a la dosis, multicentro, de grupos paralelos, controlado por placebo, a doble ciego y aleatorizado, de 18 años de edad o mayores, quienes tuvieron un diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo al criterio del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). El estudio incluyó un período de detección de hasta 7 días y un período de tratamiento de doble ciego de 13 semanas. El período de detección incluyó un período de lavado de los medicamentos psicotrópicos no permitidos.

Los individuos sin documentación fuente de la exposición previa por lo menos a 2 dosis de risperidona por vía oral o paliperidona de liberación prolongada (ER), por lo menos 1 dosis de RISPERDAL® CONSTA® intramuscular o palmitato de paliperidona, o quienes no recibían actualmente un medicamento antipsicótico recibieron 6 mg/día de paliperidona ER durante un período de 4 a 6 días (o la opción de 3 mg/día de risperidona por vía oral para los individuos de Malasia) para las pruebas de tolerancia. Los individuos que tenían documentación fuente de la exposición previa a los medicamentos anteriores y estaban tomando otro régimen antipsicótico continuaron con su tratamiento actual durante el día 1. Al comienzo del período de tratamiento a doble ciego, los individuos se asignaron aleatoriamente en una relación de 1:1:1:1 en 1 de 4 grupos de tratamiento: placebo o palmitato de paliperidona 25 mg eq., 100 mg eq., o 150 mg eq. El medicamento del estudio se

administró como 4 dosis: una inyección inicial intramuscular de 150 mg eq. de palmitato de paliperidona o placebo seguida de 3 dosis fijas intramusculares de placebo o palmitato de paliperidona [25, 100, o 150 mg eq.] en los días 8, 36, y 64. La inyección inicial del medicamento del estudio se dio en el músculo deltoide. Las inyecciones subsiguientes se dieron tanto en el músculo deltoide como en el glúteo a criterio del investigador. Los individuos aleatorizados permanecieron en el estudio durante 28 días luego de la última inyección el día 64 con la finalización de la visita del estudio programada para el día 92 durante el período de doble ciego. El estudio completo, que incluye el período de detección, duró aproximadamente 14 semanas.

Lo ejemplos de la evaluación farmacocinética (PK) se recolectaron el día 1, antes de la primera inyección y en los días 2, 4, 6, 8, 15, 22, 36, 64 y 92. Se evaluaron la eficacia y seguridad de modo regular en todo el estudio. Se recolectó una muestra de sangre farmacogenómica (10 ml) de los individuos que dieron consentimiento por escrito de forma separada para esta parte del estudio. La participación en la investigación farmacogenómica era opcional. Se recolectaron aproximadamente de 105 a 115 ml de la sangre total durante el estudio.

Número de individuos (planificado y analizado): Se planificó incluir aproximadamente 644 hombres y mujeres en este estudio. Se eligió al azar un total de 652 individuos elegibles de 72 centros en 8 países y recibieron por lo menos 1 dosis del medicamento del estudio de doble ciego (conjunto de

análisis de seguridad); 636 individuos tenían datos de eficacia tanto en la línea de base como en la línea de no base (conjunto de análisis con intención de tratar).

Diagnóstico y Criterio Principal para Inclusión: Los individuos masculinos o femeninos $\geq$ de 18 años de edad quienes cumplieron con el

5 criterio del diagnóstico DSM-IV para esquizofrenia durante por lo menos 1 año antes de la detección, tuvieron un puntaje total en la Escala para el Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) en la detección de entre 70 y 120, inclusive, y en la línea de base de entre 60 y 120, inclusive, y un índice de masa corporal (IMC) de $> 17,0 \text{ kg/m}^2$ a $< 40 \text{ kg/m}^2$.

10 **Producto de Prueba, Dosis y Modo de Administración, Lote**

No.: se suministró paliperidona ER como una pastilla en forma de cápsula de 6-mg para la prueba de tolerancia por vía oral (número de lote 0617714/F40). Se suministró palmitato de paliperidona como suspensión inyectable de 25, 100, o 150 mg eq. (números de lote 06K22/F13 y 07D23/F13). Para la prueba de

15 tolerancia por vía oral, se administró diariamente una pastilla de 6-mg de paliperidona ER (o la opción de 3 mg/día de risperidona por vía oral para individuos en Malasia) durante un período de 4 a 6 días. En el día 1 del período de tratamiento a doble ciego, se inyectaron 150 mg eq. de palmitato de paliperidona en el músculo deltoide seguido de inyecciones intramusculares de

20 25, 100, o 150 mg eq. de palmitato de paliperidona los días 8, 36, y 64, inyectados en el músculo deltoide o glúteo a criterio del investigador.

Terapia, dosis y modo de administración de referencia, núm. de lote: el placebo se suministró como emulsión inyectable de Intralipid

(200 mg/ml) al 20 % (números de lote 06K14/F00 y 07F12/F00). Se administró una inyección los Días 1, 8, 36 y 64.

Duración del tratamiento: el estudio consistió de un diagnóstico y una fase de reposo farmacológico de 7 días y un período de tratamiento de doble ciego de 13 semanas, comenzando con la primera inyección en el músculo deltoide, seguida de una segunda inyección 1 semana después. Todas las inyecciones posteriores al Día 1 se administraron en el músculo deltoide o el glúteo, a discreción del investigador. Se administraron dos inyecciones posteriores a intervalos de 4 semanas.

10

CRITERIOS DE EVALUACIÓN:

Evaluaciones farmacocinéticas: Se siguió un procedimiento de toma de muestras de sangre dispersa para estudiar los perfiles de concentración en el tiempo de la paliperidona. Los datos de concentración en el tiempo de la paliperidona en plasma se sometieron a un análisis PK de población usando un modelo de efectos mezclados no lineal y los detalles se describen en un informe separado.

Evaluaciones y criterios de eficacia: El punto final primario fue el cambio en el puntaje total de PANSS a partir de los valores iniciales (es decir, el inicio del tratamiento de doble ciego, Día 1) a la finalización del período de tratamiento de doble ciego (es decir, el Día 92 o la última evaluación posterior a los valores iniciales). El punto final secundario de eficacia clave fue el cambio en la escala de rendimiento personal y social (PSP, por sus siglas en inglés) de

los valores iniciales a la finalización del período de tratamiento de doble ciego.

El otro punto final secundario de eficacia fue el cambio en los puntajes de severidad e impresión global clínica (CGI-S, por sus siglas en inglés) de los valores iniciales a la finalización del período de tratamiento de doble ciego.

- 5 Otros puntos finales incluyeron el cambio de los valores iniciales en las clasificaciones de calidad de sueño y somnolencia diurna de los sujetos, usando una escala análoga visual (VAS, por sus siglas en inglés), el inicio del efecto terapéutico, velocidad de respuesta y el cambio de los valores iniciales al punto final en subescalas de PANSS y factores de Marder.

- 10 **Evaluaciones de seguridad:** La seguridad se controló mediante la evaluación de eventos adversos, los puntajes de las escalas de clasificación del síntoma extrapiramidal (EPS, por sus siglas en inglés) (escala de movimiento involuntario anormal [AIMS, por sus siglas en inglés], escala de clasificación de Barnes Akathisia [BARS, por sus siglas en inglés], escala de clasificación de Simpson y Angus [SAS, por sus siglas en inglés]), los resultados de las pruebas de laboratorio clínico, mediciones de signos vitales, electrocardiogramas (ECG) y descubrimientos en los exámenes físicos. Además, se evaluó la tolerancia a las inyecciones; los investigadores evaluaron los sitios de inyección y los sujetos evaluaron el dolor producido por la inyección.

20

MÉTODOS ESTADÍSTICOS:

Todos los sujetos clasificados aleatoriamente, que recibieron por lo menos 1 dosis del fármaco del estudio de doble ciego y que tuvieron ambos

valores iniciales y, por lo menos, una medición de eficacia postvalores
 iniciales (PANSS, PSP, o CGI-S) durante el período de tratamiento de doble
 ciego, se incluyeron en los análisis de eficacia de intención de tratamiento. El
 índice de error general tipo I para probar todas las dosis de palmitato de
 5 paliperidona, versus el placebo, para el punto final primario (cambio en el
 puntaje total de PANSS en el punto final) y el punto final secundario de
 eficacia clave (cambio en el puntaje total de PSP en el punto final) se controló
 en nivel de importancia de 0,05 de 2 lados. Se probaron las 2 familias de
 hipótesis (en cada familia, 3 comparativas para cada una de las dosis de
 10 palmitato de paliperidona versus el placebo) usando un procedimiento de filtro
 en paralelo, que se ajusta por multiplicidad usando el método de Dunnett, en
 cada familia de hipótesis y usando la desigualdad de Bonferroni entre las
 diferentes familias de hipótesis. Este procedimiento es llamado procedimiento
 de filtro en paralelo basado en Dunnett-Bonferroni.

15 Se analizó el cambio desde los valores iniciales en el puntaje
 total de PANSS en cada visita y en el punto final usando un modelo de
 covarianza (ANCOVA, por sus siglas en inglés). Se utilizó el método de
 extrapolación de la última observación (LOCF, por sus siglas en inglés). El
 modelo incluyó el tratamiento y país como factores y el puntaje total de
 20 PANSS de los valores iniciales como una covariante. El efecto del tratamiento
 se basó en la diferencia del cambio de la media de mínimos cuadrados. Se
 usó la prueba de Dunnett para ajustar en múltiples comparativas de 3 dosis de
 palmitato de paliperidona versus el placebo. Se presentaron intervalos de

confianza del 95 %, de 2 lados sin ajustar, para la diferencia en el cambio en la media de mínimos cuadrados de cada grupo de dosis de palmitato de paliperidona comparado con el placebo. Se exploraron las interacciones del puntaje total de PANSS entre el tratamiento por país y el tratamiento por valores iniciales, usando el mismo modelo ANCOVA utilizado para el análisis del punto final primario. Si cualquiera de los términos era estadísticamente significativo en el nivel de importancia de 2 lados predefinido de 0,10, se debían realizar más evaluaciones del efecto de otras covariantes para evaluar la naturaleza de la interacción e identificar las posibles causas. Además, para tratar la relación dosis/respuesta y para facilitar la discusión de la selección de dosis, se realizó un análisis para comparar las 3 dosis de palmitato de paliperidona activo entre sí, sin ajuste para comparativas múltiples.

El análisis del punto final secundario clave, cambio en el puntaje de PSP en el punto final, se realizó mediante un modelo ANCOVA con el tratamiento y el país como factores y el puntaje de los valores iniciales como la covariante. Se usó el enfoque de filtro en paralelo basado en Dunnett-Bonferroni para ajustar en pruebas múltiples.

La comparativas entre grupos de CGI-S se realizaron usando un modelo ANCOVA en el rango de cambio de los valores iniciales, con el tratamiento y el país como factores y el puntaje de los valores iniciales como la covariante.

Se exploró el cambio en el tiempo de los valores iniciales (caso observado) en el puntaje total de PANSS usando modelos de efectos

mezclados lineales para mediciones repetidas con el tiempo, el tratamiento, el país, y el tratamiento en el tiempo como factores y el puntaje de los valores iniciales como una covariante.

Se resumieron el número y porcentaje de sujetos con eventos
5 adversos producidos por el tratamiento. Los eventos adversos de interés clínico potencial se resumen por separado, incluidos los eventos relacionados con EPS o cambios en la glucosa sérica o los niveles de prolactina.

Los cambios de los valores iniciales en las pruebas de laboratorio clínico, mediciones de signos vitales, ECG, peso corporal, BMI, y
10 los puntajes de escala de EPS, se resumieron por grupo de tratamiento. Los niveles de prolactina se resumieron por sexo. Los sujetos con valores potencialmente anormales o cambios en las pruebas de laboratorio clínico, signos vitales, parámetros ortoestáticos, y parámetros de ECG se resumieron en base a criterios predefinidos. Se presentaron las distribuciones de
15 frecuencia para la evaluación del investigador del sitio de inyección y se presentaron en las estadísticas descriptivas para los puntajes VAS que corresponden a la evaluación del sujeto del dolor de la inyección.

RESULTADOS:

20 La mayoría de los sujetos en los grupos de tratamiento de palmitato de paliperidona (56 % - 61 %) recibieron las 4 inyecciones, en comparación con el 48 % de los sujetos tratados con el placebo. Los índices de terminación también fueron más altos para los grupos de palmitato de

paliperidona (52 % - 55 %) que para el grupo de placebo (43 %). Se discontinuaron más sujetos por falta de eficacia en el grupo de placebo (27 %), en comparación con los grupos de palmitato de paliperidona (14 % - 19 %).

Características demográficas y de los valores iniciales: Los grupos de tratamiento de doble ciego se hicieron coincidir con respecto a las características de enfermedades y de valores iniciales e historial psiquiátrico. Los 636 sujetos que conformaban el conjunto de análisis con intención de tratamiento, eran principalmente masculinos (67 %), con diversidad racial (54 % blancos, 30 % negros, 14 % asiáticos, 1 % otras razas) y predominantemente entre las edades de 26 y 50 años (75 %). La mayoría de los sujetos tenía un diagnóstico primario de esquizofrenia paranoica (88 %), y eran altamente sintomáticos, como lo indica la media del puntaje total de PANSS de 87,1 a valores iniciales. Había notables diferencias entre países con respecto al BMI y sexo, siendo los sujetos inscritos en los centros en los EE.UU. con más probabilidad masculinos y obesos (es decir, BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) que aquellos de centros en otros países.

Farmacocinética: A un total de 488 sujetos, asignados aleatoriamente para recibir un tratamiento de palmitato de paliperidona, se les tomó muestras de sangre farmacocinéticas programadas, durante el curso del estudio. La concentración media antes de la dosis de paliperidona para el grupo de tratamiento de 25 mg eq. fue la más alta el Día 8, que es el resultado de la dosis inicial de 150 mg eq. del Día 1. Después del Día 8, las concentraciones de paliperidona disminuyeron y parecieron alcanzar niveles

estables en el Día 92 en base a una inspección visual. La concentración media de paliperidona antes de la dosis para el grupo de tratamiento de 100 mg eq. permaneció en el mismo rango del Día 8 en adelante. La concentración media predosis para el grupo de tratamiento de 150 mg eq. pareció aumentar hasta el último día del estudio, el Día 92. Las concentraciones medias en plasma de paliperidona en el Día 8 fueron menores en los sujetos con un BMI alto ≥ 25 a < 30 kg/m² y ≥ 30 kg/m²; sobrepeso/obeso) comparado con sujetos con un BMI bajo (< 25 kg/m²) para los 3 grupos de dosis. Después del Día 8, no se observaron tendencias consistentes para los 3 grupos de dosis de palmitato de paliperidona, con respecto a las concentraciones en plasma de paliperidona, como función de la clasificación de BMI de valores iniciales.

Las concentraciones media y promedio en plasma de paliperidona en el Día 64 para el grupo de tratamiento de 100 mg eq. fueron aproximadamente el doble de aquellas para el grupo de tratamiento de 25 mg eq. Así, el perfil de PK para los grupos de 25 mg eq. y 100 mg eq. parecen ser menores que la dosis proporcional, lo que es el resultado de la inyección inicial de palmitato de paliperidona de 150 mg eq. del Día 1 en todos los grupos de tratamiento activo. Las concentraciones media y promedio en plasma de paliperidona en el Día 64 para la dosis de 100 mg eq. fueron aparentemente dosis proporcionales, comparadas con la dosis de 150 mg eq. Se observó una variabilidad intersubjetiva en las concentraciones en plasma de paliperidona en los Días 1 y 2 con un %CV de 118,9 % (Día 1) y 153,1 %

(Día 2). Después del Día 2, disminuyó la variabilidad intersubjetiva y el %CV varió de 50,4 a 83,4 %.

Análisis de eficacia primaria: Los sujetos adultos con esquizofrenia lograron mejoras estadísticamente significativas en el puntaje total de PANSS (punto final de eficacia primaria) con las 3 dosis de palmitato de paliperidona en comparación con el placebo (25 mg eq.: $p=0,034$; 100 mg eq.: $p<0,001$; 150 mg eq.: $p<0,001$) en base al análisis LOCF de intención de tratamiento y la prueba de Dunnett para controlar la multiplicidad.

Cambio de puntaje total de la escala de síndrome positivo y negativo para esquizofrenia (PANSS, por sus siglas en inglés) de los valores iniciales al punto final de LOCF con el procedimiento de filtro en paralelo basado en Dunnett-Bonferroni

(Estudio R092670-PSY-3007: conjunto de análisis de intención de tratamiento)

	Placebo (N=160)	R092670 25 mg eq. (N=155)	R092670 100 mg eq. (N=161)	R092670 150 mg eq. (N=160)
Media de valores iniciales (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)	86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Media de punto final (SD)	83,9 (21,44)	78,8 (19,88)	74,6 (18,06)	75,2 (18,59)
Cambio de los valores iniciales				
Media (DS)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
Valor P (menos Placebo) ^a		0,034	<0,001	<0,001
Dif. de medias de LS (SE)		-5,1 (2,01)	-8,7 (2,00)	-9,8 (2,00)

^a En base al modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con el tratamiento (Placebo, R092670 25 mg eq., R092670 100 mg eq., R092670 150 mg eq.) y el país como factores, y el valor de los valores iniciales como una covariante. Los valores P se ajustaron para la multiplicidad en comparación con el placebo usando la prueba de Dunnett.

Nota: Un cambio negativo en los puntajes indica una mejora.

Otros resultados de eficacia: Había un patrón de dosis-respuesta, con respecto a la variable de eficacia primaria, con disminución de la media (mejora) en el puntaje total de PANSS en el punto final (LOCF).

77

Las interacciones del puntaje total de PANSS del tratamiento por país y el tratamiento por valores iniciales especificados previamente en el modelo de eficacia primaria, no fueron estadísticamente significativas en el nivel 0,10. Un análisis exploratorio adicionalmente no proporcionó evidencia estadística para un efecto BMI sobre el tratamiento.

Los 3 grupos de dosis de palmitato de paliperidona mostraron una mejora estadísticamente significativa sobre el placebo en el cambio en el puntaje total de PANSS hacia el Día 22 y en cada punto de tiempo posterior, y tan pronto como el Día 8 en los grupos de palmitato de 25 mg eq. y 150 mg eq..

Las mejoras promedio en el puntaje PSP de los valores iniciales al punto final, los parámetros resultantes secundarios de eficacia claves muestran una dosis de respuesta entre los 3 grupos de palmitato de paliperidona (25 mg eq.: 2,9; 100 mg eq.: 6,1; 150 mg eq.: 8,3); todos fueron numéricamente mayores que la mejora promedio en el puntaje PSP visto en el grupo de placebo (1,7). En base al análisis LOCF de intención de tratar de esta variable secundaria de eficacia clave, usando el procedimiento paralelo en base a Dunnett-Bonferroni para ajustar por multiplicidad, la mejora en los grupos de tratamiento de 100 y 150 mg eq. de palmitato de paliperidona alcanzan un significado estadístico (100 mg eq.: $p=0,007$; 150 mg eq.: $p<0,001$) cuando se compara con el grupo de placebo.

Los grupos de palmitato de paliperidona de 100 mg eq. y 150 mg eq. fueron considerablemente superiores estadísticamente en comparación con el placebo en la mejora de los puntajes CGI-S de los

valores iniciales al punto final (LOCF) (sin ajuste de multiplicidad, 100 mg eq.: $p=0,005$; 150 mg eq.: $p<0,001$). De manera significativa, más sujetos tratados con de 25 mg eq. (33,5 %; $p=0,007$), 100 mg eq. (41,0 %; $p<0,001$) y 150 mg eq. (40,0 %, $p<0,001$) de palmitato de paliperidona alcanzan el estado de respuesta (30 % o más que disminuye en los puntajes totales PANSS) que con el placebo (20,0 %).

En base al análisis LOCF de intención de tratar del cambio desde los valores iniciales al punto final sin ajuste estadístico por multiplicidad, los grupos de 100 y 150 mg eq. de palmitato de paliperidona son muy superiores estadísticamente al grupo de placebo para todos los cinco factores PANSS Marder ($p\leq 0,010$). Las mejoras en ambos síntomas negativos y los puntajes para el factor de trastorno de pensamiento fueron estadísticamente mayores en los grupos de 25 mg eq. de palmitato de paliperidona en comparación con el placebo ($p=0,032$).

En base al análisis LOCF de intención de tratar usando un modelo ANCOVA sin ajuste para multiplicidad, la mejora media en la calidad de sueño en los grupos de 100 mg eq. y 150 mg eq. de palmitato de paliperidona fueron estadísticamente importantes ($p<0,001$ y $p=0,026$, respectivamente) cuando se compara con el placebo. Los cambios promedio en la somnolencia durante el día en los grupos de tratamiento de palmitato de paliperidona no fueron estadísticamente considerables en comparación con los registrados en el grupo de placebo (25 mg eq.: $p=0,541$; 100 mg eq.: $p=0,340$; 150 mg eq.: $p=0,261$).

Resultados de seguridad: El palmitato de paliperidona, inyectado en una dosis de 150 mg eq. en el músculo deltoide seguido por inyecciones de 3 i.m. en dosis fijas de 25 mg eq., 100 mg eq., o 150 mg eq. en los días 8, 36 y 64 fue, generalmente, bien tolerado por sujetos adultos con esquizofrenia durante este estudio de 13 semanas. En conjunto, los resultados de seguridad y tolerancia concuerdan con los estudios clínicos previos que involucran palmitato de paliperidona y no se detectó ninguna señal de advertencia.

El resumen general de eventos adversos surgidos durante el tratamiento se presenta a continuación.

10

Resumen general de eventos adversos surgidos durante el tratamiento (Estudio R092670-PSY-3007: Conjunto del análisis de seguridad)					
	Placebo (N=164)	R092670 25 mg eq. (N=160)	R092670 100 mg eq. (N=165)	R092670 150 mg eq. (N=163)	TOTAL (N=652)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TEAE	107 (65,2)	101 (63,1)	99 (60,0)	103 (63,2)	410 (62,9)
Posiblemente relacionado TEAE ^a	47 (28,7)	45 (28,1)	49 (29,7)	51 (31,3)	192 (29,4)
TEAE que conlleva a la muerte	0	0	0	1 (0,6)	1 (0,2)
1 o más TEAE graves	23 (14,0)	15 (9,4)	22 (13,3)	13 (8,0)	73 (11,2)
TEAE que conlleva a una parada permanente	11 (6,7)	10 (6,3)	10 (6,1)	13 (8,0)	44 (6,7)

^a Las relaciones de estudios acerca de las drogas de posible, probable y muy similar se incluyen en esta categoría.

Los eventos adversos se codifican usando MedDRA versión 10,1

Se registro el fallecimiento de un sujeto en el grupo de 150 mg eq. de palmitato de paliperidona después del retiro de la venta del estudio debido a un evento adverso (accidente cerebrovascular) que empezó durante el estudio.

15 Este sujeto recibió 2 inyecciones del medicamento en estudio, con la última

80

inyección administrada aproximadamente 2 semanas antes de que el sujeto falleciera. Si bien este evento se evaluó con reserva en relación al tratamiento de estudio por el investigador, una revisión no ciega elaborada por el auspiciador evaluó este evento como posiblemente relacionado con el tratamiento de estudio.

5 El número de sujetos que experimentan eventos adversos surgidos durante el tratamiento graves fue mayor en el grupo de placebo que en cualquiera de los grupos de palmitato de paliperidona (ver cuadro a continuación). Los eventos adversos más graves en todos los grupos de tratamiento fueron trastornos psiquiátricos (p. ej., esquizofrenia, trastorno
10 psicótico) que fueron similares al resultado del curso natural de la esquizofrenia subyacente. Los eventos adversos que conllevan a la discontinuación del estudio ocurrieron a una incidencia baja similar a través de los grupos de tratamiento.

Los eventos adversos surgidos durante el tratamiento comunes
15 (≥ 2 % de sujetos en cualquier grupo de tratamiento) que ocurren, frecuentemente, el grupo de palmitato de paliperidona total (los 3 grupos de dosis activa combinados) que en los sujetos de tratamiento con placebo (es decir, ≥ 1 % de diferencia entre el grupo de palmitato de paliperidona y el grupo de placebo combinados fueron: dolor en el lugar de inyección, mareos,
20 sedación, dolor en la extremidad y mialgia. Un examen de los eventos adversos surgidos durante el tratamiento de la importancia clínica potencial reveló ningún reporte de ataques o convulsiones, disquenia tardía, eventos dermatológicos, síndrome neuroléptico maligno, hipertermia, reacción anafilática, rabdomiolisis,

síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, taquicardia ventricular no sostenida, fibrilación ventricular o fibrilaciones ventriculares.

En general, el tipo e incidencias de eventos adversos surgidos durante el tratamiento no difieren como una función de categorías de valores
5 iniciales BMI (normal: $<25 \text{ kg/m}^2$; sobrepeso: ≥ 25 a $<30 \text{ kg/m}^2$; obesidad: $\geq 30 \text{ kg/m}^2$).

La incidencia de eventos adversos a la EPS surgidos durante el tratamiento fue baja y comparable placebo. La acatisia fue el evento adverso relacionado a la EPS más frecuentemente reportado (4,9 % para el grupo de
10 placebo y 1,3 %, 4,8 %, 5,5 % para los grupos de 25, 100 y 150 mg eq. de palmitato de paliperidona, respectivamente). Ninguno de los eventos adversos relacionados a la EPS reportados en sujetos que recibieron palmitato de paliperidona fue grave o limitante del tratamiento y sólo uno fue grave (rigidez musculoesquelética). Los resultados de las escalas de medición EPS y el uso
15 de los medicamentos contra la EPS tuvieron concordancia en indicar que el palmitato de paliperidona se asoció con una incidencia baja de EPS.

Ningún cambio promedio clínicamente relevante desde los valores iniciales hasta el punto final en los valores de pulso estándar o supino fueron evidentes para cualquiera de las dosis de palmitato de
20 paliperidona. Un porcentaje bajo similar de sujetos que tuvieron una frecuencia de pulso de $\geq 100 \text{ bpm}$ con un incremento de $\geq 15 \text{ bpm}$ en el placebo y grupos de palmitato de paliperidona (6 % a 11 % para medidas estándar; 2 % a 5 % para medidas supinas).

La asesoría de los datos ECG no demostró evidencia de prolongación QT clínicamente importante con el palmitato de paliperidona en dosis mayores de 150 mg eq. Ningún sujeto tuvo un valor QTcLD máximo de >480 ms o un cambio máximo en QTcLD de >60 ms durante el estudio.

5 Los incrementos de peso con palmitato de paliperidona durante el periodo de tratamiento ciego doble en la 13a semana fueron modestas en una manera relacionada a la dosis, de un promedio en 0,4, 0,7 y 1,4 kg para los grupos de 25 mg eq., 100 mg eq. y 150 mg eq., respectivamente (-0,2 kg para el placebo); los cambios promedio correspondientes en BMI desde los
10 valores iniciales hasta el punto final fueron 0,1, 0,3 y 0,5 kg/m², respectivamente (-0,1 kg/m² para el placebo). Un incremento de peso clínicamente importante de al menos 7 % en relación al valor inicial se observó en 13 % de los sujetos que recibieron dosis más altas de palmitato de paliperidona (en comparación con el 5 % del placebo).

15 En concordancia con la farmacología conocida de paliperidona, los incrementos en los niveles de prolactina se observaron con mayor frecuencia en sujetos que recibieron palmitato de paliperidona, se observó el mayor incremento en el grupo de 150 mg eq. En conjunto, hubo una incidencia baja de eventos adversos potencialmente relacionados a la prolactina, a pesar
20 de la propensión de palmitato de paliperidona conocida de aumentar los niveles de suero prolactina. Esto sugiere que la importancia clínica de este incremento en los niveles de suero prolactina es de una significancia clínica cuestionable.

En base a los cambios promedio desde los valores iniciales al punto final y la ocurrencia de valores de prueba de laboratorio considerablemente anómalas surgidas durante el tratamiento y los eventos adversos relacionados a los hallazgos analíticos de laboratorio anómalos, excepto para la prolactina, los efectos de palmitato de paliperidona en los resultados de las pruebas de laboratorio químicas y hematológicas (que incluyen pruebas de funcionamiento renal y de hígado niveles de suero lípido y niveles de glucosa) no mostraron diferencias clínicamente relevantes de aquellas del placebo.

La tolerancia del lugar de la inyección fue buena. Las ocurrencias de endurecimiento, enrojecimiento o hinchazón como se evalúa por el personal del estudio en ciego no fueron frecuentes, generalmente suave, que disminuye a lo largo del tiempo y es similar en incidencia para los grupos de palmitato de paliperidona y de placebos. Los índices de investigación del dolor de la inyección fueron similares a los grupos del placebo y palmitato de paliperidona.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Este estudio investigó la eficacia y seguridad del palmitato de paliperidona para el tratamiento agudo de esquizofrenia durante 13 semanas y no provee información en tratamientos de larga duración. El estudio no se diseñó para detectar diferencias entre las dosis de palmitato de paliperidona; por lo tanto, las tendencias relacionadas a la dosis en eficacia y seguridad sólo pueden describirse descriptivamente. El estudio no sólo se diseñó para demostrar eficacia para subgrupos específicos de sujetos, tales como aquellos

de un país en particular. Un servicio de clasificación ciego, centralizado e independiente se uso para realizar todas las clasificaciones de PANSS, PSP y CGI-S para los sujetos inscritos en los lugares de los EE. UU. Los investigadores en estos lugares no completaron ninguna de las clasificaciones, que hubieran provisto una referencia para las clasificaciones provistas por el servicio de clasificación. Por lo tanto, los datos de este estudio no pueden utilizarse para evaluar completamente la utilidad de utilizar clasificaciones independientes no ciegas para detectar las diferencias en el tratamiento.

10 CONCLUSIÓN:

Todas las 3 dosis de palmitato de paliperidona probadas en este estudio - 25, 100 y 150 mg eq. - fueron efectivas en sujetos adultos con esquizofrenia que estaban experimentando esquizofrenia agudamente exacerbada. Específicamente, los resultados del punto final de eficacia primaria (cambios desde los valores iniciales hasta el punto final en el puntaje total PANSS) demostró superioridad estadística del palmitato de paliperidona de 25 mg eq., 100 mg eq., y 150 mg eq. sobre el placebo. Una significativamente mayor mejora en la funcionalidad social y personal del sujeto (como se mide por el puntaje PSP) también se observó en las dosis de palmitato de paliperidona de 100 mg eq. y 150 mg eq. en comparación con el placebo y la mejora total se validó mediante un cambio CGI-S favorable y estadísticamente importante para estos 2 grupos de dosis. Hubo una respuesta de dosis en los puntos finales de eficacia primarios y secundarios

(PANSS, PSP y CGI-S). Todas las 3 dosis de palmitato de paliperidona, que incluyen la más alta dosis de 150 mg eq., fueron bien toleradas, lo que sugiere una positiva relación beneficio/riesgo a lo largo del rango de dosis actualmente en estudio. No se detectó ninguna señal de seguridad nueva.

5 Figuras

Las Figuras 1-3 gráficamente presentan el modelo de simulación de la población farmacocinética versus el observado para concentraciones de paliperidona plasmática. La línea indica los valores promedio calculados de la simulación de la población farmacocinética. El sombreado indica el 90 % del intervalo de predicción que representa la variabilidad entre y con el sujeto obtenido usando la simulación de la población farmacocinética. Los círculos indican las concentraciones plasmáticas de paliperidona. Las flechas indican los días cuando se dio la inyección de palmitato de paliperidona. Como se puede apreciar de las figuras, los perfiles de plasma provisto por la paliperidona de inicio con 150 mg eq. seguida por una dosis posterior de 100 ó 150 durante un plazo de 1-36 días provee un aumento rápido de los niveles de la dosis terapéutica. Con mayor preferencia, la dosificación de paliperidona a los pacientes debe mantenerse en ± 25 %, preferentemente, 20 % de las concentraciones de plasma promedio provistas en estas figuras por un plazo de 1-36 días. Para pacientes cuyas dosificación continua a 100 mg eq. se prefiere que la dosificación de paliperidona a pacientes debe mantenerse en ± 25 %, preferentemente 20 % de las concentraciones de plasma promedio provistas en las Figuras 2 por un lapso de 1-64 días. Para pacientes cuyas dosificación continua a 150 mg eq. se

prefiere que la dosificación de paliperidona a pacientes debe mantenerse en $\pm 25\%$, preferentemente 20% de las concentraciones de plasma promedio provistas en las Figura 3 por un lapso de 1-64 días.

REIVINDICACIONES:

1. Un régimen de dosificación para administrar palmitato de paliperidona a un paciente psiquiátrico que necesita tratamiento, el régimen de dosificación
- 5 comprende
- (1) administrar intramuscularmente en el deltoide de un paciente que necesita tratamiento una primera dosis de carga de aproximadamente 100 mg-eq. a aproximadamente 150 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona formulada en una
- 10 formulación de liberación sostenida en el primer día de tratamiento;
- (2) administrar intramuscularmente en el músculo deltoide del paciente que necesita tratamiento una segunda dosis de carga de aproximadamente 100 mg-eq. a aproximadamente 150 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona formulada en una
- 15 formulación de liberación sostenida del 6.º al aproximadamente 10.º día de tratamiento; y
- (3) administrar intramuscularmente en el músculo deltoide o glúteo del paciente que necesita tratamiento una dosis de mantenimiento de aproximadamente 25 mg-eq. a aproximadamente 150 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona formulada en una
- 20 formulación de liberación sostenida de aproximadamente el 34.º a aproximadamente el 38.º día de tratamiento.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la dosis de mantenimiento de una formulación de liberación sostenida de palmitato de paliperidona se administra mensualmente en el músculo deltoide o glúteo del paciente que lo necesite después del 30.º día de tratamiento.
- 5 3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la formulación de liberación sostenida es una suspensión acuosa de nanopartículas.
4. Un régimen de dosificación para administrar palmitato de paliperidona a un paciente psiquiátrico que necesita tratamiento, el régimen de dosificación
- 10 comprende
- (a) administrar intramuscularmente en el deltoide de un paciente que necesita tratamiento una primera dosis de carga de aproximadamente 100 mg-eq. a aproximadamente 150 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona formulada en una
 - 15 formulación de liberación sostenida en el primer día de tratamiento;
 - (b) administrar intramuscularmente en el músculo deltoide del paciente que necesita tratamiento una segunda dosis de carga de aproximadamente 100 mg-eq. a aproximadamente 150 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona formulada en una
 - 20 formulación de liberación sostenida en el octavo día de tratamiento; y
 - (c) administrar intramuscularmente en el músculo deltoide o glúteo del paciente que necesita tratamiento una dosis de mantenimiento de aproximadamente 25 mg-eq. a aproximadamente 150 mg-eq. de

paliperidona como palmitato de paliperidona en una formulación de liberación sostenida en aproximadamente el 36.º día de tratamiento.

5. El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque la formulación de liberación sostenida es una suspensión acuosa de nanopartículas.
6. El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque la primera dosis de carga es de 150 mgs-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona.
7. El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque la primera dosis de carga es de 100 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona.
8. El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque la segunda dosis de carga es de 150 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona.
9. El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque la segunda dosis de carga es de 100 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona.
10. El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque la primera dosis de carga y la segunda dosis de carga son de 150 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona.
11. El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque la primera dosis de carga y la segunda dosis de carga son de 150 mg de paliperidona como palmitato de paliperidona.

12. El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque el paciente psiquiátrico necesita tratamiento para la psicosis.
13. El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque el paciente psiquiátrico necesita tratamiento para la esquizofrenia.
- 5 14. El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque el paciente psiquiátrico necesita tratamiento para el trastorno bipolar.
15. El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque el paciente psiquiátrico necesita tratamiento para un trastorno mental
- 10 seleccionado del grupo que consiste en retardo mental suave (317), retardo mental moderado (318.0), retardo mental severo (318.1), retardo mental profundo (318.2), retardo mental de gravedad no especificada (319),
- trastornos autistas (299.00), trastorno de Rett (299.80), trastornos desintegradores de la niñez (299.10), trastorno de Asperger (299.80),
- trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otra manera (299.80),
- 15 trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo combinado (314.01),
- trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo con predominio del déficit de atención (314.00), trastorno por déficit de atención con
- hiperactividad con predominio de conducta impulsiva e hiperactividad (314.01), trastorno por déficit de atención con hiperactividad NOS (314.9),
- 20 trastorno de conducta (en la infancia y adolescencia 312.8), trastorno de oposición desafiante (313.81), trastorno de comportamiento perturbador no especificado de otra manera (312.9), del tipo solitario agresivo (312.00),
- trastorno de conducta, del tipo indiferenciado (312.90), trastorno de Tourette

(307.23), trastorno por tic motor o vocal crónico (307.22), trastorno de tic transitorio (307.21), trastorno de tic NOS (307.20), delirio por intoxicación alcohólica (291.0), delirio por abstinencia de alcohol (291.0), demencia persistente inducida por el alcohol (291.2), trastorno psicótico con delirios

5 inducido por el alcohol (291.5), trastorno psicótico con alucinaciones inducido por el alcohol (291.3), intoxicación con anfetaminas o simpatomiméticos que actúan de forma similar (292.89), delirio con anfetaminas o simpatomiméticos que actúan de forma similar (292.81), trastorno psicótico con delirios inducido por anfetaminas o simpatomiméticos que actúan de forma similar (292.11),

10 trastorno psicótico con alucinaciones inducido por anfetaminas o simpatomiméticos que actúan de forma similar (292.12), trastorno psicótico con delirios inducido por cannabis (292.11), trastorno psicótico con alucinaciones inducido por cannabis (292.12), intoxicación con cocaína (292.89), delirio por intoxicación con cocaína (292.81), trastorno psicótico con

15 delirios inducido por cocaína (292.11), trastorno psicótico con alucinaciones inducido por cocaína (292.12), intoxicación con alucinógenos (292.89), delirio por intoxicación con alucinógenos (292.81), trastorno psicótico con delirios inducido por alucinógenos (292.11), trastorno psicótico con delirios inducido por alucinógenos (292.12), trastorno del estado de ánimo inducido por

20 alucinógenos (292.84), trastorno de la ansiedad inducido por alucinógenos (292.89), trastorno relacionado con alucinógenos no especificado de otra manera (292.9), intoxicación por inhalantes (292.89), delirio de intoxicación por inhalantes (292.81), demencia persistente inducida por inhalantes

(292.82), trastorno psicótico con delirios inducido por inhalantes (292.11),
 trastorno psicótico con alucinaciones inducido por inhalantes (292.12),
 trastorno del estado de ánimo inducido por inhalantes (292.89), trastorno de la
 ansiedad inducido por inhalantes (292.89), trastorno relacionado con
 5 inhalantes no especificado de otra manera (292.9), delirio de intoxicación por
 opioides (292.81), trastorno psicótico con delirios inducido por opioides
 (292.11), delirio de intoxicación por opioides (292.81), trastorno psicótico con
 alucinaciones inducido por opioides (292.12), trastorno del estado de ánimo
 inducido por opioides (292.84), intoxicación por fencilidina (PCP) o
 10 arilciclohexilamina que actúa de forma similar (292.89), delirio por intoxicación
 con fencilidina (PCP) o arilciclohexilamina que actúa de forma similar (292.81),
 trastornos psicóticos con delirios inducidos por fencilidina (PCP) o
 arilciclohexilamina que actúa de forma similar (292.11), trastornos psicóticos
 con alucinaciones inducidos por fencilidina (PCP) o arilciclohexilamina que
 15 actúa de forma similar (292.12), trastorno del estado de ánimo por fencilidina
 (PCP) o arilciclohexilamina que actúa de forma similar (292.84), trastorno de
 ansiedad inducido por fencilidina (PCP) o arilciclohexilamina que actúa de
 forma similar (292.89), trastorno relacionado con fencilidina (PCP) o
 arilciclohexilamina que actúa de forma similar no especificado de otra manera
 20 (292.9), intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), delirio
 por intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.81), delirio por
 retiro de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.81), demencia persistente
 inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.82), trastorno psicótico

con delirios inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.11), trastorno psicótico con alucinaciones inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.12), trastorno del estado de ánimo inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.84), trastorno de la ansiedad inducido por sedantes,

5 hipnóticos o ansiolíticos (292.89), intoxicación inducida por otras sustancias (o desconocidas) (292.89), delirio inducido por otras sustancias (o desconocidas) (292.81), demencia inducida por otras sustancias (o desconocidas) (292.82), trastorno psicótico con delirios inducido por otras sustancias (o desconocidas) (292.11), trastorno psicótico con alucinaciones inducido por otras sustancias

10 (o desconocidas) (292.12), trastorno del estado de ánimo inducido por otras sustancias (o desconocidas) (292.84), trastorno de ansiedad inducido por otras sustancias (o desconocidas) (292.89), trastorno inducido por otras sustancias (o desconocidas) no especificado de otra manera (292.9), trastorno obsesivo-compulsivo (300.3), trastorno de estrés postraumático (309.81),

15 trastorno de ansiedad generalizada (300.02), trastorno de ansiedad no especificado de otra manera (300.00), trastorno dismórfico corporal (300.7), hipocondriasis (o neurosis hipocondríaca) (300.7), trastorno de somatización (300.81), trastorno somatomorfo indiferenciado (300.81), trastorno somatomorfo no especificado de otra manera (300.81), trastorno explosivo

20 intermitente (312.34), cleptomanía (312.32), juego patológico (312.31), piromanía (312.33), tricotilomanía (312.39), y trastorno del control de impulsos NOS (312.30), esquizofrenia de tipo paranoide (295.30), esquizofrenia tipo desorganizado (295.10), esquizofrenia tipo catatónico, (295.20), esquizofrenia

- indiferenciada (295.90), esquizofrenia residual (295.60), trastorno esquizofreniforme (295.40), trastorno esquizoafectivo (295.70), trastorno ilusorio (297.1), trastorno psicótico breve (298.8), trastorno psicótico compartido (297.3), trastorno psicótico con delirios debido a una condición
- 5 médica general (293.81), trastorno psicótico con alucinaciones debido a una condición médica general (293.82), trastornos psicóticos no especificado de otra manera (298.9), depresión grave, de episodio simple, severa, sin características psicóticas (296.23), depresión grave, recurrente, severa, sin características psicóticas (296.33), trastorno bipolar, mixto, severo, sin
- 10 características psicóticas (296.63), trastorno bipolar, mixto, severo, con características psicóticas (296.64), trastorno bipolar, maníaco, severo, sin características psicóticas (296.43), trastorno bipolar, maníaco, severo, con características psicóticas (296.44), trastorno bipolar, depresivo, severo, sin características psicóticas (296.53), trastorno bipolar, depresivo, severo, con
- 15 características psicóticas (296.54), trastorno bipolar II (296.89), trastorno bipolar no especificado de otra manera (296.80), trastorno de personalidad paranoica (301.0), trastornos de personalidad esquizoide (301.20), trastornos de personalidad esquizotípica (301.22), trastornos de personalidad antisocial (301.7) y trastornos de personalidad fronteriza (301.83)
- 20 16. Un régimen de dosificación para administrar palmitato de paliperidona a un paciente psiquiátrico con insuficiencia renal que necesita tratamiento, el régimen de dosificación comprende

- (a) administrar intramuscularmente en el deltoide de un paciente psiquiátrico con insuficiencia renal que necesita tratamiento una primera dosis de carga de aproximadamente 75 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona formulada en una formulación de liberación sostenida en el primer día de tratamiento;
- (b) administrar intramuscularmente en el músculo deltoide del paciente que necesita tratamiento una segunda dosis de carga de aproximadamente 75 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona formulada en una formulación de liberación sostenida del 6.º al aproximadamente 10o día de tratamiento; y
- (c) administrar intramuscularmente en el músculo deltoide o glúteo del paciente que necesita tratamiento una dosis de mantenimiento de aproximadamente 25 mg-eq. a aproximadamente 75 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona formulada en una formulación de liberación sostenida de aproximadamente el 34.º a aproximadamente el 38.º día de tratamiento.
17. El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque la dosis de mantenimiento de una formulación de liberación sostenida de palmitato de paliperidona administrar mensualmente en el músculo deltoide o glúteo del paciente que lo necesite después del 30.º día de tratamiento.
18. El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque la formulación de liberación sostenida es una suspensión acuosa de nanopartículas.

19. Un régimen de dosificación para administrar palmitato de paliperidona a un paciente psiquiátrico con insuficiencia renal que necesita tratamiento, el régimen de dosificación comprende

- 5 (a) administrar intramuscularmente en el deltoide de un paciente psiquiátrico con insuficiencia renal que necesita tratamiento una primera dosis de carga de aproximadamente 75 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona formulada en una formulación de liberación sostenida en el primer día de tratamiento;
- 10 (b) administrar intramuscularmente en el músculo deltoide del paciente que necesita tratamiento una segunda dosis de carga de aproximadamente 75 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona formulada en una formulación de liberación sostenida en el octavo día de tratamiento; y
- 15 (c) administrar intramuscularmente en el músculo deltoide o glúteo del paciente que necesita tratamiento una dosis de mantenimiento de aproximadamente 25 mg-eq. a aproximadamente 50 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona en una formulación de liberación sostenida en aproximadamente el 36.º día de tratamiento.

20. El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque la formulación de liberación sostenida es una suspensión acuosa de nanopartículas.

21. El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque el paciente psiquiátrico necesita tratamiento para la psicosis.

22. El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque el paciente psiquiátrico necesita tratamiento para la esquizofrenia.
23. El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque el paciente psiquiátrico necesita tratamiento para el trastorno bipolar.
- 5 24. El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque el paciente psiquiátrico necesita un tratamiento para un trastorno mental seleccionado del grupo que consiste de retardo mental suave (317), retardo mental moderado (318.0), retardo mental severo (318.1), retardo mental profundo (318.2), retardo mental de gravedad no especificada (319),
- 10 trastornos autistas (299.00), trastorno de Rett (299.80), trastornos desintegradores de la niñez (299.10), trastorno de Asperger (299.80), trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otra manera (299.80), trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo combinado (314.01), trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo con predominio del
- 15 déficit de atención (314.00), trastorno por déficit de atención con hiperactividad con predominio de conducta impulsiva e hiperactividad (314.01), trastorno por déficit de atención con hiperactividad NOS (314.9), trastorno de conducta (en la infancia y adolescencia 312.8), trastorno de oposición desafiante (313.81), trastorno de comportamiento perturbador no
- 20 especificado de otra manera (312.9), del tipo solitario agresivo (312.00), trastorno de conducta, del tipo indiferenciado (312.90), trastorno de Tourette (307.23), trastorno por tic motor o vocal crónico (307.22), trastorno de tic transitorio (307.21), trastorno de tic NOS (307.20), delirio por intoxicación

alcohólica (291.0), delirio por abstinencia de alcohol (291.0), demencia
 persistente inducida por el alcohol (291.2), trastorno psicótico con delirios
 inducido por el alcohol (291.5), trastorno psicótico con alucinaciones inducido
 por el alcohol (291.3), intoxicación con anfetaminas o simpatomiméticos que
 5 actúan de forma similar (292.89), delirio con anfetaminas o simpatomiméticos
 que actúan de forma similar (292.81), trastorno psicótico con delirios inducido
 por anfetaminas o simpatomiméticos que actúan de forma similar (292.11),
 trastorno psicótico con alucinaciones inducido por anfetaminas o
 simpatomiméticos que actúan de forma similar (292.12), trastorno psicótico
 10 con delirios inducido por cannabis (292.11), trastorno psicótico con
 alucinaciones inducido por cannabis (292.12), intoxicación con cocaína
 (292.89), Delirio por intoxicación con cocaína (292.81), trastorno psicótico con
 delirios inducido por cocaína (292.11), trastorno psicótico con alucinaciones
 inducido por cocaína (292.12), intoxicación con alucinógenos (292.89), delirio
 15 por intoxicación con alucinógenos (292.81), trastorno psicótico con delirios
 inducido por alucinógenos (292.11), trastorno psicótico con delirios inducido
 por alucinógenos (292.12), trastorno del estado de ánimo inducido por
 alucinógenos (292.84), trastorno de la ansiedad inducido por alucinógenos
 (292.89), trastorno relacionado con alucinógenos no especificado de otra
 20 manera (292.9), intoxicación por inhalantes (292.89), delirio de intoxicación
 por inhalantes (292.81), demencia persistente inducida por inhalantes
 (292.82), trastorno psicótico con delirios inducido por inhalantes (292.11),
 trastorno psicótico con alucinaciones inducido por inhalantes (292.12),

trastorno del estado de ánimo inducido por inhalantes (292.89), trastorno de la ansiedad inducido por inhalantes (292.89), trastorno relacionado con inhalantes no especificado de otra manera (292.9), delirio de intoxicación por opioides (292.81), trastorno psicótico con delirios inducido por opioides (292.11), delirio de intoxicación por opioides (292.81), trastorno psicótico con alucinaciones inducido por opioides (292.12), trastorno del estado de ánimo inducido por opioides (292.84), intoxicación por fencilidina (PCP) o arilciclohexilamina que actúa de forma similar (292.89), delirio por fencilidina (PCP) o arilciclohexilamina que actúa de forma similar (292.81), trastornos psicóticos con delirios inducidos por fencilidina (PCP) o arilciclohexilamina que actúa de forma similar (292.11), trastornos psicóticos con alucinaciones inducidos por fencilidina (PCP) o arilciclohexilamina que actúa de forma similar (292.12), trastorno del estado de ánimo inducido por fencilidina (PCP) o arilciclohexilamina que actúa de forma similar (292.84), trastorno de ansiedad inducido por fencilidina (PCP) o arilciclohexilamina que actúa de forma similar (292.89), trastorno relacionado con fencilidina (PCP) o arilciclohexilamina no especificado de otra manera que actúa de forma similar (292.9), intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), delirio por intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.81), delirio por abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.81), demencia persistente inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.82), trastorno psicótico con delirios inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.11), trastorno psicótico con alucinaciones inducido por sedantes, hipnóticos o

ansiolíticos (292.12), trastorno del estado de ánimo inducido por sedantes,
 hipnóticos o ansiolíticos (292.84), trastorno de la ansiedad inducido por
 sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), intoxicación inducida por otras
 sustancias (o desconocidas) (292.89), delirio inducido por otras sustancias (o
 5 desconocidas) (292.81), demencia inducida por otras sustancias (o
 desconocidas) (292.82), trastorno psicótico con delirios inducido por otras
 sustancias (o desconocidas) (292.11), trastorno psicótico con alucinaciones
 inducido por otras sustancias (o desconocidas) (292.12), trastorno del estado
 de ánimo inducido por otras sustancias (o desconocidas) (292.84), trastorno
 10 de ansiedad inducido por otras sustancias (o desconocidas) (292.89),
 trastorno no especificado de otra manera inducido por otras sustancias (o
 desconocidas) (292.9), trastorno obsesivo-compulsivo (300.3), trastorno de
 estrés postraumático (309.81), trastorno de ansiedad generalizada (300.02),
 trastorno de ansiedad no especificado de otra manera (300.00), trastorno
 15 dismórfico corporal (300.7), hipocondriasis (o neurosis hipocondríaca) (300.7),
 trastorno de somatización (300.81), trastorno somatomorfo indiferenciado
 (300.81), trastorno somatomorfo no especificado de otra manera (300.81),
 trastorno explosivo intermitente (312.34), cleptomanía (312.32), juego
 patológico (312.31), piromanía (312.33), tricotilomanía (312.39), y trastorno del
 20 control de impulsos NOS (312.30), esquizofrenia de tipo paranoide (295.30),
 esquizofrenia tipo desorganizado (295.10), esquizofrenia tipo catatónico,
 (295.20), esquizofrenia indiferenciada (295.90), esquizofrenia residual
 (295.60), trastorno esquizofreniforme (295.40), trastorno esquizoafectivo

(295.70), trastorno ilusorio (297.1), trastorno psicótico breve (298.8), trastorno psicótico compartido (297.3), trastorno psicótico con delirios debido a una condición médica general (293.81), trastorno psicótico con alucinaciones debido a una condición médica general (293.82), trastornos psicóticos no especificado de otra manera (298.9), depresión grave, de episodio simple, severa, sin características psicóticas (296.23), depresión grave, recurrente, severa, sin características psicóticas (296.33), trastorno bipolar, mixto, severo, sin características psicóticas (296.63), trastorno bipolar, mixto, severo, con características psicóticas (296.64), trastorno bipolar, maníaco, severo, sin características psicóticas (296.43), trastorno bipolar, maníaco, severo, con características psicóticas (296.44), trastorno bipolar, depresivo, severo, sin características psicóticas (296.53), trastorno bipolar, depresivo, severo, con características psicóticas (296.54), trastorno bipolar II (296.89), trastorno bipolar no especificado de otra manera (296.80), trastorno de personalidad paranoica (301.0), trastornos de personalidad esquizoide (301.20), trastornos de personalidad esquizotípica (301.22), trastornos de personalidad antisocial (301.7) y trastornos de personalidad fronteriza (301.83).

25. Un régimen de dosificación para administrar palmitato de paliperidona a un paciente psiquiátrico que necesita tratamiento, el régimen comprende
- 20 (a) administrar intramuscularmente en el deltoide de un paciente que necesita tratamiento una primera dosis de carga de aproximadamente 150 mg-eq. de paliperidona como palmitato de

paliperidona formulado en una formulación de liberación prolongada el primer día de tratamiento;

- 5 (b) administrar intramuscularmente en el músculo deltoide del paciente que necesita tratamiento una dosis de mantenimiento de aproximadamente 25 mg-eq. a aproximadamente 100 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona formulado en una formulación de liberación prolongada en el 6.º a aproximadamente 10.º día de tratamiento; y
- 10 (c) administrar intramuscularmente en el músculo deltoide o glúteo del paciente que necesita tratamiento una dosis de mantenimiento de aproximadamente 25 mg-eq. a aproximadamente 100 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paelipridona en una formulación de liberación prolongada en el 34.º día a aproximadamente el 38.º día de tratamiento
- 15 26. El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque la dosis de mantenimiento de una formulación de liberación prolongada de palmitato de paliperidona se administra mensualmente en el músculo deltoide o glúteo del paciente psiquiátrico con necesidad después del 30.º día de tratamiento.
- 20 27. El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque la formulación de liberación prolongada es una suspensión acuosa de nanopartículas.

28. Un régimen de dosificación para administrar palmitato de paliperidona a un paciente psiquiátrico que necesita tratamiento, el régimen comprende:

- (a) administrar intramuscularmente en el deltoide de un paciente que necesita tratamiento una primera dosis de carga de aproximadamente 150 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona formulado en una formulación de liberación prolongada el primer día de tratamiento;
- (b) administrar intramuscularmente en el músculo deltoide del paciente que necesita tratamiento una dosis de mantenimiento de aproximadamente 25 mg-eq. a aproximadamente 100 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona formulado en una formulación de liberación prolongada el octavo día de tratamiento; y
- (c) administrar intramuscularmente en el músculo deltoide o glúteo del paciente que necesita tratamiento una dosis de mantenimiento de aproximadamente 25 mg-eq. a aproximadamente 100 mg-eq. de paliperidona como palmitato de paliperidona en una formulación de liberación prolongada en el 36.º día de tratamiento

29. El método de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado además porque la formulación de liberación prolongada es una suspensión acuosa de nanopartículas.

30. El método de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado además porque el paciente psiquiátrico necesita un tratamiento para la psicosis.

31. El método de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado además porque el paciente psiquiátrico necesita un tratamiento para la esquizofrenia.
32. El método de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado además porque el paciente psiquiátrico necesita un tratamiento para el trastorno bipolar.
- 5 33. El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque el paciente psiquiátrico necesita un tratamiento para un trastorno mental seleccionado del grupo que consiste de retardo mental suave (317), retardo mental moderado (318.0), retardo mental severo (318.1), retardo mental profundo (318.2), retardo mental de gravedad no especificada (319),
- 10 trastornos autistas (299.00), trastorno de Rett (299.80), trastornos desintegradores de la niñez (299.10), trastorno de Asperger (299.80), trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otra manera (299.80), trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo combinado (314.01), trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo con predominio del
- 15 déficit de atención (314.00), trastorno por déficit de atención con hiperactividad con predominio de conducta impulsiva e hiperactividad (314.01), trastorno por déficit de atención con hiperactividad NOS (314.9), trastorno de conducta (en la infancia y adolescencia 312.8), trastorno de oposición desafiante (313.81), trastorno de comportamiento perturbador no
- 20 especificado de otra manera (312.9), del tipo solitario agresivo (312.00), trastorno de conducta, del tipo indiferenciado (312.90), trastorno de Tourette (307.23), trastorno por tic motor o vocal crónico (307.22), trastorno de tic transitorio (307.21), trastorno de tic NOS (307.20), delirio por intoxicación

alcohólica (291.0), delirio por abstinencia de alcohol (291.0), demencia
 persistente inducida por el alcohol (291.2), trastorno psicótico con delirios
 inducido por el alcohol (291.5), trastorno psicótico con alucinaciones inducido
 por el alcohol (291.3), intoxicación con anfetaminas o simpatomiméticos que
 5 actúan de forma similar (292.89), delirio con anfetaminas o simpatomiméticos
 que actúan de forma similar (292.81), trastorno psicótico con delirios inducido
 por anfetaminas o simpatomiméticos que actúan de forma similar (292.11),
 trastorno psicótico con alucinaciones inducido por anfetaminas o
 simpatomiméticos que actúan de forma similar (292.12), trastorno psicótico
 10 con delirios inducido por cannabis (292.11), trastorno psicótico con
 alucinaciones inducido por cannabis (292.12), intoxicación con cocaína
 (292.89), Delirio por intoxicación con cocaína (292.81), trastorno psicótico con
 delirios inducido por cocaína (292.11), trastorno psicótico con alucinaciones
 inducido por cocaína (292.12), intoxicación con alucinógenos (292.89), delirio
 15 por intoxicación con alucinógenos (292.81), trastorno psicótico con delirios
 inducido por alucinógenos (292.11), trastorno psicótico con delirios inducido
 por alucinógenos (292.12), trastorno del estado de ánimo inducido por
 alucinógenos (292.84), trastorno de la ansiedad inducido por alucinógenos
 (292.89), trastorno relacionado con alucinógenos no especificado de otra
 20 manera (292.9), intoxicación por inhalantes (292.89), delirio de intoxicación
 por inhalantes (292.81), demencia persistente inducida por inhalantes
 (292.82), trastorno psicótico con delirios inducido por inhalantes (292.11),
 trastorno psicótico con alucinaciones inducido por inhalantes (292.12),

trastorno del estado de ánimo inducido por inhalantes (292.89), trastorno de la
 ansiedad inducido por inhalantes (292.89), trastorno relacionado con
 inhalantes no especificado de otra manera (292.9), delirio de intoxicación por
 opioides (292.81), trastorno psicótico con delirios inducido por opioides
 5 (292.11), delirio de intoxicación por opioides (292.81), trastorno psicótico con
 alucinaciones inducido por opioides (292.12), trastorno del estado de ánimo
 inducido por opioides (292.84), intoxicación por fencilidina (PCP) o
 arilciclohexilamina que actúa de forma similar (292.89), delirio por intoxicación
 con fencilidina (PCP) o arilciclohexilamina que actúa de forma similar (292.81),
 10 trastornos psicóticos con delirios inducidos por fencilidina (PCP) o
 arilciclohexilamina que actúa de forma similar (292.11), trastornos psicóticos
 con alucinaciones inducidos por fencilidina (PCP) o arilciclohexilamina que
 actúa de forma similar (292.12), trastorno del estado de ánimo inducido por
 fencilidina (PCP) o arilciclohexilamina que actúa de forma similar (292.84),
 15 trastorno de ansiedad inducido por fencilidina (PCP) o arilciclohexilamina que
 actúa de forma similar (292.89), trastorno relacionado con fencilidina (PCP) o
 arilciclohexilamina no especificado de otra manera que actúa de forma similar
 (292.9), intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), delirio
 por intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.81), delirio por
 20 abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.81), demencia
 persistente inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.82), trastorno
 psicótico con delirios inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.11),
 trastorno psicótico con alucinaciones inducido por sedantes, hipnóticos o

ansiolíticos (292.12), trastorno del estado de ánimo inducido por sedantes,
 hipnóticos o ansiolíticos (292.84), trastorno de la ansiedad inducido por
 sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), intoxicación inducida por otras
 sustancias (o desconocidas) (292.89), delirio inducido por otras sustancias (o
 5 desconocidas) (292.81), demencia inducida por otras sustancias (o
 desconocidas) (292.82), trastorno psicótico con delirios inducido por otras
 sustancias (o desconocidas) (292.11), trastorno psicótico con alucinaciones
 inducido por otras sustancias (o desconocidas) (292.12), trastorno del estado
 de ánimo inducido por otras sustancias (o desconocidas) (292.84), trastorno
 10 de ansiedad inducido por otras sustancias (o desconocidas) (292.89),
 trastorno no especificado de otra manera inducido por otras sustancias (o
 desconocidas) (292.9), trastorno obsesivo-compulsivo (300.3), trastorno de
 estrés postraumático (309.81), trastorno de ansiedad generalizada (300.02),
 trastorno de ansiedad no especificado de otra manera (300.00), trastorno
 15 dismórfico corporal (300.7), hipocondriasis (o neurosis hipocondríaca) (300.7),
 trastorno de somatización (300.81), trastorno somatomorfo indiferenciado
 (300.81), trastorno somatomorfo no especificado de otra manera (300.81),
 trastorno explosivo intermitente (312.34), cleptomanía (312.32), juego
 patológico (312.31), piromanía (312.33), tricotilomanía (312.39), y trastorno del
 20 control de impulsos NOS (312.30), esquizofrenia de tipo paranoide (295.30),
 esquizofrenia tipo desorganizado (295.10), esquizofrenia tipo catatónico,
 (295.20), esquizofrenia indiferenciada (295.90), esquizofrenia residual
 (295.60), trastorno esquizofreniforme (295.40), trastorno esquizoafectivo

(295.70), trastorno ilusorio (297.1), trastorno psicótico breve (298.8), trastorno psicótico compartido (297.3), trastorno psicótico con delirios debido a una condición médica general (293.81), trastorno psicótico con alucinaciones debido a una condición médica general (293.82), trastornos psicóticos no
5 especificado de otra manera (298.9), depresión grave, de episodio simple, severa, sin características psicóticas (296.23), depresión grave, recurrente, severa, sin características psicóticas (296.33), trastorno bipolar, mixto, severo, sin características psicóticas (296.63), trastorno bipolar, mixto, severo, con características psicóticas (296.64), trastorno bipolar, maníaco, severo, sin
10 características psicóticas (296.43), trastorno bipolar, maníaco, severo, con características psicóticas (296.44), trastorno bipolar, depresivo, severo, sin características psicóticas (296.53), trastorno bipolar, depresivo, severo, con características psicóticas (296.54), trastorno bipolar II (296.89), trastorno bipolar no especificado de otra manera (296.80), trastorno de personalidad
15 paranoica (301.0), trastornos de personalidad esquizoide (301.20), trastornos de personalidad esquizotípica (301.22), trastornos de personalidad antisocial (301.7) y trastornos de personalidad fronteriza (301.83).

Figura 1

Concentración de plasma

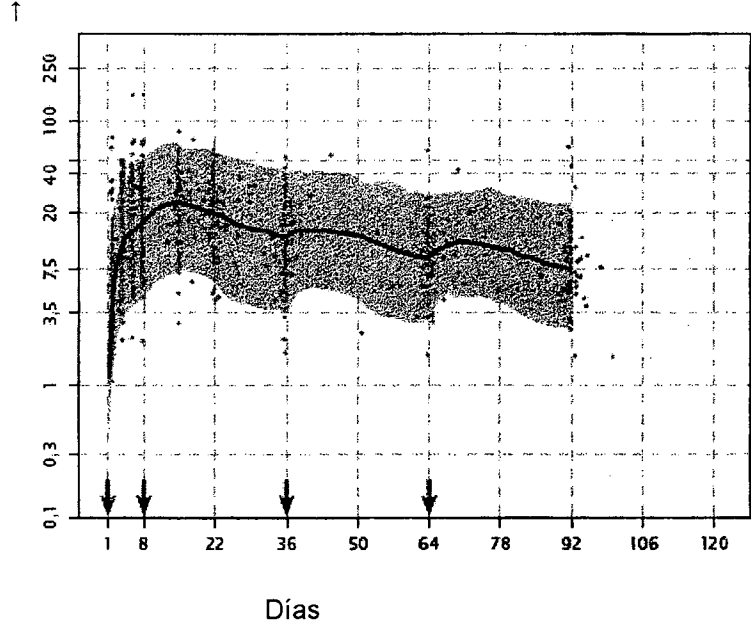
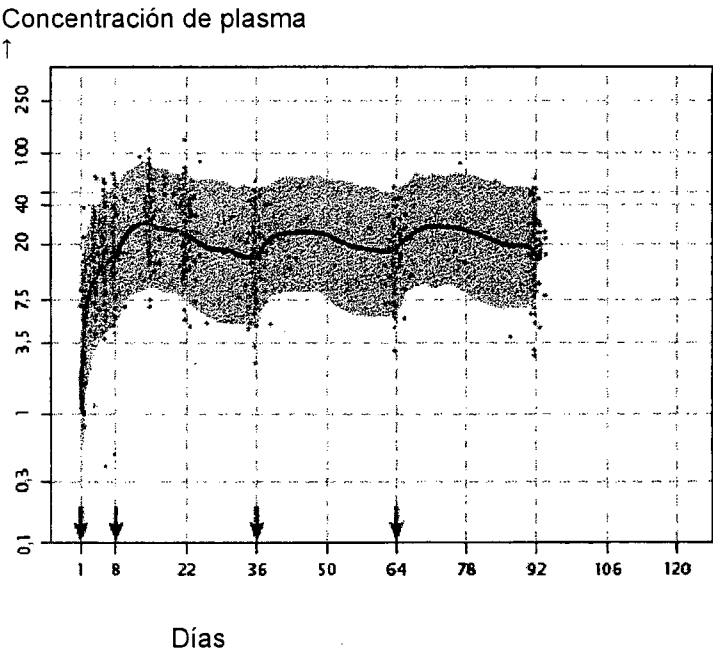


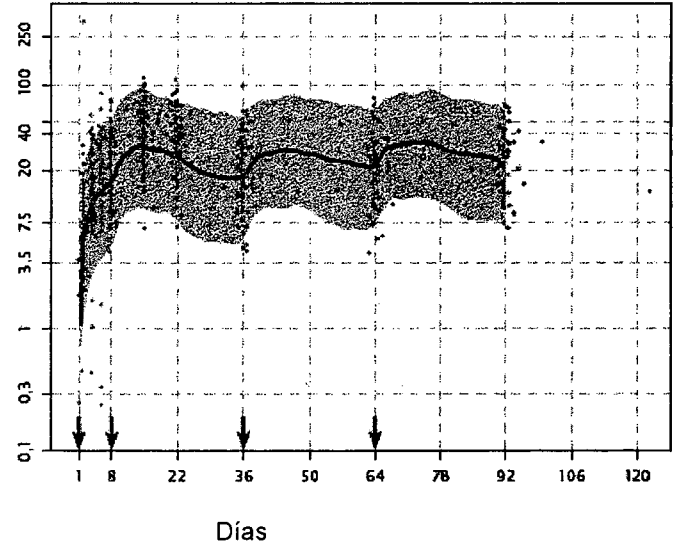
Figura 2



///

Figura 3

Concentración de plasma
↑



PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	PCT/EP2008/067738
0-2	International Filing Date	17 DEC 2008 (17.12.2008)
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	RO/EP
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT Online Filing Version 3.5.000.203 MT/FOP 20020701/0.20.5.9
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD2901-PCT
I	Title of Invention	DOSING REGIMEN ASSOCIATED WITH LONG ACTING INJECTABLE PALIPERIDONE ESTERS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA NV
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	+32 14 60 35 47
II-9	Facsimile No.	+32 14 60 54 91
II-10	e-mail	patents@its.jnj.com
II-11	Applicant's registration No. with the Office	221722.2

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	VERMEULEN, An, Margriet, Cornelia
III-1-5	Address	c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
III-1-6	State of nationality	BE
III-1-7	State of residence	BE
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	WOUTERS, Alfons, Jeanne
III-2-5	Address	c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
III-2-6	State of nationality	BE
III-2-7	State of residence	BE
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	common representative
IV-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA NV
IV-1-2	Address	Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
IV-1-3	Telephone No.	+32 14 60 35 47
IV-1-4	Facsimile No.	+32 14 60 54 91
IV-1-5	e-mail	patents@its.jnj.com
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	19 December 2007 (19.12.2007)	
VI-1-2	Number	61/014,918	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	05 December 2008 (05.12.2008)	
VI-2-2	Number	61/120,276	
VI-2-3	Country	US	
VI-3	Incorporation by reference : where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.		
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	—	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	—	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	—	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	—	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	—	

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	47	✓
IX-3	Claims	15	✓
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	3	✓
IX-7	TOTAL	71	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	-	✓
IX-18	PCT-SAFE physical media	-	-
IX-19	other	Pre-conversion archive	✓
IX-20	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-21	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	(PKCS7 Digital Signature)	
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA NV	
X-1-2	Name of signatory	BE, Janssen Pharmaceutica N.V., L. Quaghebeur 1814	
X-1-3	Capacity	(Applicant)	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	17 DEC 2008 (17.12.2008)
10-2	Drawings:	✓
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 July 2009 (02.07.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/080651 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/519 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2008/067738
- (22) International Filing Date:
17 December 2008 (17.12.2008)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/014,918 19 December 2007 (19.12.2007) US
61/120,276 5 December 2008 (05.12.2008) US
- (71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): VERMEULEN, An, Margriet, Cornelia [BE/BE]; c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). WOUTERS, Alfons, Jeanne [BE/BE]; c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).
- (74) Common Representative: JANSSEN PHARMACEUTICA NV; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

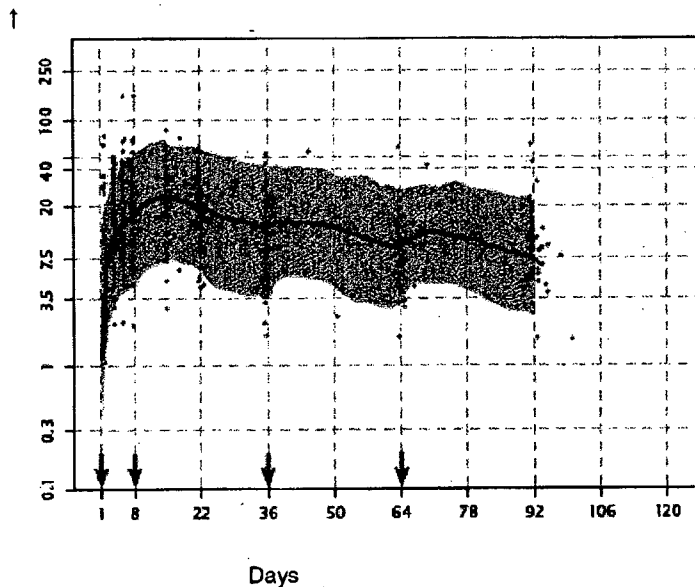
Published:

- with international search report

(54) Title: DOSING REGIMEN ASSOCIATED WITH LONG ACTING INJECTABLE PALIPERIDONE ESTERS

FIGURE 1

Plasma Concentration



(57) Abstract: The present invention provides a method of treating patients in need of treatment with long acting injectable paliperidone palmitate formulations.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/067738

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/519 A61P25/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2007/197591 A1 (BOOM SANDRA [NL] ET AL) 23 August 2007 (2007-08-23) paragraphs [0016] - [0018], [0020]	1-34
Y	REVILL P ET AL: "Paliperidone - Antipsychotic agent, treatment of bipolar disorder, dual dopamine D2/5-HT2A receptor antagonist" DRUGS OF THE FUTURE, PROUS SCIENCE, ES, vol. 31, no. 7, 1 July 2006 (2006-07-01), pages 579-584, XP008096915 ISSN: 0377-8282 page 580, left-hand column, last paragraph ----- -/--	1-34



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 March 2009

Date of mailing of the international search report

27/03/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Loher, Florian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/067738

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CLETON A ET AL: "Effects of renal impairment on the pharmacokinetic profile of paliperidone extended-release tablets" CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, MOSBY-YEAR BOOK, ST LOUIS, MO, US, vol. 81, no. Suppl. 1, 1 March 2007 (2007-03-01), page S63, XP009114090 ISSN: 0009-9236 the whole document -----	17-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/067738

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007197591 A1	23-08-2007	AR UY	058328 A1 30007 A1
			30-01-2008 30-03-2007

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2008/067738

International filing date (day/month/year)
17.12.2008

Priority date (day/month/year)
19.12.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/519 A61P25/18

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA NV

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Loher, Florian

Telephone No. +49 89 2399-7839



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2008/067738

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2008/067738

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-34</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-34</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-34</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2008/067738

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1: US 2007/197591 A1 (BOOM SANDRA [NL] ET AL) 23 August 2007 (2007-08-23)
D2: REVILL P ET AL: "Paliperidone - Antipsychotic agent, treatment of bipolar disorder, dual dopamine D2/5-HT2A receptor antagonist" DRUGS OF THE FUTURE, PROUS SCIENCE, ES, vol. 31, no. 7, 1 July 2006 (2006-07-01), pages 579-584, XP008096915 ISSN: 0377-8282
D3: CLETON A ET AL: "Effects of renal impairment on the pharmacokinetic profile of paliperidone extended-release tablets" CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, MOSBY-YEAR BOOK, ST LOUIS, MO, US, vol. 81, no. Suppl. 1, 1 March 2007 (2007-03-01), page S63, XP009114090 ISSN: 0009-9236

If not mentioned otherwise, the relevant passages are those mentioned in the International Search Report.

Claims 1-34 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for in a first or further medical treatment.

Art 33(2) The subject-matter of claims 1-34 is new in the sense of Article 33(2) PCT. Prior art does not disclose a dosage regimen for the treatment of psychiatric diseases (such as schizophrenia) comprising the intramuscular administration of a first loading dose of paliperidone palmitate, a second loading dose of paliperidone palmitate nanoparticles (100-150 mg) on the 6th to the 10th day and maintenance doses of paliperidone palmitate on the 34th to the 38th day.

Art 33(3) The present application does not meet the requirements of Article 33(3) PCT, since the subject-matter of claims 1-34 does not seem to involve an inventive step.

D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses the intramuscular administration of an aqueous suspension containing nanoparticles of paliperidone palmitate for the treatment of psychiatric diseases also claimed by the present application. It is disclosed in D1 that the composition should be administered every three weeks or at longer intervals in a dosage of 2-4 mg/kg body weight.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as how to provide an improved treatment for psychiatric diseases. The present application suggests to solve the problem posed by providing a dosage regimen as disclosed in present claims 1, 4, 17, 20, 26 and 29. D2 discloses the use of paliperidone palmitate as long acting injectable formulation in the treatment of schizophrenia. D3 discloses that renal impairment results in higher plasma levels of paliperidone after administration of an paliperidone extended release formulation.

Taking into account the teaching of the cited prior art the following reasoning applies:

With respect to the subject-matter of claims the applicant's attention is drawn to the fact that even if novelty could be established over the above-cited prior art it is at present not clear wherein an inventive step may reside. D1 teaches that paliperidone palmitate nanoparticle suspensions are to be administered every three weeks or at even longer intervals. D2 discloses a paliperidone palmitate preparation fulfilling the criteria defined in the present application. It is well within the level of the skilled artisan to modify existing dosage regimen. There is nothing which could not have been foreseen by the skilled person. Therefore the solution suggested by the present application is considered obvious. It is therefore noted, that the solution proposed in claims 1-34 of the present application is not considered to be inventive in the sense of Article 33(3) PCT.

Art 33(4) The subject-matter of claims 1-34 is considered industrially applicable in the sense of Art 33(4) PCT.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPEA (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

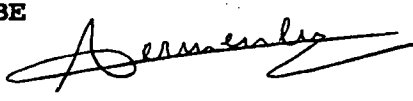
Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to the international application No. PCT/EP2008/067738 JANSSEN PHARMACEUTICA NV is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA NV is entitled as employer of the inventor, VERMEULEN, An, Margriet, Cornelia
VIII-2-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA NV is entitled as employer of the inventor, WOUTERS, Alfons, Jeanne

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to the international application No. PCT/EP2008/067738 JANSSEN PHARMACEUTICA NV is entitled to claim priority of earlier application No. 61/014,918 by virtue of the following:
VIII-3-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA NV is entitled as employer of the inventor, VERMEULEN, An, Margriet, Cornelia
VIII-3-1(i)		JANSSEN PHARMACEUTICA NV is entitled as employer of the inventor, WOUTERS, Alfons, Jeanne

VIII-3-2	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to the international application No. PCT/EP2008/067738 JANSSEN PHARMACEUTICA NV is entitled to claim priority of earlier application No. 61/120,276 by virtue of the following:
VIII-3-2(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA NV is entitled as employer of the inventor, VERMEULEN, An, Margriet, Cornelia
VIII-3-2(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA NV is entitled as employer of the inventor, WOUTERS, Alfons, Jeanne

VIII-4-1 1	Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to international application PCT/EP2008/067738 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter). I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications", by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month, and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
	Prior applications:	

		I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.
VIII-4-1-1-1	Name (LAST, First)	VERMEULEN, An, Margriet, Cornelia
VIII-4-1-1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Beerse, Belgium
VIII-4-1-1-3	Mailing address:	c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1-1-4	Citizenship:	BE
VIII-4-1-1-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-1-6	Date:	02 Mar 2009
VIII-4-1-2-1	Name (LAST, First)	WOUTERS, Alfons, Jeanne
VIII-4-1-2-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Beerse, Belgium
VIII-4-1-2-3	Mailing address:	c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1-2-4	Citizenship:	BE
VIII-4-1-2-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-2-6	Date	10 Mar 2009

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
BELGIQUE

RECEIVED

12 -06- 2009

Patent department

NOTIFICATION OF DECISION CONCERNING REQUEST FOR RECTIFICATION

(PCT Rule 91.3(a) and (d))

Date of mailing (day/month/year) 10/06/2009	REPLY DUE NONE However, see last paragraph below
Applicant's or agent's file reference PRD2901 - PCT	International filing date (day/month/year) 17/12/2008
International application N°. PCT/EP2008/067738	
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA NV	

The applicant is hereby notified that this International Searching Authority has considered the request for rectification of obvious errors in the international application/in other papers submitted by the applicant to this Authority, and that it has decided:

1. a. ☒ to authorize the rectification:

☒ as requested by the applicant.

☐ to the extent set forth below*:

b. ☐ The rectification **will be or has been taken into account** for the purposes of the international search (Rule 43.6bis (a)).

☒ The rectification **has not been taken into account** because it was authorized by this Authority after this Authority has begun to draw up the international search report (Rule 43.6bis (b)).

2. ☐ to refuse to authorize the rectification or part of it for the following reasons*:

A copy of this notification, together with a copy of the applicant's request for rectification, has been sent to the receiving Office and to the International Bureau.

* **If the authorization of the rectification has been refused in whole or in part**, the applicant may request the International Bureau, within two months from the date of the refusal and subject to the payment of a special fee, to publish the request for rectification and the reasons for refusal by this Authority and any further brief comments that may be submitted by the applicant together with the international application. See rule 91.3(d) and, for the amount of the fee, see the **PCT Applicant's Guide**, Volume I, Annex B2(IB).

Name and mailing address of the International Searching Authority European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Angela López Navarro
--	--

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
BELGIQUE

Date of mailing (day/month/year) 30 January 2009 (30.01.2009)	
Applicant's or agent's file reference PRD2901-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2008/067738	International filing date (day/month/year) 17 December 2008 (17.12.2008)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 19 December 2007 (19.12.2007)
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA NV et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
19 December 2007 (19.12.2007)	61/014,918	US	27 January 2009 (27.01.2009)
05 December 2008 (05.12.2008)	61/120,276	US	27 January 2009 (27.01.2009)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Yolaine Cussac

e-mail PT05.PCT@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 74 05

Facsimile No. +41 22 338 82 70

PATENT COOPERATION TREATY

From the RECEIVING OFFICE

PCT

To:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
BELGIQUE

RECEIVED

23 -01- 2009

Patent department

INVITATION TO REQUEST
RECTIFICATION

(PCT Rules 91.1(h) and 91.2)

Date of mailing
(day/month/year)

20-01-2009

Applicant's or agent's file reference
PRD2901-PCT

REPLY DUE

see item 2 and the last paragraph below

International application No.
PCT/EP2008/067738

International filing date
(day/month/year)

17 December 2008 (17-12-2008)

Applicant

JANSSEN PHARMACEUTICA NV

1. This receiving Office has discovered in the international application/in other documents submitted by the applicant to this Authority what appears to be an obvious mistake:

☐

as shown on the attached copy

☒

as specified hereafter:

The claim number 16 is missing.

2. The applicant is hereby invited to submit a request for rectification to the following authority:

☐

this receiving Office

☒

the International Searching Authority

HOW TO CORRECT A MISTAKE ?

Except where the mistake is in the request, any rectification must be submitted in the form of a replacement sheet or sheets, accompanied by a letter drawing attention to the differences between the replaced sheet and the replacement sheet. For a mistake in the request, the desired rectification may simply be stated in a letter if it is of a nature where the change can be transferred clearly onto the request record copy (Rule 26.4).

ATTENTION

No rectification will be made without the express authorization of the competent authority indicated above and the request for rectification must be submitted to that authority within 26 months from the priority date (Rule 91.2).

Name and mailing address of the Receiving Office



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Aoustin, Isabelle
Tel: (+31-70)340-9458

- (296.63), Bipolar Disorder, Mixed, Severe, with Psychotic Features (296.64), Bipolar Disorder, Manic, Severe, without Psychotic Features (296.43), Bipolar Disorder, Manic, Severe, with Psychotic Features (296.44), Bipolar Disorder, Depressed, Severe, without Psychotic Features (296.53), Bipolar Disorder, Depressed, Severe, with Psychotic Features (296.54), Bipolar II Disorder (296.89), Bipolar Disorder Not Otherwise Specified (296.80), Personality Disorders, Paranoid (301.0), Personality Disorders, Schizoid (301.20), Personality Disorders, Schizotypal (301.22), Personality Disorders, Antisocial (301.7), and Personality Disorders, Borderline (301.83).
- 10 16. A dosing regimen for administering paliperidone palmitate to a renally impaired psychiatric patient in need of treatment comprising
- 15 (a) administering intramuscularly in the deltoid of a renally impaired psychiatric patient in need of treatment a first loading dose of from about 75 mg-eq. of paliperidone as paliperidone palmitate formulated in a sustained release formulation on the first day of treatment;
- 20 (b) administering intramuscularly in the deltoid muscle of the patient in need of treatment a second loading dose of from about 75 mg-eq. of paliperidone as paliperidone palmitate formulated in a sustained release formulation on the 6th to about 10th day of treatment; and
- 25 (c) administering intramuscularly in the deltoid or gluteal muscle of the patient in need of treatment a maintenance dose of about 25 mg-eq. to about 75 mg-eq. of paliperidone as paliperidone palmitate in a sustained release formulation on about the 34th to about the 38th day of treatment.
- 30 17. The method of claim 16 wherein the maintenance dose of a sustained release formulation of paliperidone palmitate is administered monthly in the deltoid or gluteal muscle of the psychiatric patient in need after the 30th day of treatment.

18. The method of claim 16 wherein the sustained release formulation is an aqueous nanoparticle suspension.

19. A dosing regimen for administering paliperidone palmitate to a renally impaired
5 psychiatric patient in need of treatment comprising

(a) administering intramuscularly in the deltoid of a renally impaired psychiatric patient in need of treatment a first loading dose of from about 75 mg-eq. of paliperidone as paliperidone palmitate formulated in a sustained release formulation
10 on the first day of treatment;

(b) administering intramuscularly in the deltoid muscle of the patient in need of treatment a second loading dose of from about 75 mg-eq. of paliperidone as paliperidone palmitate formulated in a sustained release formulation on the eighth
15 day of treatment; and

(c) administering intramuscularly in the deltoid or gluteal muscle of the patient in need of treatment a maintenance dose of about 25 mg-eq. to about 50 mg-eq. of paliperidone as paliperidone palmitate in a sustained release formulation on about
20 the 36th day of treatment.

20. The method of claim 19 wherein the sustained release formulation is an aqueous nanoparticle suspension.

25 21. The method of claim 19 wherein the psychiatric patient is in need of treatment for psychosis.

22. The method of claim 4 wherein the psychiatric patient is in need of treatment for schizophrenia.
30

23. The method of claim 4 wherein the psychiatric patient is in need of treatment for

bipolar disorder.

24. The method of claim 4 wherein the psychiatric patient is in need of treatment for a mental disorder selected from the group consisting of Mild Mental Retardation (317),
5 Moderate Mental Retardation (318.0), Severe Mental Retardation (318.1), Profound Mental Retardation (318.2), Mental Retardation Severity Unspecified (319), Autistic Disorders (299.00), Rett's Disorder (299.80), Childhood Disintegrative Disorders (299.10), Asperger's Disorder (299.80), Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified (299.80), Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Combined
10 Type (314.01), Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Predominately Inattentive Type (314.00), Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Predominately Hyperactive-Impulsive Type (314.01), Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder NOS (314.9), Conduct Disorder (Childhood-Onset and Adolescent Type 312.8), Oppositional Defiant Disorder (313.81), Disruptive Behavior Disorder Not Otherwise Specified
15 (312.9), Solitary Aggressive Type (312.00), Conduct Disorder, Undifferentiated Type (312.90), Tourette's Disorder (307.23), Chronic Motor Or Vocal Tic Disorder (307.22), Transient Tic Disorder (307.21), Tic Disorder NOS (307.20), Alcohol Intoxication Delirium (291.0), Alcohol Withdrawal Delirium (291.0), Alcohol-Induced Persisting Dementia (291.2), Alcohol-Induced Psychotic Disorder with Delusions (291.5),
20 Alcohol-Induced Psychotic Disorder with Hallucinations (291.3), Amphetamine or Similarly Acting Sympathomimetic Intoxication (292.89), Amphetamine or Similarly Acting Sympathomimetic Delirium (292.81), Amphetamine or Similarly Acting Sympathomimetic Induced Psychotic with Delusional (292.11), Amphetamine or Similarly Acting Sympathomimetic Induced Psychotic with Hallucinations (292.12),
25 Cannabis-Induced Psychotic Disorder with Delusions (292.11), Cannabis-Induced Psychotic Disorder with Hallucinations (292.12), Cocaine Intoxication (292.89), Cocaine Intoxication Delirium (292.81), Cocaine-Induced Psychotic Disorder with Delusions (292.11), Cocaine-Induced Psychotic Disorder with Hallucinations (292.12), Hallucinogen Intoxication (292.89), Hallucinogen Intoxication Delirium (292.81),
30 Hallucinogen-Induced Psychotic disorder with Delusions (292.11), Hallucinogen-Induced Psychotic disorder with Delusions (292.12), Hallucinogen-Induced Mood

Disorder (292.84), Hallucinogen-Induced Anxiety Disorder (292.89), Hallucinogen-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9), Inhalant Intoxication (292.89), Inhalant Intoxication Delirium (292.81), Inhalant-Induced Persisting Dementia (292.82), Inhalant-Induced Psychotic Disorder with Delusions (292.11), Inhalant-Induced Psychotic with Hallucinations (292.12), Inhalant-Induced Mood Disorder (292.89), Inhalant-Induced Anxiety Disorder (292.89), Inhalant-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9), Opioid Intoxication Delirium (292.81), Opioid-Induced Psychotic Disorder with Delusions (292.11), Opioid Intoxication Delirium (292.81), Opioid-Induced Psychotic Disorder with Hallucinations (292.12), Opioid-Induced Mood Disorder (292.84), Phencyclidine (PCP) or Similarly Acting Arylcyclohexylamine Intoxication (292.89), Phencyclidine (PCP) or Similarly Acting Arylcyclohexylamine Intoxication Delirium (292.81), Phencyclidine (PCP) or Similarly Acting Arylcyclohexylamine Induced Psychotic Disorder with Delusions (292.11), Phencyclidine (PCP) or Similarly Acting Arylcyclohexylamine Induced Psychotic Disorder with Hallucinations (292.12), Phencyclidine (PCP) or Similarly Acting Arylcyclohexylamine Mood Disorder (292.84), Phencyclidine (PCP) or Similarly Acting Arylcyclohexylamine Induced Anxiety Disorder (292.89), Phencyclidine (PCP) or Similarly Acting Arylcyclohexylamine Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9), Sedative, Hypnotic or Anxiolytic Intoxication (292.89), Sedation, Hypnotic or Anxiolytic Intoxication Delirium (292.81), Sedation, Hypnotic or Anxiolytic Withdrawal Delirium (292.81), Sedation, Hypnotic or Anxiolytic Induced Persisting Dementia (292.82), Sedation, Hypnotic or Anxiolytic-Induced Psychotic Disorder with Delusions (292.11), Sedation, Hypnotic or Anxiolytic-Induced Psychotic Disorder with Hallucinations (292.12), Sedation, Hypnotic or Anxiolytic-Induced Mood Disorder (292.84), Sedation, Hypnotic or Anxiolytic-Induced Anxiety Disorder (292.89), Other (or Unknown) Substance Intoxication (292.89), Other (or Unknown) Substance-Induced Delirium (292.81), Other (or Unknown) Substance-Induced Persisting Dementia (292.82), Other (or Unknown) Substance-Induced Psychotic Disorder with Delusions (292.11), Other (or Unknown) Substance-Induced Psychotic Disorder with Hallucinations (292.12), Other (or Unknown) Substance-Induced Mood Disorder (292.84), Other (or Unknown) Substance-Induced Anxiety Disorder (292.89), Other (or

- Unknown) Substance Disorder Not Otherwise Specified (292.9), Obsessive Compulsive Disorder (300.3), Post-traumatic Stress Disorder (309.81), Generalized Anxiety Disorder (300.02), Anxiety Disorder Not Otherwise Specified (300.00), Body Dysmorphic Disorder (300.7), Hypochondriasis (or Hypochondriacal Neurosis) (300.7),
- 5 Somatization Disorder (300.81), Undifferentiated Somatoform Disorder (300.81), Somatoform Disorder Not Otherwise Specified (300.81), Intermittent Explosive Disorder (312.34), Kleptomania (312.32), Pathological Gambling (312.31), Pyromania (312.33), Trichotillomania (312.39), and Impulse Control Disorder NOS (312.30),
- 10 Schizophrenia, Paranoid Type, (295.30), Schizophrenia, Disorganized (295.10), Schizophrenia, Catatonic Type, (295.20), Schizophrenia, Undifferentiated Type (295.90), Schizophrenia, Residual Type (295.60), Schizophreniform Disorder (295.40), Schizoaffective Disorder (295.70), Delusional Disorder (297.1), Brief Psychotic Disorder (298.8), Shared Psychotic Disorder (297.3), Psychotic Disorder Due to a General Medical Condition with Delusions (293.81), Psychotic Disorder Due to a
- 15 General Medical Condition with Hallucinations (293.82), Psychotic Disorders Not Otherwise Specified (298.9), Major Depression, Single Episode, Severe, without Psychotic Features (296.23), Major Depression, Recurrent, Severe, without Psychotic Features (296.33), Bipolar Disorder, Mixed, Severe, without Psychotic Features (296.63), Bipolar Disorder, Mixed, Severe, with Psychotic Features (296.64), Bipolar
- 20 Disorder, Manic, Severe, without Psychotic Features (296.43), Bipolar Disorder, Manic, Severe, with Psychotic Features (296.44), Bipolar Disorder, Depressed, Severe, without Psychotic Features (296.53), Bipolar Disorder, Depressed, Severe, with Psychotic Features (296.54), Bipolar II Disorder (296.89), Bipolar Disorder Not Otherwise Specified (296.80), Personality Disorders, Paranoid (301.0), Personality
- 25 Disorders, Schizoid (301.20), Personality Disorders, Schizotypal (301.22), Personality Disorders, Antisocial (301.7), and Personality Disorders, Borderline (301.83).

25. A dosing regimen for administering paliperidone palmitate to a psychiatric patient in need of treatment comprising

- (a) administering intramuscularly in the deltoid of a patient in need of treatment a first loading dose of about 150 mg-eq. of paliperidone as paliperidone palmitate formulated in a sustained release formulation on the first day of treatment;
- 5 (b) administering intramuscularly in the deltoid muscle of the patient in need of treatment a maintenance dose of from about 25 mg-eq. to about 100 mg-eq. of paliperidone as paliperidone palmitate formulated in a sustained release formulation on the 6th to about 10th day of treatment; and
- 10 (c) administering intramuscularly in the deltoid or gluteal muscle of the patient in need of treatment a maintenance dose of about 25 mg-eq. to about 100 mg-eq. of paliperidone as paliperidone palmitate in a sustained release formulation on about the 34th to about the 38th day of treatment.
- 15 26. The method of claim 25 wherein the maintenance dose of a sustained release formulation of paliperidone palmitate is administered monthly in the deltoid or gluteal muscle of the psychiatric patient in need after the 30th day of treatment.
- 20 27. The method of claim 25 wherein the sustained release formulation is an aqueous nanoparticle suspension.
28. A dosing regimen for administering paliperidone palmitate to a psychiatric patient in need of treatment comprising
- 25 (a) administering intramuscularly in the deltoid of a patient in need of treatment a first loading dose of about 150 mg-eq. of paliperidone as paliperidone palmitate formulated in a sustained release formulation on the first day of treatment;
- 30 (b) administering intramuscularly in the deltoid muscle of the patient in need of treatment a maintenance dose of from about 25 mg-eq. to about 100 mg-eq. of

paliperidone as paliperidone palmitate formulated in a sustained release formulation on the eighth day of treatment; and

5 (c) administering intramuscularly in the deltoid or gluteal muscle of the patient in need of treatment a maintenance dose of about 25 mg-eq. to about 100 mg-eq. of paliperidone as paliperidone palmitate in a sustained release formulation on about the 36th day of treatment.

10 29. The method of claim 28 wherein the sustained release formulation is an aqueous nanoparticle suspension.

30. The method of claim 28 wherein the psychiatric patient is in need of treatment for psychosis.

15 31. The method of claim 28 wherein the psychiatric patient is in need of treatment for schizophrenia.

32. The method of claim 28 wherein the psychiatric patient is in need of treatment for bipolar disorder.

20 33. The method of claim 28 wherein the psychiatric patient is in need of treatment for a mental disorder selected from the group consisting of Mild Mental Retardation (317), Moderate Mental Retardation (318.0), Severe Mental Retardation (318.1), Profound Mental Retardation (318.2), Mental Retardation Severity Unspecified (319), Autistic Disorders (299.00), Rett's Disorder (299.80), Childhood Disintegrative Disorders (299.10), Asperger's Disorder (299.80), Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified (299.80), Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Combined Type (314.01), Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Predominately Inattentive Type (314.00), Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Predominately Hyperactive-
25 Impulsive Type (314.01), Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder NOS (314.9), Conduct Disorder (Childhood-Onset and Adolescent Type 312.8), Oppositional Defiant Disorder (313.81), Disruptive Behavior Disorder Not Otherwise Specified
30

(312.9), Solitary Aggressive Type (312.00), Conduct Disorder, Undifferentiated Type (312.90), Tourette's Disorder (307.23), Chronic Motor Or Vocal Tic Disorder (307.22), Transient Tic Disorder (307.21), Tic Disorder NOS (307.20), Alcohol Intoxication Delirium (291.0), Alcohol Withdrawal Delirium (291.0), Alcohol-Induced Persisting
5 Dementia (291.2), Alcohol-Induced Psychotic Disorder with Delusions (291.5), Alcohol-Induced Psychotic Disorder with Hallucinations (291.3), Amphetamine or Similarly Acting Sympathomimetic Intoxication (292.89), Amphetamine or Similarly Acting Sympathomimetic Delirium (292.81), Amphetamine or Similarly Acting Sympathomimetic Induced Psychotic with Delusional (292.11), Amphetamine or
10 Similarly Acting Sympathomimetic Induced Psychotic with Hallucinations (292.12), Cannabis-Induced Psychotic Disorder with Delusions (292.11), Cannabis-Induced Psychotic Disorder with Hallucinations (292.12), Cocaine Intoxication (292.89), Cocaine Intoxication Delirium (292.81), Cocaine-Induced Psychotic Disorder with Delusions (292.11), Cocaine-Induced Psychotic Disorder with Hallucinations (292.12),
15 Hallucinogen Intoxication (292.89), Hallucinogen Intoxication Delirium (292.81), Hallucinogen-Induced Psychotic disorder with Delusions (292.11), Hallucinogen-Induced Psychotic disorder with Delusions (292.12), Hallucinogen-Induced Mood Disorder (292.84), Hallucinogen-Induced Anxiety Disorder (292.89), Hallucinogen-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9), Inhalant Intoxication (292.89),
20 Inhalant Intoxication Delirium (292.81), Inhalant-Induced Persisting Dementia (292.82), Inhalant-Induced Psychotic Disorder with Delusions (292.11), Inhalant-Induced Psychotic with Hallucinations (292.12), Inhalant-Induced Mood Disorder (292.89), Inhalant-Induced Anxiety Disorder (292.89), Inhalant-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9), Opioid Intoxication Delirium (292.81), Opioid-Induced
25 Psychotic Disorder with Delusions (292.11), Opioid Intoxication Delirium (292.81), Opioid-Induced Psychotic Disorder with Hallucinations (292.12), Opioid-Induced Mood Disorder (292.84), Phencyclidine (PCP) or Similarly Acting Arylcyclohexylamine Intoxication (292.89), Phencyclidine (PCP) or Similarly Acting Arylcyclohexylamine Intoxication Delirium (292.81), Phencyclidine (PCP) or Similarly
30 Acting Arylcyclohexylamine Induced Psychotic Disorder with Delusions (292.11), Phencyclidine (PCP) or Similarly Acting Arylcyclohexylamine Induced Psychotic

Disorder with Hallucinations (292.12), Phencyclidine (PCP) or Similarly Acting
Arylcyclohexylamine Mood Disorder (292.84), Phencyclidine (PCP) or Similarly
Acting Arylcyclohexylamine Induced Anxiety Disorder (292.89), Phencyclidine (PCP)
or Similarly Acting Arylcyclohexylamine Related Disorder Not Otherwise Specified
5 (292.9), Sedative, Hypnotic or Anxiolytic Intoxication (292.89), Sedation, Hypnotic or
Anxiolytic Intoxication Delirium (292.81), Sedation, Hypnotic or Anxiolytic
Withdrawal Delirium (292.81), Sedation, Hypnotic or Anxiolytic Induced Persisting
Dementia (292.82), Sedation, Hypnotic or Anxiolytic-Induced Psychotic Disorder with
Delusions (292.11), Sedation, Hypnotic or Anxiolytic-Induced Psychotic Disorder with
10 Hallucinations (292.12), Sedation, Hypnotic or Anxiolytic-Induced Mood Disorder
(292.84), Sedation, Hypnotic or Anxiolytic-Induced Anxiety Disorder (292.89), Other
(or Unknown) Substance Intoxication (292.89), Other (or Unknown) Substance-
Induced Delirium (292.81), Other (or Unknown) Substance-Induced Persisting
Dementia (292.82), Other (or Unknown) Substance-Induced Psychotic Disorder with
15 Delusions (292.11), Other (or Unknown) Substance-Induced Psychotic Disorder with
Hallucinations (292.12), Other (or Unknown) Substance-Induced Mood Disorder
(292.84), Other (or Unknown) Substance-Induced Anxiety Disorder (292.89), Other (or
Unknown) Substance Disorder Not Otherwise Specified (292.9), Obsessive
Compulsive Disorder (300.3), Post-traumatic Stress Disorder (309.81), Generalized
20 Anxiety Disorder (300.02), Anxiety Disorder Not Otherwise Specified (300.00), Body
Dysmorphic Disorder (300.7), Hypochondriasis (or Hypochondriacal Neurosis) (300.7),
Somatization Disorder (300.81), Undifferentiated Somatoform Disorder (300.81),
Somatoform Disorder Not Otherwise Specified (300.81), Intermittent Explosive
Disorder (312.34), Kleptomania (312.32), Pathological Gambling (312.31), Pyromania
25 (312.33), Trichotillomania (312.39), and Impulse Control Disorder NOS (312.30),
Schizophrenia, Paranoid Type, (295.30), Schizophrenia, Disorganized (295.10),
Schizophrenia, Catatonic Type, (295.20), Schizophrenia, Undifferentiated Type
(295.90), Schizophrenia, Residual Type (295.60), Schizophreniform Disorder (295.40),
Schizoaffective Disorder (295.70), Delusional Disorder (297.1), Brief Psychotic
30 Disorder (298.8), Shared Psychotic Disorder (297.3), Psychotic Disorder Due to a
General Medical Condition with Delusions (293.81), Psychotic Disorder Due to a

- General Medical Condition with Hallucinations (293.82), Psychotic Disorders Not Otherwise Specified (298.9), Major Depression, Single Episode, Severe, without Psychotic Features (296.23), Major Depression, Recurrent, Severe, without Psychotic Features (296.33), Bipolar Disorder, Mixed, Severe, without Psychotic Features (296.63), Bipolar Disorder, Mixed, Severe, with Psychotic Features (296.64), Bipolar Disorder, Manic, Severe, without Psychotic Features (296.43), Bipolar Disorder, Manic, Severe, with Psychotic Features (296.44), Bipolar Disorder, Depressed, Severe, without Psychotic Features (296.53), Bipolar Disorder, Depressed, Severe, with Psychotic Features (296.54), Bipolar II Disorder (296.89), Bipolar Disorder Not Otherwise Specified (296.80), Personality Disorders, Paranoid (301.0), Personality Disorders, Schizoid (301.20), Personality Disorders, Schizotypal (301.22), Personality Disorders, Antisocial (301.7), and Personality Disorders, Borderline (301.83).



No. 10-075713-00000-0000

Fecha: 2010-06-23 15:47:43
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios. 146

NES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT.

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D' ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

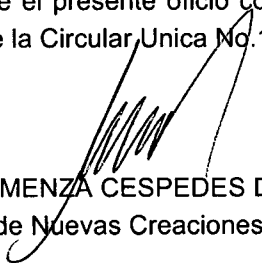
REFERENCIA	Radicación No.	10 075713
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/067738
	Fecha inicio fase nacional	19/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	109465

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

30 JUL 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11