

OP



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

DNN
NON

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

12. ASU

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

07-99050

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO TRATAMIENTO DE PACIENTES PSIQUIATRICOS CON MENOR FUNCION HEPATICA
CON PALIPERIDONA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AG1K 31/529, 31/423;
AG1P 25/18.

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO BEERSE, BELGICA

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C., _____

608

SS



No. 07-099050- -00000-0000

Fecha: 2007-09-24 16:26:24 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 50

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

1 SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

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 ☐

Cual _____

Número _____

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE
Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: Jiescobar@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.779.452 T.P. 68228

4
INVENTORES (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXO**
Dirección:
Nacionalidad o Domicilio:

5 Título (54) TRATAMIENTO DE PACIENTES PSIQUIATRICOS CON MENOR FUNCION HEPATICA CON PALIPERIDONA.

6 Clasificación Internacional (51) A61K 31/529, 31/423 ; A61P 25/18 .

7 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

(32) Fecha
22 de septiembre de 2006

(31) Número de Solicitud
11/534,623

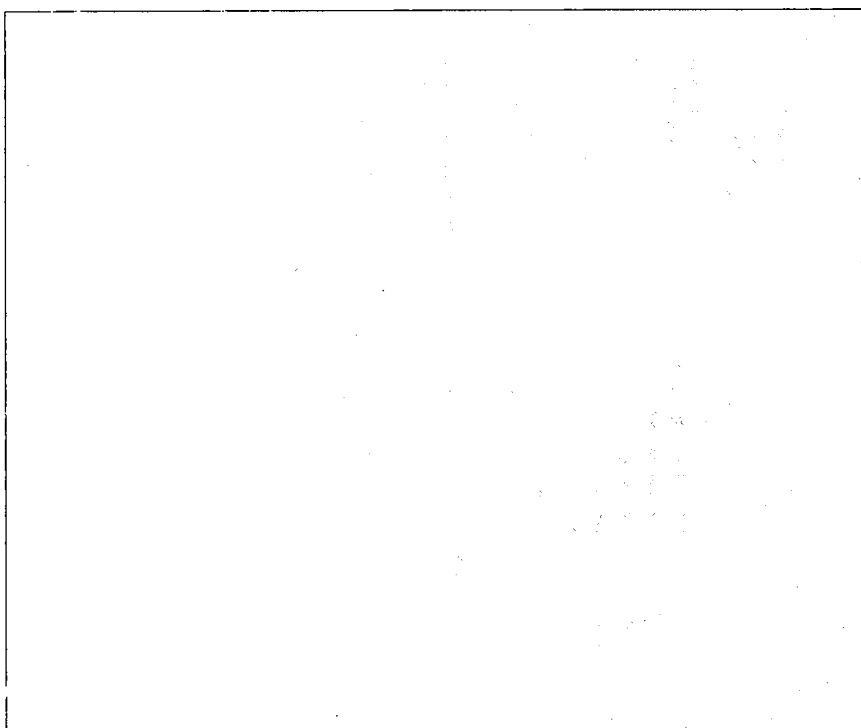
8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses ☐ otros ☐ Cual _____

9 Comprobante de pago No. 07 - 74.452 // 07 - 75.112 Fecha 13/09/07 // 17/09/07

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por la reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Resumen
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del 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.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-099050- -00000-0000

Fecha: 2007-09-24 16:26:24 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 50

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 74,452
FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE NODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67351718	13/09/2007	10,960,000.00

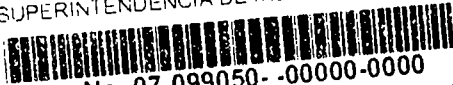
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

2
3089

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

 No. 07-099050- -00000-0000
 Fecha: 2007-09-24 16:26:24 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 2 PATENTES Eve. 1 REGDEPOSITO
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 50

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 75,112
 FECHA : SEPTIEMBRE 17 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67354914	17/09/2007	2,254,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		115 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	135,000.00
		TOTAL :	\$ 135,000.00

SON: CIENTO TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____


3
3081

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94 - 76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Santa Fe 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 Bogotá, 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, continuing, 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 por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Beerse, Bélgica.~

el 08.11.1996

FIRMA

NOTARIAL CERTIFICATE
(individual)



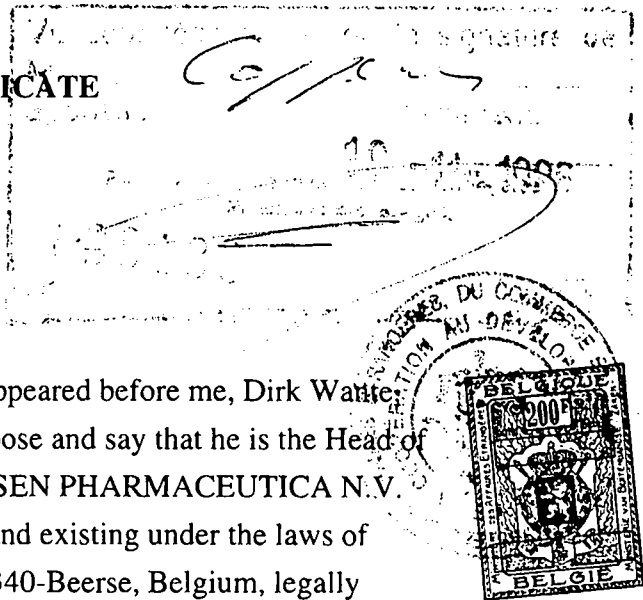
)
) S.S.
)

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

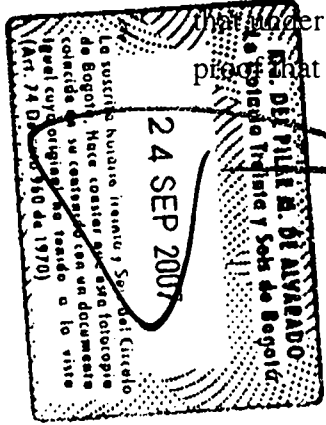
NOTARIAL CERTIFICATE
(corporation)

)
) 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



EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN AMBERES BELGICA

TABAKSVEST 9/2/2000 AMBERES - BELGICA - TELEFONO 32/3 232 29 21.- FAX 32/3 233 09 20

6

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Alejandro
321372
Cuya firma aparece en el
documento de entrega
las condiciones indicadas

Nº SE APOHE
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
96 DEC 26 AM 10:36
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

REPUBLICA DE COLOMBIA - SERVICIO
SEAL DEL PLAZA DE ALVARADO
La suscrita muestra (firma) y Sello del Circolo
de Bogotá. Hace constar que esta fotocopia
coincide en su contenido con un documento
cuyo original ha tenido a la vista
(Art. 74 Decreto 960 de 1970)
24 SEP 2007

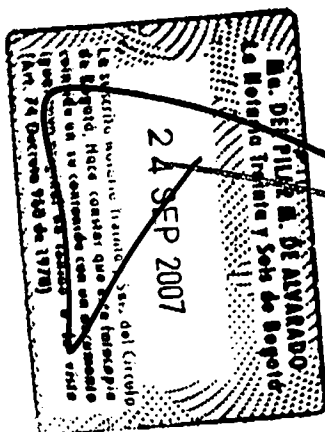
Boletín de
la Oficina de
la Presidencia
de la República

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



X

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)

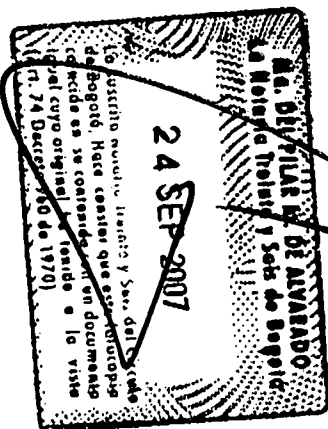
En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí como la persona descrita en el documento precedente y quien lo suscribió, debidamente reconociendo ante mí que el mismo fue suscrito para los usos y propósitos ahí expresados.

(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, Beerse, Bélgica, legalmente constituida para un periodo de ejercicio que aun 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 a nombre de dicha Sociedad es el sello corporativo de la misma.



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE

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

ANEXOS

INVENTORES

1.)

BOOM, Sandra

(M.H. Trompweg 48, 3317 BT Dordrecht, Suiza);

2.)

ERDEKENS, Marielle-Henriette

(Breemstraat 21, B-3650 Dilsen-Stokkem, Bélgica).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., sociedad
constituida de conformidad con las leyes de Bélgica,
domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse,
Bélgica, el otorgamiento de Patente para la invención
titulada " **TRATAMIENTO DE
PACIENTES PSIQUIATRICOS CON MENOR
FUNCION HEPATICA CON PALIPERIDONA**".

Clase: A61


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
(30) Prioridad Estadinense	(31) No. Prioridad 11/534,623	32) Fecha 22/09/06	(33) País US
		(72) Inventor(es) BOOM, Sandra // ERDEKENS, Marielle-Henriette.	
		(74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE	
(54) Título: TRATAMIENTO DE PACIENTES PSIQUIATRICOS CON MENOR FUNCION HEPATICA CON PALIPERIDONA			

Reivindicación(es):

1.- Un método para el tratamiento de pacientes psiquiátricos que tienen o que están en riesgo de deterioro hepático, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de paliperidona, sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables, formas enantioméricas y ésteres de la misma a dicho paciente psiquiátrico en necesidad del mismo.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee un método para el tratamiento de
pacientes psiquiátricos que tienen o que están en riesgo de deterioro hepático,
5 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de
paliperidona, sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables,
formas enantioméricas y ésteres de la misma a dicho paciente psiquiátrico en
necesidad del mismo.

g-hidroxi-risperidona = Paliperidona.

10

15

20 8A*4A/aom*igp*gcg

P07/1657

TRATAMIENTO DE PACIENTES PSIQUIATRICOS CON MENOR FUNCION**HEPATICA CON PALIPERIDONA****CAMPO DE LA INVENCIÓN**

5

Esta invención se relaciona con el tratamiento de pacientes con deterioro hepático con paliperidona.

TECNICA ANTECEDENTE

10

Los pacientes psiquiátricos frecuentemente presentan condiciones comórbidas que pueden llevar al deterioro hepático. En consecuencia, para tratar estos pacientes con condiciones comórbidas que causan potencialmente una función hepática deteriorada sería altamente deseable ser capaz de tratar a estos pacientes en su enfermedad mental con

15 farmacéuticos que no se metabolicen a un grado detectable en el hígado.

Se ha descubierto que la paliperidona, sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables, formas enantioméricas y ésteres no se metabolizan a un grado detectable en el hígado; por ello, son particularmente

20 útiles en el tratamiento de pacientes psiquiátricos con función hepática deteriorada.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

En una modalidad, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de pacientes psiquiátricos que tienen o están en riesgo de deterioro hepático que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de paliperidona, sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables, formas enantioméricas y ésteres de la misma a pacientes psiquiátricos que lo necesiten.

Estos y otros objetos y ventajas de la presente invención se revelarán a partir de una revisión de las presentes solicitudes.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Una variedad de condiciones comórbidas que puedan presentar los pacientes psiquiátricos también puede llevar al deterioro hepático en pacientes psiquiátricos como aquellos con la enfermedad de Wilson, alcoholismo, hepatitis viral, (por ejemplo hepatitis B, hepatitis C, adenovirus, virus de Epstein Barr, citomegalovirus y fiebres hemorrágicas virales), toxicidad por fármacos, carcinoma hepatocelular o carcinoma metastático, envenenamiento por diversas sustancias, uso ilícito de fármacos (por ejemplo éxtasis y cocaína), síndrome de Reyes, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad veno-oclusiva y enfermedad autoinmune del hígado. Los pacientes psiquiátricos de los que se sospecha tiene deterioro hepático pueden

identificarse mediante el análisis de sus registros médicos, tomando sus historiales, estudios físicos o mediante pruebas de laboratorio. Los médicos y enfermeras que tratan a pacientes psiquiátricos deben estar familiarizados con los síntomas y pruebas para las funciones de hígado deteriorado. Por ejemplo, los pacientes que presentan síntomas como ictericia, palmas hepáticas, edema cerebral, etc., deberían analizarse adicionalmente en búsqueda de un deterioro del hígado. Pruebas de laboratorio que muestran trombocitopenia, una elevación de bilirrubina, pseudocolinesterasa baja, un nivel elevado de lactato, un nivel elevado de creatinina, etc., deberían investigarse adicionalmente. Se conocen en la técnica técnicas apropiadas para determinar si existe un deterioro de la función hepática. Por lo general se correrá una batería de pruebas como pruebas para los niveles de transaminasa (por ejemplo aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, etc.) y γ -glutamilttransferasa, serologías de hepatitis C, serologías de hepatitis B, serología de hepatitis A, ceruloplasmina, electroforesis de proteína de suero, sonograma hepático, tiempo de protrombina, CBC con conteo de plaqueta y albúmina de suero.

Los pacientes con deterioro hepático son aquellos pacientes que un experto en la técnica, como un médico, podría reconocer a partir de pruebas o diagnósticos de una función hepática deteriorada que requirieran el monitoreo de la condición hepática y/o que se tenga cuidado al administrar medicamento para evitar eventos adversos (por ejemplo un daño o falla adicionales en metabolizar y/o desalojar medicinas apropiadamente).

Se puede administrar paliperidona, incluyendo sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables, formas enantioméricas y ésteres para la puesta en práctica de la presente invención. La paliperidona se describe en la patente de E.U.A. No. 5,158,952 incorporada en la presente
5 mediante referencia. Los ésteres de paliperidona se describen en la patente de E.U.A. No. 5,254,556, incorporada en la presente mediante referencia. Los ésteres de paliperidona incluyen ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido tetradecanoico o ácido hexadecanoico (ácido palmítico). El éster de paliperidona actualmente preferido es palmitato de paliperidona.

10 La paliperidona puede formularse con excipientes farmacéuticos en una variedad de formas de dosificación como se describe en la patente de E.U.A. No. 5,158,952. En una modalidad de la presente invención, la paliperidona se proporcionará en formas de dosificación oral. Formas de dosificación orales adecuadas incluyen sin restricción tabletas, píldoras,
15 formas de dosificación de rápida disolución, formas de dosificación de liberación controlada o liberación extendida. Actualmente preferidas son formas orales OROS de liberación extendida como las que se describen en US 2004092534, US 200508132 y US 2005232995, que se incorporan en la presente mediante referencia.

20 El palmitato de paliperidona también puede formularse con excipientes farmacéuticos en una variedad de formas de dosificación como se describe en la patente de E.U.A. No. 5,254,556. Actualmente se prefiere administrar palmitato de paliperidona en un depósito. Formulaciones acuosas

adecuadas en depósitos se describen en la patente de E.U.A. No. 6,077,843, patente de E.U.A. 6,320,048 y patente de E.U.A. 6,555,544.

El término “paciente psiquiátrico” como se utiliza en la presente se refiere a un humano, quién es el objeto de tratamiento, o experimento en cuanto a un “trastorno mental” y “enfermedad mental” se refiere aquellas personas estipuladas en el Manual de diagnóstico y estadística (DSM IV) de la Asociación Psicológica Estadounidense (APA). Los expertos en la técnica observarán que la paliperidona, sus sales, enantiómeros y ésteres pueden administrarse a pacientes psiquiátricos para todos los usos conocidos de risperidona. Estos trastornos mentales incluyen sin restricción esquizofrenia, trastorno bipolar u otros estados de enfermedad en los que es evidente la psicosis, comportamiento agresivo, ansiedad o depresión. La esquizofrenia se refiere a condiciones caracterizadas como esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastornos esquizofreniformes, en DSM-IV-TR como categoría 295.xx. El trastorno bipolar se refiere a una condición caracterizada como trastorno bipolar, en DSM-IV-TR como categoría 296.xx incluyendo trastorno bipolar I y bipolar II. El manual DSM-IV-TR fue preparado por la Fuerza de Tarea sobre Nomenclatura y Estadísticas de la Asociación Psiquiátrica Estadounidense y ofrece descripciones claras de categorías de diagnóstico. Condiciones psicológicas patológicas, que son psicosis o que pueden asociarse con características psicóticas incluyen sin restricción los siguientes trastornos que han sido caracterizados en DSM-IV-TR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised 3ª Ed. (1994). Los

números entre paréntesis se refieren a las categorías en el DSM-IV-TR. El experto en la técnica reconocerá que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para condiciones psicológicas patológicas y que estos sistemas se evolucionan con el avance científico médico. Ejemplo de condiciones psicológicas patológicas que pueden tratarse incluyen sin restricción el Retraso Mental Leve (317), Retraso Mental Moderado (318.0), Retraso Mental Severo (318.1), Retraso Mental Profundo (318.2) Retraso Mental con Severidad no Especificada (319), Trastornos Autistas (299.0) Trastorno de Rett (299.80), Trastornos Desintegradores Infantiles (299.10), Trastornos de Asperger (299.80), Trastorno Generalizado del Desarrollo no Especificado de Otra forma (299.80), Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad de Tipo Combinado (314.01), Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad de Tipo Predominantemente no Atento (314.00), Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad de Tipo Predominantemente Hiperactivo-Impulsivo (314.01), Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad NOS (314.9), Trastorno de Conducta (de Tipo al Inicio de la Infancia y en la Adolescencia 312.8), Trastorno de Oposición Desafiante (313.81), Trastorno de Comportamiento Perturbado no Especificado de otra forma (312.9), Tipo Agresivo Solitario (312.00), Trastorno de Conducta, Tipo No Diferenciado (312.90), Trastorno de Tourette (307.23), Trastorno Motriz Crónico o Vocal (307.22), trastorno de Tic Transitorio (307.21), Trastorno de Tic NOS (307.20), Delirio por Intoxicación con Alcohol (291.0), Delirio por Abstinencia de Alcohol (291.0), Demencia Persistente Inducida por Alcohol

(291.2), Trastorno psicótico Inducido por Alcohol con Delusiones (291.5), Trastorno psicótico Inducido por Alcohol con Alucinaciones (291.3), Intoxicación por Anfetamina o un Simpatomimético de Acción Similar (292.89), delirio por anfetaminas o simpatomiméticos de acción similar (292.81),

5 trastorno psicótico por anfetamina o inducido por simpatomimético de acción similar con delusión (292.11), trastorno psicótico por anfetamina o inducido por simpatomimético de acción similar con alucinaciones (292.12), trastorno psicótico inducido por cannabis con delusiones (292.11), trastorno psicótico inducido por cannabis con alucinaciones (292.12), intoxicación por cocaína

10 (292.89), delirio por intoxicación con cocaína (292.81), trastorno psicótico inducido por cocaína con delusiones (292.11), trastorno psicótico inducido por cocaína con alucinaciones (292.12), intoxicación con alucinógenos (292.89), delirio por intoxicación con alucinógenos (292.81), trastorno psicótico inducido por alucinógenos con delusiones (292.11), trastorno psicótico

15 inducido por alucinógeno con delusiones (292.12), trastorno de humor inducido por alucinógenos (292.84), trastorno de ansiedad inducido por alucinógenos (292.89), trastorno relacionado con alucinógenos no especificado de otra forma (292.9), intoxicación por inhalantes (292.89), delirio por intoxicación con inhalantes (292.81), demencia persistente inducida por

20 inhalantes (292.82), trastorno psicótico inducido por inhalantes con delusiones (292.11), trastorno psicótico inducido por inhalantes con alucinaciones (292.12), trastorno de humor inducido por inhalantes (292.89), trastorno de ansiedad inducido por inhalantes (292.89), trastorno relacionado con

inhalantes no especificado de otra forma (292.9), delirio por intoxicación con
 opioides (292.81), trastorno psicótico inducido por opioides con delusiones
 (292.11), delirio por intoxicación con opioide (292.81), trastorno psicótico
 inducido por opioides con alucinaciones (292.12), trastorno de humor inducido
 5 por opioides (292.84), intoxicación por fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina
 de acción similar (292.89), delirio por intoxicación con fenciclidina (PCP) o
 arilciclohexilamina de acción similar (292.81), trastorno psicótico inducido por
 fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar con delusiones
 (292.11), trastorno psicótico inducido por fenciclidina (PCP) o
 10 arilciclohexilamina de acción similar con alucinaciones (292.12), trastorno de
 humor por fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina con acción similar (292.84),
 trastorno de ansiedad inducido por fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina de
 acción similar (292.89), trastorno relacionado con fenciclidina (PCP) o
 arilciclohexilamina de acción similar no especificada de otra forma (292.9),
 15 intoxicación por sedante, hipnótico u ansiolítico (292.89), delirio por
 intoxicación con sedante, hipnótico o ansiolítico (292.81), delirio por
 abstinencia de sedante, hipnótico o ansiolítico (292.81), demencia persistente
 inducida por sedante, hipnótico o ansiolítico (292.82), trastorno psicótico
 inducido por sedante, hipnótico o ansiolítico con delusiones (292.11), trastorno
 20 psicótico inducido por sedante hipnótico o ansiolítico con alucinaciones
 (292.12), trastorno de humor inducido por sedante, hipnótico o ansiolítico
 (292.84), trastorno de ansiedad inducido por sedante, hipnótico o ansiolítico
 (292.89), intoxicación por otras sustancias (o desconocidas) (292.89), delirio

inducido por otras sustancias (o desconocidas) (292.81), demencia persistente
 inducida por otras sustancias (o desconocidas) (292.82), trastorno psicótico
 inducido por otras sustancias (o desconocidas) con delusiones (292.11),
 trastorno psicótico inducido por otras sustancias (o desconocidas) con
 5 alucinaciones (292.12), trastorno de humor inducido por otras sustancias (o
 desconocidas) (292.84), trastorno de ansiedad inducido por otras sustancias
 (o desconocidas) (292.89), trastorno por otras sustancias (o desconocidas) no
 especificadas de otra forma (292.9), trastorno obsesivo compulsivo (300.3),
 trastorno de estrés postraumático (309.81), trastorno de ansiedad
 10 generalizado (300.02), trastorno de ansiedad no especificado de otra forma
 (300.00), trastorno dismórfico del cuerpo (300.7), hipocondriasis (o neurosis
 hipocondríaca) (300.7), trastorno de somatización (300.81), trastorno
 somatoforme no diferenciado (300.81), trastorno somatoforme no especificado
 de otra forma (300.81), trastorno explosivo intermitente (312.34), cleptomanía
 15 (312.32), apuesta patológica (312.31), piromanía (312.33), tricotilomanía
 (312.39), y trastorno de control por impulso NOS (312.30), esquizofrenia, tipo
 paranoide (295.30), esquizofrenia desorganizada (295.10), esquizofrenia tipo
 catatónica (295.20), esquizofrenia tipo indiferenciado (295.90), esquizofrenia
 de tipo residual (295.60), trastorno esquizofreniforme (295.40), trastorno
 20 esquizoafectivo (295.70), trastorno de delusión (297.1), trastorno psicótico
 breve (298.8), trastorno psicótico compartido (297.3), trastorno psicótico
 debido a una condición médica general con delusiones (293.81), trastorno
 psicótico debido a una condición médica general con alucinaciones (293.82),

trastorno psicótico no especificado de otra forma (298.9), depresión mayor, episodio único, severo sin características psicóticas (296.23), depresión mayor, 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, maniaco, severo, sin características psicóticas (296.43), trastorno bipolar, maniaco, 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 forma (296.80), trastornos de personalidad, paranoide (301.0), trastornos de personalidad, esquizoideos (301.20), trastorno de personalidad, esquizotípicos (301.22), trastornos de personalidad, antisociales (301.07), y trastornos de personalidad, limítrofes (301.83).

El término “cantidad terapéuticamente efectiva como se utiliza en la presente quiere decir aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que genera la respuesta biológica o médica en el humano que busca un investigador, doctor en medicina u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad p trastorno que se está tratando.

Los expertos en el tratamiento de enfermedades podrían determinar fácilmente la cantidad efectiva de paliperidona a administrarse para tratamiento de las enfermedades enlistadas arriba. En general se contempla que una cantidad efectiva sería desde alrededor de 0.1mg/kg a

alrededor de 2 mg/kg de peso corporal. En una modalidad de la presente invención en donde se administra oralmente paliperidona se prefiere una forma de dosificación a un sujeto una vez al día. Los mg del compuesto administrado en dicha forma de dosificación al paciente pueden ser desde
5 0.25 a alrededor de 20 mg (por ejemplo 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, y 20 mg) por forma de dosificación oral.

Se proporcionan los siguientes ejemplos no restrictivos para
10 ilustrar aún más la presente invención.

EJEMPLO 1

Objetivos:

15 Investigar las rutas metabólicas de la paliperidona y la excreción de la paliperidona y sus metabolitos en sujetos ya adultos saludables, tanto en metabolizadores deficientes y completos de CYP2D6, después de la administración de una sola dosis oral individual de 1-mg de ¹⁴C-paliperidona. Adicionalmente, evaluar la seguridad y tolerabilidad de paliperidona, así como
20 la relación entre genotipos (CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, UGT1A1, y UGT1A6) y de exposición a paliperidona y sus metabolitos.

Metodología:

Estudio de etiqueta abierta de una sola dosis unicéntrico de la absorción, metabolismo y excreción (AME) de paliperidona en hombres saludables (3 metabolizadores completos y 3 deficientes con base en el fenotipo CPY2D6). Los sujetos elegibles se admitieron en el centro de estudio en la noche antes de la administración del fármaco de estudio y permanecieron en el centro de estudio hasta 168 horas después de la dosificación (o más si se requería hasta un máximo de 14 días). Cada sujeto recibió una sola dosis oral de ^{14}C -paliperidona con radioactividad total por debajo de 10000 μSv (16 μCi). Se obtuvieron muestras sanguíneas para el perfil farmacocinético de plasma inmediatamente antes de la administración del fármaco de estudio y 0.5, 1, 1.5, 3, 6, 12, 16, 36, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 horas posteriores a la dosis. Las muestras sanguíneas se obtuvieron 2, 4, 8 y 24 horas posteriores a la dosis para determinar ^{14}C en sangre entera. Las muestras para determinación de la creatinina en suero se obtuvieron en 2, 4, 8 y 24 horas posteriores a la dosis. Se recolectó orina inmediatamente previo a la administración del fármaco y desde 0-4, 4-8, 8-12, 12-16, 16-24, 24-36, 36-48, 48-72, 96-120, 120-144, y 144-168 horas después de la administración del fármaco de estudio. Se recolectaron muestras fecales conforme a cada conjunto de heces, una vez antes de la administración del fármaco de estudio y en el período desde 0-168 horas después de la administración del fármaco de estudio. La recolecciones de orina y heces (cada 24 horas) continuaron más allá de las 168 horas, a un máximo de 336 horas (día 15) para sujetos

quienes excretaron radioactividad lentamente (las dos últimas recolecciones de orina a las 24 horas, cada $\geq 2\%$ de la dosis radioactiva total) o quienes tienen < 7 muestra de heces fecales en el período de 0 a 168 horas. Se midió la radioactividad ^{14}C en plasma, orina y heces. Las alícuotas de las recolecciones de orina de 0 a 24 horas se analizaron buscando creatinina. Las concentraciones de plasma de paliperidona y risperidona se determinaron mediante un método validado por LC-MS/MS. La porción marcada con ^{14}C -en plasma y orina se determinó mediante conteo de centelleo líquido. Para todas las muestras de plasma, sus límites inferiores de cuantificación para paliperidona y risperidona fueron 0.100 ng/mL. Para todas las muestras de plasma y orina los límites inferiores de cuantificación para ^{14}C -paliperidona fueron 72 dpm/mL ($=22.0\text{ ng-eq/mL}$).

Número de sujetos (planeado y analizado):

Seis hombres saludables, 3 con metabolitos completos y 3 deficientes con base en el fenotipo CYP2D6 participaron en el estudio. Cinco sujetos, 3 con metabolizadores completos y 2 deficientes, recibieron una sola dosis de ^{14}C -paliperidona, completaron el estudio (es decir completaron todas las evaluaciones hasta el día 8) y se les consideró valiosos en cuanto a seguridad (el conjunto de análisis de seguridad), así como para farmacocinéticos.

25

Diagnóstico y criterios principales para inclusión

Los sujetos eran varones caucásicos saludables entre las edades de 40 y 60 años. Los sujetos estaban saludables con base en su historial médico, examen físico, evaluación clínica de laboratorio y electrocardiograma. Relación metabólica de dextrometofan de >0.345 (metabolizador deficiente) o <0.0255 (metabolizador completo). Índice de masa corporal (MBI): (peso [kg]/altura [m²]) entre 20 y 28 kg/m², inclusive.

Producto de prueba, dosis y modo de administración de lote No.:

Dosis oral única de 0.988-mg de ¹⁴C-paliperidona, solución oral (formulación acuosa en una concentración final de 0.0984 mg/mL). Número de lote: solución oral de paliperidona no etiquetada: ZR076477EIA031 (fecha de fabricación: 23 de Abril del 2003, fecha de repetición de prueba: 23 de Octubre del 2004): ¹⁴C-paliperidona: 1763 (fecha de vencimiento: no aplica).

Criterios para evaluación:

Farmacocinética: paliperidona en plasma. Radioactividad ¹⁴C y perfiles de metabolitos fueron determinados. C_{max} , t_{max} , $AUC_{último}$, AUC_{24} , AUC_{∞} , λ_z , $t_{1/2term}$, CL/F de plasma y paliperidona ¹⁴C se calcularon mediante análisis no compartimental. Con base en los datos de excreción de orina individuales y en las concentraciones de creatinina en suero, se calcularon A_e , A_e , % dosis, CL_r , $CL_{r,24h}$ y CL_{er} y paliperidona y CL_{GFR} y CL_{act} de paliperidona.

La vida media de excreción ^{14}C no orina también se calculó con base en los perfiles de velocidad de excreción-tiempo.

Seguridad:

5 La evaluación se basó en la incidencia, tipo y severidad de todos los eventos adversos emergentes durante el tratamiento y en el cambio a partir de la selección al final del estudio el resultado de laboratorio clínico, mediciones de signos vitales y cambios de postura en presión sanguínea y frecuencia cardíaca.

10

Métodos estadísticos:

Farmacocinética: concentraciones en plasma de ^{14}C y paliperidona así como estimaciones para los parámetros farmacocinéticos se enlistaron y presentaron gráficamente, y se resumieron los análisis de excreción de la radioactividad total en plasma, orina y heces. Se calcularon las estadísticas descriptivas, incluyendo resúmenes mediante fenotipos CYP2D6.

15

Seguridad:

Se resumió el número de sujetos con eventos adversos. Se calcularon estadísticas de resumen para valores de laboratorio clínico. Se enlistaron otros datos de seguridad por sección individual. También se presentaron gráficamente cambios en la presión sanguínea y mediciones de frecuencia cardíaca.

20

Recapitulación – conclusión:

Características demográficas y de línea de base: Cinco hombres caucásicos, 3 con metabolizadores completos y 2 con metabolizadores deficientes, recibieron mediación de estudio y completaron el estudio. Las 5 edades están en la escala de 40 a 63 años (media: 51.2 años), los pesos corporales en las escalas de 68.7 a 78.6 kg (media 73.38 kg), y BMI estuvo en la escala de 24 a 28 kg/m² (media: 25.5 kg/m²).

Resultados farmacocinéticos:

10 Farmacocinética de radioactividad total (TR) y paliperidona (UD) en plasma;

Los parámetros farmacocinéticos medios (SD) de TR y UD después de la administración de una dosis oral individual de ¹⁴C-paliperidona se resumen en el cuadro A.

15

CUADRO A

Parámetros farmacocinéticos de plasma de porción marcada con ^{14}C - y paliperona sin cambi después de una dosis individual de 1-mg de ^{14}C -paliperidona

5		Todos (N=5)	EM(N=3)	PM (N=2)
	Porción marcada con ^{14}C (TR)			
	C_{max} , ng-equivalente/mL	9.54 ± 1.35	9.40 ± 1.73	9.75 ± 1.06
	t_{max} , h	1.40 ± 0.224	1.50 ± 0.00	1.25 ± 0.354
	AUC_{24} , ng-eq h/mL	114 ± 19.9	116 ± 27.3	112 ± 7.8
10	AUC_{24} , ng-eq h/mL	175 ± 30.7	179 ± 41.9	168 ± 9.90
	$T_{1/2\text{term}}$, h	15.2 ± 2.15	15.4 ± 1.35	14.9 ± 3.82
	CL/F, mL/min	97.9 ± 17.6	96.8 ± 24.4	99.6 ± 6.22
	Poliperidona sin cambio (UD)			
	C_{max} , ng/mL	8.85 ± 1.31	8.59 ± 1.79	9.24 ± 0.00707
15	t_{max} , h	130 ± 0.274	1.33 ± 0.289	1.25 ± 0.354

En la población en general se logró la concentración promedio en pico en plasma de TR (9.54 ng-eq/mL) 1.40 horas después de la dosificación. La concentración promedio pico en plasma de UD (8.85 ng/mL) se alcanzó después de 1.30 horas. La vida media terminal de TR y UD fue en promedio 15.2 horas y 24.9 horas, respectivamente, esta diferencia fue probablemente ocasionada por un mayor LLOQ para TR comparado con UD, los valores AUC_{∞} de TR promediaron 175 ng-eq.h/mL, aquellos de UD fueron de 187 ng.h/mL. A las 24 horas después de dosificar el porcentaje de UD

comparado con TR en plasma es en promedio 97.0%. No se cuentan diferencias entre los metabolizadores completos y deficientes de CYP2D6.

Excreción en orina y heces

- 5 A los 7 días después de una dosis oral individual de ^{14}C -paliperidona, 91% de la radiactividad administrada fue excretada como porción marcada con ^{14}C - La excreción acumulada de TR totalizó 80% en la orina (cuadro B) y 11% en las heces. No hubo diferencias entre los metabolizadores completos y deficientes en la excreción urinaria (por ciento
- 10 de la dosis) de la porción marcada con ^{14}C -. Adicionalmente no se pudo hacer una discriminación entre los metabolizadores completos (13%) y deficientes (8%) de excreción de la porción marcada con ^{14}C en heces.

CUADRO B

- 15 **Tolerancia y parámetros de orina de la porción marcada con ^{14}C - (Media $\pm$ SD) después de la dosis individual de 1-mg ^{14}C -paliperidona**

	Todos (N=5)	EM (N=3)	PM (N=2)
Porción marcada con ^{14}C -paliperidona			
Ae, % dosis	79.6 $\pm$ 4.20	77.6 $\pm$ 0.775	82.7 $\pm$ 6.15
CL _R , mL/min	76.8 $\pm$ 13.6	74.1 $\pm$ 18.5	80.8 $\pm$ 1.20
CL _R , mL/min	113 $\pm$ 10.3	108 $\pm$ 7.37	121 $\pm$ 10.5
Paliperidona sin cambiar			
Ae, % dosis	59.4 $\pm$ 7.12	55.7 $\pm$ 6.66	64.9 $\pm$ 3.68
CL _R , mL/min	53.1 $\pm$ 9.47	49.2 $\pm$ 8.59	59.1 $\pm$ 9.69

Resultados de seguridad

Dos de los cinco sujetos quienes recibieron información del estudio experimentaron eventos adversos que surgieron en el tratamiento: hipotensión de postura moderadamente severa y síncope en un sujeto y
5 reacción alérgica leve (descrita como hinchamiento infraorbital probablemente debida a una reacción alérgica y que se consideró dudosa en relación con la medicación del estudio) y astenia en el segundo sujeto. Con la excepción de la reacción alérgica que fue persistente al final del estudio, los eventos adversos desaparecieron sin intervención en el tratamiento. No hubo muertes,
10 no hubo eventos adversos serios y ningún sujeto discontinuó el estudio debido a un evento adverso.

No hubo cambios clínicamente relevantes en los resultados de prueba de laboratorio. Con la excepción de la hipotensión en postura que se reportó como un evento adverso en un sujeto, no hubo cambios clínicamente
15 relevantes en las mediciones de signos vitales.

Conclusión:

La paliperidona en fármaco sin cambio represento una parte importante de la radiactividad total en plasma, El porcentaje de UD versus TR en el plasma está en promedio en 97%. No hubo diferencias en los
20 parámetros fármaco cinéticos de paliperidona observados entre los metabolizadores completos y deficientes de CYP2D6. No se observó efecto del genotipo para CYP2D6, UGT1A6 en la exposición al plasma de TR y UD.

Siete días después de la administración de una dosis oral individual de 1 mg ^{14}C -paliperidona a 5 sujetos varones saludables, 91% de la dosis se excretó en la orina y heces como una porción marcada con ^{14}C . La excreción acumulada de TR totalizó 80% en la orina y 11% en las heces. La excreción urinaria acumulada de paliperidona sin cambio totalizó 59%. Alrededor de 50% de UD es excretado mediante filtración; la otra mitad de UD se elimina renalmente mediante procesos activos.

La administración de una dosis oral individual de 1 mg de ^{14}C -paliperidona como una solución normal fue segura y bien tolerada en los hombres saludables.

EJEMPLO 2

Objetivos

El objetivo principal de este estudio fue investigar la farmacocinética de dosis individual de la paliperidona de liberación inmediata (IR), después de la administración oral, en sujetos que tienen un deterioro hepático moderado ("sujetos con deterioro hepático") comparados con sujetos que tiene una función hepática normal ("sujetos saludables"). El segundo objetivo fue documentar la unión de proteína a plasma y la disposición de los enantiómeros de paliperidona. Adicionalmente, se comparó la tolerabilidad y perfil de seguridad de la paliperidona IR entre sujetos con deterioro hepático y sujetos sanos.

Metodología

Este fue un estudio fase I de IR paliperidona de una sola dosis, de grupo paralelo, de etiqueta abierta, unicéntrico, en sujetos que tienen una función hepática ya sea normal o moderadamente deteriorada. Los grupos, conformados por 10 sujetos cada uno, coincidían demográficamente con respecto a la edad, peso, sexo y origen étnico. El estudio consistió en un período de análisis de hasta 3 semanas y período de tratamiento de etiqueta abierta de una sola dosis (días 1 a 5). En el día 1, se administró una sola dosis de 1 mg de IR paliperidona en solución oral después de un ayuno de por lo menos 10 horas; los sujetos continuaron un ayuno durante 4 horas después de la administración del fármaco de estudio. El seguimiento de 96 horas consistió en una recopilación consecutiva de muestras de sangre y orina para análisis farmacocinético y evaluaciones de seguridad y tolerancia. Los sujetos continuaron confinados en el sitio de estudio a través del muestreo de farmacocinética de 72 horas, y consumieron alimentos institucionales estándar mientras se encontraban en el sitio de estudio. Los sujetos fueron liberados después del muestreo de 72 horas, posteriormente regresaron al sitio de estudio en el día 5 antes del muestreo de farmacocinética de 96 horas: inmediatamente después de esto se realizaron procedimientos de fin de estudio. Se recolectó una muestra de sangre para aislamiento de ADN para permitir el análisis genético según fuera necesario.

Número de sujetos (planeados y analizados)

Se planearon 10 sujetos para cada grupo de función hepática; 10 sujetos en cada grupo completaron el estudio y se les realizó análisis de farmacocinética y seguridad.

5 Diagnóstico y criterios principales para inclusión

El estudio se llevó a cabo en hombres y mujeres, con edades de 18 a 75 años. Un grupo de sujetos tuvo un deterioro hepático moderado, con enfermedad hepática estable, una puntuación Child-Pugh total de entre 7 y 9, y una presión sanguínea que fue controlada y estable con agentes anti-
10 hipertensivos; el otro grupo tuvo una función hepática normal.

Producto de prueba, dosis y modo de administración, número de lote

1 mg de IR paliperidona (R076477) en solución oral; lote
15 04C29/F044.

Duración de tratamiento

Este fue un estudio de una sola dosis.

20 Criterios para evolución

Farmacocinética:

Se determinaron concentraciones de plasma y orina de los enantiómeros de paliperidona (+) R078543 y (-) R078544 utilizando un método

LC-MS/MS. Las concentraciones de paliperidona se calcularon como la suma de las concentraciones de enantiómero. Además, se determinaron concentraciones de suero y orina de creatinina para el cálculo de CL_{CR} . La fracción no unida y de unión a proteína se determinó para los 2 enantiómeros de paliperidona. Se calculó la fracción no unida para paliperidona.

Con base en los tiempos de muestreo sanguíneo farmacocinético reales y periodos de recolección de orina reales, se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos de plasma y orina para paliperidona y sus enantiómeros: C_{max} , t_{max} , t_{ultimo} , AUC_{ultimo} , λ_z , $t_{1/2}$, AUC_{∞} , % $AUC_{\infty,ex}$, CL/F , relación AUC_{∞} +/-, relación C_t +/- por punto de tiempo, AUC_{∞} no unida, CL/F no unida o CL no unida (si es relevante), A_e (por intervalo de recolección y general), A_e , % de dosis, velocidad de Excr. Vd_2 , CR_R , CL_{GRF} , CL_{act} , CL_{act}/CL_R , $CL_{act}/(CL/F)$, CL_{CR} , y CL_{NR} .

15 Seguridad:

Para evaluar la seguridad, se analizaron eventos adversos, pruebas clínicas de laboratorio, incluyendo prolactina, mediciones de signos vitales, exámenes físicos, y electrocardiogramas (ECG) de 12 derivaciones.

20 Métodos estadísticos

Farmacocinética:

Se evaluó la estadística descriptiva para las concentraciones de plasma en cada tiempo de muestreo, y para todos los parámetros farmacocinéticos de paliperidona y sus enantiómeros para cada grupo de función hepática. Se realizó exploración gráfica de las concentraciones de plasma de paliperidona y enantiómeros y datos de orina, y los parámetros farmacocinéticos derivados. Además, la disposición de enantiómeros se comparó entre los grupos.

Los parámetros PK Log transformados se ajustaron a un modelo lineal general con grupo de función hepática como efecto fijo.

10

Seguridad:

Todos los sujetos fueron analizados; se describieron análisis estadísticos.

15

Resumen-conclusiones

Resultados farmacocinéticos:

La fracción de paliperidona no unida en plasma fue mayor en sujetos con deterioro hepático en comparación con sujetos sanos y promediaron 0.353 y 0.279, respectivamente. La diferencia en unión a proteína en plasma entre los grupos resulta de manera más probable de la concentración reducida en plasma de glicoproteína α_1 -ácida (α_1 -AGP) en sujetos con deterioro hepático, debido a que la fracción de fármaco no unido

parece estar inversamente relacionada con la concentración de plasma de α_1 -AGP).

5 **Concentración antes de dosis plasmática de albúmina, α_1 -AGP, y**
proteína total y fracción no unida para paliperidona, (+)R078543, y
(-)R078544

	Sujetos sanos (n=10)	Sujetos con deterioro hepático (n=10)
Albúmina (g/dL)	4.3 $\pm$ 0.2	3.3 $\pm$ 0.6
A ₁ -AGP (mg/dL)	77.0 $\pm$ 18.8	46.6 $\pm$ 17.1
Proteína total (g/dL)	7.2 $\pm$ 0.2	6.9 $\pm$ 0.7
Fracción no unida (+)R078543	0.215 $\pm$ 0.0469	0.306 $\pm$ 0.0687
Fracción no unida (-)R078544	0.385 $\pm$ 0.0416	0.457 $\pm$ 0.0504
Fracción no unida Paliperidona	0.279 $\pm$ 0.0492	0.353 $\pm$ 0.0564 ^a

Todos los valores son promedio (DE).

^aEstadística descriptiva con base en n=8, excluyendo a los sujetos 0005 y 0006.

15 De manera general, los sujetos con deterioro hepático
 alcanzaron concentraciones totales de plasma inferiores a los sujetos sanos.
 Los valores de AUC y C_{max} de paliperidona y cada uno de sus enantiómeros
 fueron inferiores para sujetos con deterioro hepático que para sujetos sanos:
 en cada caso, C_{max} fue aproximadamente 35% menor y AUC_∞
 20 aproximadamente 27% menor. Después de corrección de la fracción no unida,
 la exposición fue comparable entre los grupos. El tiempo medio para alcanzar
 la concentración de plasma máxima fue alrededor de 1 hora para ambos
 grupos, aunque un tanto más variable entre los sujetos con deterioro hepático.

La concentración plasmática de paliperidona disminuyó con una vida media terminal promedio de 23.6 horas para sujetos sanos y 26.5 horas para sujetos con deterioro hepático.

CL/F paliperidona fue aproximadamente 35% mayor en sujetos con deterioro hepático en comparación con sujetos sanos, lo cual es consistente con la AUC_{∞} inferior. Además, los sujetos con deterioro hepático tuvieron volúmenes de distribución 47% superiores para paliperidona total en comparación con los sujetos sanos. Sin embargo, con base en las concentraciones no unidas, se pudo comparar la depuración y volumen de distribución entre los grupos.

Los sujetos con deterioro hepático mostraron perfiles de excreción renal más variables (es decir, % de CV mayor) que los sujetos sanos. No existieron otras diferencias aparentes en parámetros de excreciones urinarias entre los grupos de función hepática. Aproximadamente 50% de la dosis fue excretada sin cambios en la orina y no difirió entre los grupos. La depuración renal no fue muy diferente entre los grupos (67.4 vs. 51.2 ng/ml), lo cual se puede esperar debido a que las concentraciones de plasma no unido entre los grupos son comparables. La función renal, según lo determinado por la depuración de creatinina, fue casi idéntica entre los grupos. La depuración renal activa totalizó en promedio aproximadamente 45% de la depuración renal en ambos grupos.

Paliperidona								
Sujetos sanos					Sujetos con deterioro hepático			
	n	Total	n	n no unida	n	Total	n	No unida
C_{max} , ng/ml	10	7.4±2.28	10	1.81±0.292	10	4.57±1.05	10	1.59±0.318
AUC_{∞} , ng.h/ml	10	176±64.4	10	45.8±8.72	9	128±42.5	8	45.7±12.6
t_{max} , h	10	1.00 (1.00-2.00)	10	1.25 (1.00-2.00)	10	1.25 (0.25-4.00)	10	1.25 (0.25-4.00)
5 $t_{1/2}$, h	10	23.6±3.6	10	ND	10	26.5±6.4		ND
CL/F, ml/min	10	106±34.9	10	370±67.1	9	143±43.3	8	386±99.3
V_{dz} , L	10	211±59.6	10	748±144	9	311±65.2	8	857±146
CL _R , ml/min	10	51.2±13.4	10	ND	9	67.4±34.0		ND
CL _{NR} , ml/min	10	54.4±23.7	10	188±56.8	9	75.1±16.2	8	205±30.7
Ae,% dosis	10	50.1±7.94		ND	10	44.7±10.62		ND
Media ± DE; para t_{max} : media(escala); ND: no determinado								

10 Cuando se combinaron los datos de los dos grupos de función hepática, no existió relación aparente entre la depuración de paliperidona o sus enantiómeros y la mayoría de las medidas de función hepática (es decir, concentraciones de albúmina y bilirrubina, tiempo de protrombina, y puntuación Child-Pugh); existió una relación inversa entre la depuración de paliperidona o sus enantiómeros separados y la concentración de α_1 -AGP.

15 La exposición a ambos enantiómeros fue mayor en sujetos sanos en comparación con los sujetos con deterioro hepático; además, en ambos grupos, la exposición a (+) R078543 fue mayor que la exposición a R078544. La relación (+)/(-) con base en la AUC para las concentraciones totales de plasma fue un tanto mayor en los sujetos sanos en comparación
20 con los sujetos con deterioro hepático (es decir, 1.67 y 1.38 respectivamente). Sin embargo, con base en las concentraciones no unidas, la exposición a ambos enantiómeros estuvo dentro de la misma escala, y la relación (+)/(-)

AUC fue comparable entre los sujetos sanos y los sujetos con deterioro hepático (es decir, 0.914 y 0.886, respectivamente).

Resultados de seguridad:

5 Los únicos eventos adversos que se reportaron en más de un sujeto en cualquiera de los grupos fue hiperprolactinemia (ver más adelante) y mareo (solamente en 2 sujetos con deterioro hepático). El incremento de tratamiento emergente en enzimas hepáticas se notó en un sujeto con deterioro hepático y en un sujeto sano. Estas elevaciones sólo fueron
10 ligeramente superiores al valor de línea de base en el sujeto con deterioro hepático y menos de dos veces el límite superior de normal en el sujeto sano, y por lo tanto no se consideraron clínicamente importantes.

 Un incremento en prolactina a partir de los niveles promedio antes de la dosis se observó tanto en los sujetos con deterioro hepático como
15 en los sujetos sanos en 36 horas; posteriormente, disminuyeron los niveles promedio. Debido a que el investigador tenía al descubierto los resultados de laboratorio, los incrementos en niveles de prolactina se reportaron como eventos adversos en 8 sujetos con deterioro hepático y en 6 sujetos sanos; el investigador consideró ligeros estos eventos adversos y muy probablemente
20 relacionados con el fármaco de estudio.

 No existieron descubrimientos inesperados en signos vitales; ningún sujeto en cualquiera de los grupos cumplió los criterios para

hipotensión ortostática. Además, ningún sujeto tuvo valores de ECG anormales clínicamente importantes (incluyendo valores de QT).

Conclusión:

- 5 Después de administración oral de 1 mg de paliperidona IR, los sujetos con deterioro hepático tuvieron un C_{max} ($\approx 35\%$) y AUC_{∞} ($\approx 27\%$) promedio inferior para paliperidona total y sus enantiómeros que los sujetos sanos.

La unión a proteína difirió entre los grupos de función hepática.

- 10 La fracción no unida de paliperidona fue aproximadamente 27% mayor en sujetos con deterioro hepático. Tomando en cuenta esta diferencia en unión a proteína, C_{max} y AUC_{∞} para la fracción no unida de paliperidona se pudieron comparar a través de los grupos de función hepática. C_{max} fue aproximadamente 12% menor, y AUC_{∞} aproximadamente 5% menor, en
15 sujetos con deterioro hepático en comparación con los sujetos sanos.

La vida media terminal promedio para IR paliperidona y sus enantiómeros fue entre 23.6 y 25.0 horas para sujetos sanos, y entre 26.5 y 27.5 horas para los sujetos con deterioro hepático.

- 1 mg de paliperidona IR, fue igualmente bien tolerado por los
20 sujetos sanos y por los sujetos con deterioro hepático.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Un método para el tratamiento de pacientes psiquiátricos que tienen o que están en riesgo de deterioro hepático, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de paliperidona, sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables, formas enantioméricas y ésteres de la misma a dicho paciente psiquiátrico en necesidad del mismo.

10 2.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el paciente psiquiátrico está en necesidad de tratamiento para psicosis.

 3.- El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque el paciente psiquiátrico está en necesidad de
15 tratamiento para esquizofrenia.

 4.- El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque el paciente psiquiátrico está en necesidad de tratamiento para trastorno bipolar.

 5.- El método de conformidad con la reivindicación 1,
20 caracterizado además porque el paciente psiquiátrico está en necesidad de tratamiento para un trastorno mental seleccionado del grupo que consiste en Retraso Mental Leve (317), Retraso Mental Moderado (318.0), Retraso Mental Severo (318.1), Retraso Mental Profundo (318.2) Retraso Mental con

Severidad no Especificada (319), Trastornos Autistas (299.0) Trastorno de Rett (299.80), Trastornos Desintegradores Infantiles (299.10), Trastornos de Asperger (299.80), Trastorno Generalizado del Desarrollo no Especificado de Otra forma (299.80), Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad de Tipo

5 Combinado (314.01), Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad de Tipo Predominantemente no Atento (314.00), Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad de Tipo Predominantemente Hiperactivo-Impulsivo (314.01), Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad NOS (314.9), Trastorno de Conducta (de Tipo al Inicio de la Infancia y en la Adolescencia

10 312.8), Trastorno de Oposición Desafiante (313.81), Trastorno de Comportamiento Perturbado no Especificado de otra forma (312.9), Tipo Agresivo Solitario (312.00), Trastorno de Conducta, Tipo No Diferenciado (312.90), Trastorno de Tourette (307.23), Trastorno Motriz Crónico o Vocal (307.22), trastorno de Tic Transitorio (307.21), Trastorno de Tic NOS (307.20),

15 Delirio por Intoxicación con Alcohol (291.0), Delirio por Abstinencia de Alcohol (291.0), Demencia Persistente Inducida por Alcohol (291.2), Trastorno Psicótico Inducido por Alcohol con Delusiones (291.5), Trastorno Psicótico Inducido por Alcohol con Alucinaciones (291.3), Intoxicación por Anfetamina o un Simpatomimético de Acción Similar (292.89), delirio por anfetaminas o

20 simpatomiméticos de acción similar (292.81), trastorno psicótico por anfetamina o inducido por simpatomimético de acción similar con delusión (292.11), trastorno psicótico por anfetamina o inducido por simpatomimético de acción similar con alucinaciones (292.12), trastorno psicótico inducido por

cannabis con delusiones (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 delusiones (292.11), trastornos psicótico inducido por cocaína con alucinaciones (292.12), intoxicación con alucinógenos (292.89), delirio por intoxicación con alucinógenos (292.81), trastorno psicótico inducido por alucinógenos con delusiones (292.11), trastorno psicótico inducido por alucinógeno con delusiones (292.12), trastorno de humor inducido por alucinógenos (292.84), trastorno de ansiedad inducido por alucinógenos (292.89), trastorno relacionado con alucinógenos no especificado de otra forma (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 delusiones (292.11), trastorno psicótico inducido por inhalantes con alucinaciones (292.12), trastorno de humor inducido por inhalantes (292.89), trastorno de ansiedad inducido por inhalantes (292.89), trastorno relacionado con inhalantes no especificado de otra forma (292.9), delirio por intoxicación con opioides (292.81), trastorno psicótico inducido por opioides con delusiones (292.11), delirio por intoxicación con opioide (292.81), trastorno psicótico inducido por opioides con alucinaciones (292.12), trastorno de humor inducido por opioides (292.84), intoxicación por fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar (292.89), delirio por intoxicación con fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar (292.81), trastorno psicótico inducido por fenciclidina (PCP) o

arilciclohexilamina de acción similar con delusiones (292.11), trastorno
 psicótico inducido por fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar
 con alucinaciones (292.12), trastorno de humor por fenciclidina (PCP) o
 arilciclohexilamina con acción similar (292.84), trastorno de ansiedad inducido
 5 por fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción similar (292.89),
 trastorno relacionado con fenciclidina (PCP) o arilciclohexilamina de acción
 similar no especificada de otra forma (292.9), intoxicación por sedante,
 hipnótico u ansiolítico (292.89), delirio por intoxicación con sedante, hipnótico
 o ansiolítico (292.81), delirio por abstinencia de sedante, hipnótico o ansiolítico
 10 (292.81), demencia persistente inducida por sedante, hipnótico o ansiolítico
 (292.82), trastorno psicótico inducido por sedante, hipnótico o ansiolítico con
 delusiones (292.11), trastorno psicótico inducido por sedante hipnótico o
 ansiolítico con alucinaciones (292.12), trastorno de humor inducido por
 sedante, hipnótico o ansiolítico (292.84), trastorno de ansiedad inducido por
 15 sedante, hipnótico o ansiolítico (292.89), intoxicación por otras sustancias (o
 desconocidas) (292.89), delirio inducido por otras sustancias (o desconocidas)
 (292.81), demencia persistente inducida por otras sustancias (o desconocidas)
 (292.82), trastorno psicótico inducido por otras sustancias (o desconocidas)
 con delusiones (292.11), trastorno psicótico inducido por otras sustancias (o
 20 desconocidas) con alucinaciones (292.12), trastorno de humor inducido por
 otras sustancias (o desconocidas) (292.84), trastorno de ansiedad inducido
 por otras sustancias (o desconocidas) (292.89), trastorno por otras sustancias
 (o desconocidas) no especificadas de otra forma (292.9), trastorno obsesivo

compulsivo (300.3), trastorno de estrés postraumático (309.81), trastorno de ansiedad generalizado (300.02), trastorno de ansiedad no especificado de otra forma (300.00), trastorno dismórfico del cuerpo (300.7), hipocondriasis (o neurosis hipocondríaca) (300.7), trastorno de somatización (300.81), trastorno somatoforme no diferenciado (300.81), trastorno somatoforme no especificado de otra forma (300.81), trastorno explosivo intermitente (312.34), cleptomanía (312.32), apuesta patológica (312.31), piromanía (312.33), tricotilomanía (312.39), y trastorno de control por impulso NOS (312.30), esquizofrenia, tipo paranoide (295.30), esquizofrenia desorganizada (295.10), esquizofrenia tipo catatónica (295.20), esquizofrenia tipo indiferenciado (295.90), esquizofrenia de tipo residual (295.60), trastorno esquizofreniforme (295.40), trastorno esquizoafectivo (295.70), trastorno de delusión (297.1), trastorno psicótico breve (298.8), trastorno psicótico compartido (297.3), trastorno psicótico debido a una condición médica general con delusiones (293.81), trastorno psicótico debido a una condición médica general con alucinaciones (293.82), trastorno psicótico no especificado de otra forma (298.9), depresión mayor, episodio único, severo sin características psicóticas (296.23), depresión mayor, 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, maniaco, severo, sin características psicóticas (296.43), trastorno bipolar, maniaco, 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 forma (296.80), trastornos de personalidad, paranoide (301.0), trastornos de personalidad, esquizoideos (301.20), trastorno de personalidad, esquizotípicos (301.22), trastornos de personalidad, antisociales (301.07), y trastornos de personalidad, limítrofes (301.83).



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
 United States Patent and Trademark Office
 Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
 P.O. Box 1450
 Alexandria, Virginia 22313-1450
 www.uspto.gov

APPL NO.	FILING OR 371(c) DATE	ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY. DOCKET NO	TOT CLMS	IND CLMS
11/534,623	09/22/2006	1617	1130	PRD2583USNP	5	1

CONFIRMATION NO. 6277

27777

PHILIP S. JOHNSON
 JOHNSON & JOHNSON
 ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
 NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003

RECEIVED

UPDATED FILING RECEIPT



MAY 21 2007 OC000000023879583*

J & J PAT. DKT. SECTION

Date Mailed: 05/15/2007

Receipt is acknowledged of this regular Patent Application. It will be considered in its order and you will be notified as to the results of the examination. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. **If an error is noted on this Filing Receipt, please mail to the Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria Va 22313-1450. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).**

Applicant(s)

Sandra Boom, Dordrecht, NETHERLANDS;
 Marielle-Henriette Eerdeken, Dilsen-Stokkem, BELGIUM;

Power of Attorney: The patent practitioners associated with Customer Number 000027777.

Domestic Priority data as claimed by applicant

This appln claims benefit of 60/745,229 04/20/2006 ABN
 and claims benefit of 60/749,515 12/12/2005

Foreign Applications

If Required, Foreign Filing License Granted: 10/17/2006

The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is **US11/534,623**

Projected Publication Date: 08/23/2007

Non-Publication Request: No

Early Publication Request: No

48

Title

USE OF PALIPERIDONE FOR THE TREATMENT OF A MENTAL DISORDER IN A
PSYCHIATRIC PATIENT WITH REDUCED HEPATIC FUNCTION

Preliminary Class

514

PROTECTING YOUR INVENTION OUTSIDE THE UNITED STATES

Since the rights granted by a U.S. patent extend only throughout the territory of the United States and have no effect in a foreign country, an inventor who wishes patent protection in another country must apply for a patent in a specific country or in regional patent offices. Applicants may wish to consider the filing of an international application under the Patent Cooperation Treaty (PCT). An international (PCT) application generally has the same effect as a regular national patent application in each PCT-member country. The PCT process **simplifies** the filing of patent applications on the same invention in member countries, but **does not result** in a grant of "an international patent" and does not eliminate the need of applicants to file additional documents and fees in countries where patent protection is desired.

Almost every country has its own patent law, and a person desiring a patent in a particular country must make an application for patent in that country in accordance with its particular laws. Since the laws of many countries differ in various respects from the patent law of the United States, applicants are advised to seek guidance from specific foreign countries to ensure that patent rights are not lost prematurely.

Applicants also are advised that in the case of inventions made in the United States, the Director of the USPTO must issue a license before applicants can apply for a patent in a foreign country. The filing of a U.S. patent application serves as a request for a foreign filing license. The application's filing receipt contains further information and guidance as to the status of applicant's license for foreign filing.

Applicants may wish to consult the USPTO booklet, "General Information Concerning Patents" (specifically, the section entitled "Treaties and Foreign Patents") for more information on timeframes and deadlines for filing foreign patent applications. The guide is available either by contacting the USPTO Contact Center at 800-786-9199, or it can be viewed on the USPTO website at <http://www.uspto.gov/web/offices/pac/doc/general/index.html>.

For information on preventing theft of your intellectual property (patents, trademarks and copyrights), you may wish to consult the U.S. Government website, <http://www.stopfakes.gov>. Part of a Department of Commerce initiative, this website includes self-help "toolkits" giving innovators guidance on how to protect intellectual property in specific countries such as China, Korea and Mexico. For questions regarding patent enforcement issues, applicants may call the U.S. Government hotline at 1-866-999-HALT (1-866-999-4158).

LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER Title 35, United States Code, Section 184 Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

up

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Bureau of Industry and Security, Department of Commerce (15 CFR parts 730-774); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

50

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-099050- -00000-0000

Fecha: 2007-09-24 16:26:24 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act: 411 PRESENTACION Folios: 50



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de 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 ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- Representación gráfica del esquema trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia