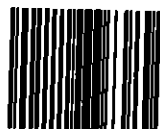


REPUBLICA DE COLOMBIA

SIC

SUPERINTENDENTE
DE INDUSTRIA Y COMERCIO



00 29997

CITU
TENT
VEN

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion 00029997 00000000

Folios 46

Fecha (AMD) 2000-04-26 15 37 48

Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombre y Apellidos o Razón Social

LILLY ICOS LLC

Nº de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Departamento o Estado

DELAWARE

Ciudad

WILMINGTON

Dirección

1209 ORANGE STREET WILMINGTON, DELAWARE 19801
ESTADOS UNIDOS

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

Dirección

Carrera 11 numero 93-43 oficina 404, Santa Fe de Bogotá, S A

DATOS DEL INVENTOR Son (4) Inventores Nacionalidad

(72) Nombre del Inventor (es)

- 1) EMMICK, Jeffrey Thomas - Estadounidense
- 2) FERGUSON, Kenneth Michael - Estadounidense
- 3) PULLMAN, William Ernest - Estadounidense
- 4) WHITAKER, John Steven - Estadounidense

Dirección y Domicilio

- 1) 6019 Timber Bend Drive, Plainfield, Indiana 46168, USA
- 2) 23221 14th Place West, Bothell, Washington 98021, USA
- 3) 3004 Towne Drive, Carmel, Indiana 46032, USA
- 4) 19340 162nd Avenue Woodinville, Washington 98072 USA

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **ARTICULOS DE FABRICACION**

PRIORIDAD REIVINDICADA

Si ☒

No ☐

(33) Estados Unidos

(32) Abril 30, 1999

(31) Nº Solicitud 60/132,036

Fuente Normativa Convenio de Paris Art 4º

CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/535

SOLPA 321

CCR/srr

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Articulos de fabricacion farmaceuticos que usan inhibidores de enzima fosfodiesterasa (PDE) altamente selectivos La presente invencion se refiere a inhibidores potentes de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) especifica para 3 5 -monofosfato de guanosina ciclico que cuando se incorporan en un producto farmaceutico en una dosificacion unitaria de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg son utiles para el tratamiento de la disfuncion sexual Los articulos de fabricacion descritos aqui se caracterizan por la inhibicion de PDE 5 selectiva y de acuerdo con esto proporcionan un beneficio en areas terapeuticas en las que se desea la inhibicion de PDE5 con minimización o eliminacion de efectos secundarios adversos resultantes de la inhibicion de otras enzimas fosfodiesterasa

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Juridica | ☐ |
| Poderes debidamente otorgados, o mencion de su protocolización ante la S I C | ☐ |
| Recibo de la tasa respectiva | ☒ |
| Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada) | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietario según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para resumen o para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms | ☐ |

**SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES
NUEVA Y DE MI PROPIEDAD**



FIRMA DEL APODERADO

C C 41 654 882

TP N° 20824 CSJ

ARTICULOS DE FABRICACION

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional N° de Serie 60/132 036, presentada el 30 de Abril de 1999

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invencion se refiere a inhibidores de enzima fosfodiesterasa (PDE) altamente selectivos y a su uso en articulos farmaceuticos de fabricacion. En particular, la presente invencion se refiere a inhibidores potentes de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) especifica para 3',5 - monofosfato de guanosina ciclico que, cuando se incorporan a un producto farmaceutico, son utiles para el tratamiento de la disfuncion sexual. Los articulos de fabricacion descritos aqui se caracterizan por la inhibición de PDE5 selectiva y de acuerdo con esto proporcionan un beneficio en areas terapeuticas en las que se desea la inhibicion de PDE5, con minimizacion o eliminacion de efectos secundarios adversos resultantes de la inhibición de otras enzimas fosfodiesterasa.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los efectos bioquimicos, fisiologicos y clinicos de los inhibidores de fosfodiesterasa especifica para 3' 5'-monofosfato de guanosina ciclico (PDE especifica para cGMP) sugieren su utilidad en una variedad de estados de enfermedad en los que se desea la modulacion de la funcion de los musculos lisos, renal, hemostática, inflamatoria y/o endocrina. La fosfodiesterasa especifica para cGMP de tipo 5 (PDE5) es la principal enzima hidrolizante de cGMP en el musculo liso vascular, y se ha presentado su expresion en el cuerpo cavernoso del pene (Taher y otros, *J Urol*, 149 285A (1993)). Asi la PDE5 es un objetivo atractivo en el tratamiento de la disfuncion sexual (Murray, *DN&P* 6(3) 150-56 (1993)).

Un producto farmaceutico que proporciona un inhibidor de PDE5 esta disponible y se comercializa actualmente bajo la marca comercial VIAGRA®. El ingrediente activo en el VIAGRA® es el sildenafil. El producto se vende como un articulo de fabricacion que incluye tabletas de 25, 50 y 100 mg de sildenafil y un prospecto. El prospecto dispone que el sildenafil es

un inhibidor mas potente de PDE5 que de otras fosfodiesterasas conocidas (mas de 80 veces para la inhibicion de PDE1, más de 1 000 veces para la inhibicion de PDE2, PDE3 y PDE4) La IC₅₀ para el sildenafil

contra PDE5 se ha presentado como 3 nM (*Drugs of the Future*, 22(2), pp 128-143 (1997)), y como 3.9 nM (Boolell y otros, *Int J of Impotence Res.* 8 p 47-52 (1996)) Se describe que el sildenafil tiene una selectividad de 4 000 veces para PDE5 frente a PDE3 y una selectividad de solo 10 veces para PDE5 frente a PDE6 Se teoriza que su falta relativa de selectividad para PDE6 es la base de anomalías relacionadas con la vision de color

Aunque el sildenafil ha obtenido un exito comercial significativo ha sido insuficiente debido a sus defectos secundarios adversos significativos, incluyendo rubor facial (10% de grado de incidencia) Los efectos secundarios adversos limitan el uso del sildenafil en pacientes que sufren anomalías visuales, hipertensión, y, lo más significativamente, por parte de individuos que usan nitratos organicos (Welds y otros, *Amer J of Cardiology*, 83(5A) pp 21(C)-28(C) (1999))

Se cree que el uso de sildenafil en pacientes que toman nitratos organicos provoca una caída clinicamente significativa en la presión sanguínea que podría poner al paciente en peligro De acuerdo con esto la etiqueta del envase para el sildenafil proporciona contraindicaciones estrictas contra su uso en combinacion con nitratos organicos (por ejemplo nitroglicerina, mononitrato de isosorbido, dinitrato de isosorbido, tetranitrato de eritrilo) y otros donantes de oxido nitrico en cualquier forma, ya sea regularmente o intermitentemente, debido a que el sildenafil potencia los efectos hipotensores de los nitratos Véase C R Conti y otros, *Amer J of Cardiology* 83(5A), pp 29C-34C (1999) Así, incluso con la disponibilidad del sildenafil sigue habiendo una necesidad de identificar productos farmaceuticos mejorados que sean utiles para tratar la disfuncion sexual

La presente invencion proporciona un artículo de fabricación para uso farmacéutico humano, que comprende un prospecto un recipiente y una forma de dosificación oral que comprende un inhibidor de PDE5 selectivo en dosificaciones unitarias entre aproximadamente 1

y aproximadamente 20 mg/forma de dosificación. Los efectos beneficiosos de la presente invención se observaron en estudios clínicos y a través del descubrimiento de que un inhibidor de PDE5 selectivo que cumple los siguientes criterios permite la administración oral eficaz de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/forma de dosificación sin contraindicaciones generalmente requeridas para los productos inhibidores de PDE5, tales como advertencias dirigidas a las anomalías de la visión. Un inhibidor de PDE5 selectivo de la presente invención exhibe

1) una diferencia de al menos 100 veces en los valores de IC_{50} para la inhibición de PDE5 frente a PDE6 para un inhibidor de PDE5 particular (es decir, el valor de IC_{50} frente a PDE5 es al menos 100 veces menor que el valor de IC_{50} frente a PDE6),

2) una diferencia de al menos 1000 veces en los valores de IC_{50} para la inhibición de PDE5 frente a PDE1c, y

3) un valor de IC_{50} menor que 10 nM

Significativamente, los estudios clínicos también revelaron que puede proporcionarse un producto eficaz que tiene una tendencia reducida a provocar rubor en individuos susceptibles. Lo más inesperadamente, el producto también puede administrarse con efectos secundarios clínicamente insignificantes asociados con los efectos combinados de un inhibidor de PDE5 y un nitrato orgánico. Así, la contraindicación que se creía necesaria para un producto que contiene un inhibidor de PDE5 es innecesaria cuando se usa un inhibidor de PDE5 selectivo, como el definido anteriormente, según se describe aquí. Así, la presente invención proporciona una terapia eficaz para la disfunción sexual en individuos que previamente no podían tratarse o sufrían efectos secundarios inaceptables, incluyendo individuos que tenían enfermedad cardiovascular, tales como en individuos que requerían terapia de nitratos, que habían sufrido un infarto de miocardio más de tres meses antes del comienzo de la terapia para la disfunción sexual y que sufrían fallo cardíaco congestivo de clase 1 según se define por the New York Heart Association (NYHA), o individuos que sufrían anomalías de la visión.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invencion proporciona un articulo de fabricacion para uso farmaceutico? humano, que comprende un prospecto, un recipiente y una forma de dosificacion oral que
5 comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg de un inhibidor de PDE5 selectivo por forma de dosificacion

La presente invencion proporciona además un metodo para tratar estados en los que se desea la inhibicion de PDE5, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una forma de dosificacion oral que contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg de un
10 inhibidor de PDE5 selectivo, segun sea necesario, hasta una dosis total de 20 mg/dia La invencion proporciona ademas el uso de una forma de dosificación oral que comprende un inhibidor de PDE5 selectivo en una dosificacion de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg, para el tratamiento de la disfuncion sexual

Estados especificos que pueden tratarse mediante el metodo y el articulo de la presente invencion incluyen, pero no se limitan a, disfuncion erectil masculina y disfuncion sexual
15 femenina, particularmente trastorno de excitacion femenina, conocido tambien como trastorno de excitación sexual femenina

En particular, la presente invención proporciona un articulo de fabricacion para uso farmaceutico humano, que comprende

20 (a) una forma de dosificacion oral que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg de un inhibidor de PDE5 selectivo que tiene

(i) una diferencia de al menos 100 veces en los valores de IC_{50} para la inhibicion de PDE5 frente a PDE6

(ii) una diferencia de al menos 1000 veces en los valores de IC_{50} para la inhibicion
25 de PDE5 frente a PDE1c,

(iii) una IC_{50} menor que 10 nM, y

(iv) una biodisponibilidad suficiente para que sea eficaz en dosificaciones orales

unitarias de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg,

(b) un prospecto que dispone que el inhibidor de PDE es útil para tratar la disfunción sexual en un paciente que lo necesite y que está exento de contraindicaciones asociadas con la administración de nitratos orgánicos, y

5 (c) un recipiente

La presente invención proporcionada, además, un artículo de fabricación para uso farmacéutico humano, que comprende

(a) una forma de dosificación oral que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg de un inhibidor de PDE5 selectivo que tiene

10 (i) una diferencia de al menos 100 veces en los valores de IC_{50} para la inhibición de PDE5 frente a PDE6

(ii) una diferencia de al menos 1000 veces en los valores de IC_{50} para la inhibición de PDE5 frente a PDE1c,

(iii) una IC_{50} menor que 10 nM, y

15 (iv) una biodisponibilidad suficiente para que sea eficaz en dosificaciones orales unitarias de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg,

(b) un prospecto que dispone que el inhibidor de PDE es útil para tratar la disfunción sexual en un paciente que lo necesite y que usa un nitrato orgánico, y

(c) un recipiente

20 La presente invención proporciona también un artículo de fabricación para uso farmacéutico humano, que comprende

(a) una forma de dosificación oral que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg de un inhibidor de PDE5 selectivo que tiene

25 (i) una diferencia de al menos 100 veces en los valores de IC_{50} para la inhibición de PDE5 frente a PDE6

(ii) una diferencia de al menos 1000 veces en los valores de IC_{50} para la inhibición de PDE5 frente a PDE1c,

(iii) una IC_{50} menor que 10 nM, y

(iv) una biodisponibilidad suficiente para que sea eficaz en dosificaciones orales unitarias de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg

(b) un prospecto que dispone que el inhibidor de PDE es util para tratar la disfuncion sexual en un paciente que lo necesite y que esta sufriendo un estado seleccionado del grupo que consiste en una enfermedad retinal, propension al rubor, propension a anormalidades en la vision, fallo cardiaco congestivo de clase 1 un infarto de miocardio 90 dias o mas antes del comienzo del tratamiento de la disfuncion sexual, y combinaciones de los mismos, y

(c) un recipiente

DESCRIPCION DETALLADA

Para los propósitos de la presente invencion, segun se divulga y se describe aqui, los siguientes terminos y abreviaturas se definen como sigue

El término "recipiente" significa cualquier receptaculo y cierre para el mismo adecuado para almacenar, transportar, aportar y/o manejar un producto farmaceutico

El término ' IC_{50} ' es la medida de la potencia de un compuesto para inhibir una enzima PDE particular (por ejemplo, PDE1c, PDE5 o PDE6) La IC_{50} es la concentracion de un compuesto que da como resultado 50% de inhibición de enzima en un experimento de respuesta a una dosis simple La determinación del valor IC_{50} para un compuesto se lleva a cabo fácilmente mediante una metodologia in vitro conocida descrita generalmente en Y Cheng y otros, *Biochem Pharmacol*, 22 pp 3099-3108 (1973)

El término "prospecto" significa la información que acompaña al producto que proporciona una descripcion de como administrar el producto junto con los datos de seguridad y eficacia requeridos para permitir que el médico, el farmacéutico y el paciente lleven a cabo una decision informada en cuanto al uso del producto El prospecto se considera generalmente como la "etiqueta para un producto farmacéutico

El término "forma de dosificacion oral" se usa en un sentido general para hacer referencia a productos farmaceuticos administrados oralmente Es sabido por los expertos en la tecnica que

las formas de dosificación oral incluyen formas tales como formulaciones líquidas, tabletas, cápsulas y capsulas de gelatina

El termino "inhibidor de PDE5 selectivo" se define como un inhibidor de PDE5 que tiene

5 1) un valor de IC_{50} para la inhibición de PDE5 al menos 100 veces menor que el valor de IC_{50} para la inhibición de PDE6,

 2) un valor de IC_{50} para la inhibición de PDE5 al menos 1 000 veces menor que el valor de IC_{50} para la inhibición de PDE1c, y

 3) un valor de IC_{50} para la inhibición de PDE5, menor que 10 nM

10 Los inhibidores de PDE5 selectivos varían significativamente en estructura química, y su uso en la presente invención no depende de la estructura química, sino en cambio de los parámetros de selectividad y potencia descritos aquí

El termino "anormalidades de la visión" significa una visión anormal caracterizada por visión azulada-verdosa que se cree que esta provocada por la inhibición de PDE6

15 El termino "rubor" significa un enrojecimiento episódico de la cara y el cuello atribuido a una vasodilatación provocada por la ingestión de un fármaco habitualmente acompañado por una sensación de calor en la cara y el cuello y a veces acompañado por transpiración

El termino "fármaco libre" significa partículas sólidas de fármaco no embebidas íntimamente en un coprecipitado polimérico

20 Como se indica previamente la presente invención se dirige a un artículo de fabricación para uso farmacéutico humano, que comprende un prospecto, un recipiente y una forma de dosificación que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg de un inhibidor de PDE5 selectivo por forma de dosificación unitaria. Un inhibidor de PDE5 selectivo útil en la presente invención es un inhibidor de PDE5 que tiene

25 1) una diferencia de al menos 100 veces en los valores de IC_{50} para la inhibición de PDE5 frente a PDE6

 2) una diferencia de al menos 1000 veces en los valores de IC_{50} para la inhibición de

PDE5 frente a PDE1c y

3) un valor de IC_{50} menor que 10 nM,

y esta suficientemente biodisponible para ser eficaz en dosificaciones unitarias de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg

5 La diferencia se expresa como una relacion de PDE6/PDE5 de valores de IC_{50} , es decir, la relación del valor de IC_{50} frente a PDE6 al valor de IC_{50} frente a PDE5 (PDE6/PDE5) es mayor que 100, más preferiblemente mayor que 300, y lo mas preferiblemente mayor que 500

De forma similar, la relación del valor de IC_{50} frente a PDE1c al valor de IC_{50} frente a PDE5 (PDE1c/PDE5) es mayor que 1000 Los inhibidores de PDE5 prefendos tienen una
10 diferencia de mas de 3 000 veces entre la inhibicion de PDE5 y PDE1c, más preferiblemente una diferencia de mas de 5 000 veces entre el valor de IC_{50} frente a PDE5 y PDE1c La potencia del inhibidor, que se representa por el valor de IC_{50} frente a PDE5, es menor que 10 mM, preferiblemente menor que 5 mM, mas preferiblemente menor que 2 mM, y lo más preferiblemente menor que 1 mM.

15 El prospecto proporciona una descripcion de como administrar un producto farmaceutico junto con los datos de seguridad y eficacia requeridos para permitir que el medico, el farmaceutico y el paciente lleven a cabo una decision informada en cuanto al uso del producto El prospecto se considera generalmente como la etiqueta del producto farmaceutico El prospecto incorporado en el presente articulo de fabricacion indica que el inhibidor de PDE5 selectivo es
20 util en el tratamiento de estados en los que se desea la inhibicion de PDE5 El prospecto tambien proporciona instrucciones para administrar una o mas formas de dosificación unitarias de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg segun sea necesario hasta una dosis total máxima de 20 mg al día Preferiblemente, la dosis administrada es de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg/día, mas preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 15
25 mg, y lo mas preferiblemente una forma de dosificación de aproximadamente 5 mg o aproximadamente 10 mg administrada una vez al día, segun sea necesario

Estados preferidos que han de tratarse incluyen la disfunción sexual (incluyendo

disfuncion erectil masculina y disfuncion sexual femenina, y mas preferiblemente el trastorno de excitacion sexual femenina (FAD)) El estado preferido que ha de tratarse es la disfuncion erectil masculina

Significativamente, el prospecto apoya el uso del producto para tratar la disfunción sexual en pacientes que sufren una enfermedad retinal, por ejemplo retinopatía diabética o retinitis pigmentosa, o en pacientes que están usando nitratos orgánicos. Así, el prospecto está libre preferiblemente de contraindicaciones asociadas con estos estados y particularmente la administración de la forma de dosificación con un nitrato orgánico. Mas preferiblemente el prospecto también está libre de cualesquiera precauciones o advertencias tanto asociadas con enfermedades retinales, particularmente retinitis pigmentosa, como asociadas con individuos propensos a anomalías de la visión. Preferiblemente, el prospecto también da cuenta de incidencias de rubor por debajo de 2%, preferiblemente por debajo de 1% y lo más preferiblemente por debajo de 0.5% de los pacientes a los que se ha administrado la forma de dosificación. El grado de incidencia del rubor demuestra una mejora marcada sobre los productos farmacéuticos anteriores que contienen un inhibidor de PDE5

El recipiente usado en el presente artículo de fabricación es convencional en las técnicas farmacéuticas. Generalmente el recipiente es un envase en lámina al vacío, un sobre de papel metalizado, una botella de vidrio o plástico y una tapa o cierre adjunto, u otro artículo tal adecuado para el uso por el paciente o el farmacéutico. Preferiblemente, el recipiente está dimensionado para alojar de 1 a 1000 formas de dosificación sólidas, preferiblemente de 1 a 500 formas de dosificación sólidas, y lo mas preferiblemente de 5 a 30 formas de dosificación sólidas

Es sabido por los expertos en la técnica que las formas de dosificación orales incluyen, por ejemplo, formas tales como formulaciones líquidas, tabletas, capsulas y capsulas de gelatina. Preferiblemente, las formas de dosificación son formas de dosificación sólidas, particularmente tabletas que comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg de un inhibidor de PDE5 selectivo. Cualesquiera excipientes farmacéuticamente aceptables para uso oral son adecuados para la preparación de tales formas de dosificación. Formas de dosificación

farmaceuticas adecuadas incluyen formas de coprecipitado descritas, por ejemplo en la Patente de EE UU N° 5 985 326 de Butler, incorporada aqui mediante referencia En modalidades preferidas la forma de dosificacion unitaria de la presente invencion es un solido libre de una forma de coprecipitado del inhibidor de PDE5, pero contiene en cambio un inhibidor de PDE5 sólido como un farmaco libre

Preferiblemente, las tabletas comprenden excipientes farmaceuticos generalmente reconocidos como seguros, tales como lactosa, celulosa microcristalina, almidon, carbonato cálcico, estearato magnesico, ácido estearico, talco y dióxido de silicio coloidal, y se preparan mediante tecnicas de fabricacion farmaceuticas estandar como las descritas en *Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed.*, Mack Publishing Co, Easton, PA (1990) Tales tecnicas incluyen, por ejemplo granulacion en humedo seguida por secado molienda y compresion en tabletas con o sin revestimiento con pelicula, granulacion en seco seguida por molienda, compresión en tabletas con o sin revestimiento con pelicula combinacion en seco seguida por compresión en tabletas, con o sin revestimiento con pelicula tabletas moldeadas, granulacion en humedo secado y carga en capsulas de gelatina combinacion en seco cargada en capsulas de gelatina, o suspension y solucion cargada en cápsulas de gelatina Generalmente, las formas de dosificacion solidas tienen marcas identificativas que estan grabadas o impresas sobre la superficie

La presente invención se basa en experimentos y pruebas clinicas detallados, y las observaciones inesperadas de que los efectos secundarios que se creia previamente que eran indicativos de inhibicion de PDE5 pueden reducirse hasta niveles clinicamente insignificantes mediante la seleccion de un inhibidor de PDE5 selectivo que tiene las caracteristicas especificas esbozadas aqui, a saber

1) una diferencia de al menos 100 veces en los valores de IC_{50} para la inhibicion de PDE5 frente a PDE6

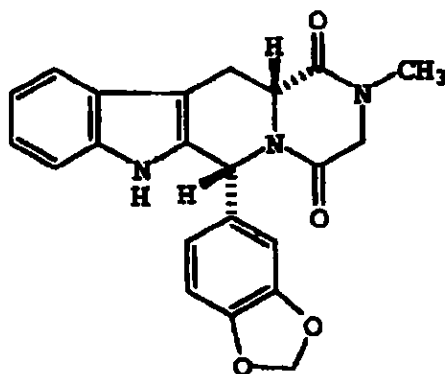
2) una diferencia de al menos 1000 veces en los valores de IC_{50} para la inhibicion de PDE5 frente a PDE1c y

- 12 -

3) un valor de IC_{50} , para la inhibición de PDE5 menor que 10 nM

Esta observación inesperada permitía el desarrollo de artículos de fabricación que incorporan un inhibidor de PDE5 selectivo en formas de dosificación unitarias de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg que, cuando se administran oralmente, minimiza los efectos secundarios no deseados que previamente se creían inevitables. Estos efectos secundarios incluyen rubor facial, anormalidades de la visión y una disminución significativa en la presión sanguínea, cuando el inhibidor de PDE5 se administra solo o en combinación con un nitrato orgánico. El efecto mínimo de un inhibidor de PDE5 presente, administrado en formas de dosificación unitarias de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg sobre la PDE6 también permite la administración de un inhibidor de PDE5 selectivo a pacientes que sufren una enfermedad retinal como retinopatía diabética o retinitis pigmentosa.

Un inhibidor de PDE5 selectivo tal, es decir, (6R-trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metilpirazino[1',2',1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona, llamado alternativamente (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1',6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona, se describe en la Patente de EE UU Nº 5 859 006 de Daugan, y se representa por la fórmula estructural (I)



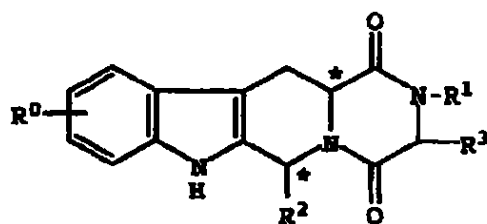
(I)

Se demostró en estudios clínicos humanos que el compuesto de fórmula (I) ejerce un impacto mínimo sobre la presión sanguínea sistólica cuando se administra junto con nitratos orgánicos. En contraste, el sildenafil, cuando se administra con nitratos, muestra una disminución tanto como cuatro veces mayor en la presión sanguínea sistólica sobre un placebo, lo que conduce a las

contraindicaciones en el prospecto del VIAGRA[®], y a advertencias a ciertos pacientes

Los inhibidores de PDE5 selectivos varían significativamente en estructura química, y el uso de un inhibidor de PDE5 selectivo, según se define en la presente invención, no depende de una estructura química particular, sino en cambio de los parámetros críticos esbozados aquí. Sin embargo, compuestos preferidos que tienen la potencia y la selectividad requeridas pueden identificarse fácilmente mediante pruebas descritas aquí a partir de las descritas en la Patente de EE UU N° 5 859 006 de Dagan, la Patente de EE UU N° 5 981 597 de Dagan y otros y la Patente de EE UU N° 6 001 847 de Dagan y otros, cada una de las cuales se incorpora aquí mediante referencia.

Los compuestos preferidos de la Patente N° 5 859 006 de Dagan y la Patente de EE UU N° 5 981 527 de Dagan y otros se representan por la fórmula estructural (II)



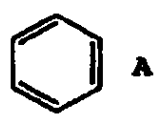
(II)

en la que R⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, (cicloalquil de 3 a 8 átomos de carbono)-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), aril-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono) en donde arilo es fenilo o fenilo sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, metilendioxi y mezclas de los mismos, y heteroaril-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono) en donde el heteroarilo es tienilo, furilo o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con de uno a

tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halogeno, alquilo de 1 a 6 atomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y mezclas de los mismos,

R² representa un anillo aromatico monociclico opcionalmente sustituido seleccionado de benceno, tofeno furano y piridina, o un anillo biciclico opcionalmente sustituido



unido al resto de la molécula a traves de uno de los atomos de carbono del anillo bencénico y en donde el anillo condensado A es un anillo de 5 o 6 miembros saturado o parcialmente o completamente insaturado, y comprende atomos de carbono y opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxigeno azufre y nitrógeno

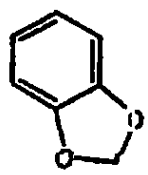
10 R³ representa hidrógeno o alquilo de 1 a 3 atomos de carbono, o R¹ y R³ juntos representan una cadena de alquilo o alquenilo de 3 o 4 miembros y sales y solvatos de los mismos

Otros compuestos preferidos son los de formula (II), en la que

R⁰ es hidrógeno, halógeno o alquilo de 1 a 6 atomos de carbono,

15 R¹ es hidrogeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

R² es el anillo biciclico



que puede estar opcionalmente sustituido por uno o mas grupos seleccionados de halogeno y alquilo de 1 a 3 atomos de carbono y

20 R³ es hidrogeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono

La siguiente Tabla 1 ilustra valores de IC₅₀ de PDE5 y PDE6 para inhibidores de PDE5 selectivos representativos descritos en la Patente de EE UU N° 5 859 006, segun se determina mediante los procedimientos descritos aqui

Tabla 1

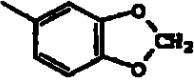
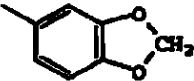
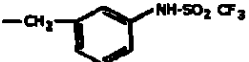
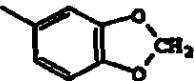
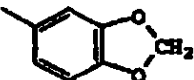
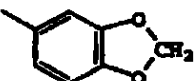
17

Compuesto	IC ₅₀ de PDE5 (nM)	IC ₅₀ de PDE6 (nM)	PDE6/PDE5
1	5	663	133
2	2	937	469
3	2	420	210
4	5	729	146
5	2,5	3400	1360

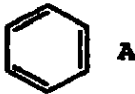
El Compuesto 5 en la Tabla 1 tiene la formula estructural (I) y adicionalmente muestra una IC₅₀ contra PDE1c de 10 000 y una relacion de PDE1c/PDE5 de 4 000

Las estructuras de los Compuestos N° 1-5 en la Tabla 1 son como en la formula estructural (II) en la que R⁰, R¹, R² y R³ son como sigue

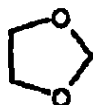
5

Compuesto	R ⁰	R ¹	R ²	R ³
1	H			H
2	H	CH ₃		H
3	H			H
4	H	H		CH ₃
5	H	CH ₃		H

Los datos de la Tabla 1 indican que un compuesto de formula estructural (I), en la que R¹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 atomos de carbono, R² es



y R³ es hidrógeno, es especialmente preferido Preferiblemente, A es



Compuestos preferidos son

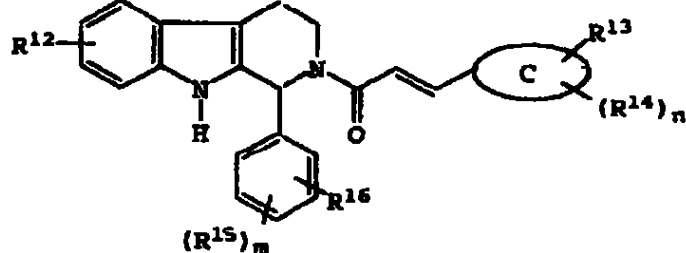
(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)pirazino-[2',1'6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona, y

(3S,6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2,3-dimetil-6-(3,4-metilendioxifenil)-pirazino[2',1'6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona,

y sales solvatos (por ejemplo, hidratos) fisiológicamente aceptables y de los mismos

Otros compuestos ejemplares útiles en la presente invención son los descritos en la
10 Patente de EE UU N° 6 001 847 de Daugan y otros y WO97/43287 incorporados aquí mediante referencia

Compuestos ejemplares adicionales para usar en la presente invención se describen en la
solicitud PCT PCT/EP98/06050, que señala la U S titulada "Chemical Compounds", inventores
A. Bombrun y F. Gellibert cuya descripción se incorpora específicamente aquí mediante
15 referencia Esta clase de compuestos tiene la fórmula estructural (III)



(III)

y sales y solvatos (por ejemplo hidratos) en donde

C representa un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un
heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno nitrógeno y azufre

20 R¹² representa hidrógeno o halógeno,

R¹³ se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno,

nitro (NO₂),

trifluorometilo,

trifluorometoxi,

5 halogeno

ciano (CN),

un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, opcionalmente sustituido con C(=O)OR^a o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

10 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con OR^h,

alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono,

C(=O)R^h,

OC(=O)OR^h

C(=O)OR^h,

15 (alquilen de 1 a 4 átomos de carbono)Het

(alquilen de 1 a 4 átomos de carbono)C(=O)OR^h,

O(alquilen de 1 a 4 átomos de carbono)C(=O)OR^h,

(alquilen de 1 a 4 átomos de carbono)O(alquilen de 1 a 4 átomos de carbono)C(=O)OR^h,

C(=O)NR¹SO₂R¹,

20 C(=O)(alquilen de 1 a 4 átomos de carbono)Het,

(alquilen de 1 a 4 átomos de carbono)NR^hR¹,

(alquilen de 2 a 6 átomos de carbono)NR^hR¹,

C(=O)NR^hR¹,

C(=O)NR^hR¹,

25 C(=O)NR^h(alquilen de 1 a 4 átomos de carbono)OR¹,

C(=O)NR^h(alquilen de 1 a 4 átomos de carbono)Het,

OR¹,

O(alquilen de 2 a 4 átomos de carbono)NR^hR¹,

O(alquilen de 1 a 4 átomos de carbono)CH(OR^h)CH₂NR^hR¹,

O(alquilen de 1 a 4 átomos de carbono)Het

O(alquilen de 2 a 4 átomos de carbono)OR^h,

5 O(alquilen de 2 a 4 átomos de carbono)NR^hC(=O)OR^h,

NR^hR¹,

NR^h(alquilen de 1 a 4 átomos de carbono)NR^hR¹,

NR^hC(=O)R¹,

NR^hC(=O)NR^hR¹,

10 N(SO₂(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono))₂,

NR^h(SO₂(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)),

SO₂NR^hR¹,

y OSO₂trifluorometilo

15 R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OR^h, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NO₂ y NR^hR¹,

o R¹³ y R¹⁴ se toman juntos para formar un componente de cadena de alquilen o alquilenilo de 3 ó 4 miembros de un anillo de 5 ó 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo,

20 R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrogeno, halógeno, NO₂, trifluorometoxi, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, O(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) y C(=O)OR^h,

R¹⁶ es hidrógeno,

o R¹⁵ y R¹⁶ se toman juntos para formar un componente de cadena de alquilen o alquilenilo de 3 o 4 miembros de un anillo de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo,

25 Het representa un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno nitrógeno y azufre y opcionalmente sustituido con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R^h y R^i pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrogeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

R^j representa fenilo o cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono en donde el fenilo o el cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o mas átomos de halógeno, uno o mas $C(=O)OR^h$, o uno o mas OR^h ,

n es un numero entero 1, 2 ó 3, y

m es un numero entero 1 ó 2

PREPARACIONES

Preparación de PDE5 Humana

La producción recombinante de PDE5 humana se llevo a cabo esencialmente como se describe en el Ejemplo 7 de la Patente de EE UU N° 5 702 936 incorporada aqui mediante referencia, excepto que el vector de transformacion de levadura empleado, que se deriva del plasmido ADH2 basico descrito en V Price y otros, *Methods in Enzymology* 1985 paginas 308-318 (1990), incorporaba secuencias promotora y terminadora ADH2 de levadura en lugar de las secuencias promotora y terminadora ADH1 y el huésped *Saccharomyces cerevisiae* era la cepa BJ2-54 deficiente en proteasa depositada el 31 de Agosto de 1998 en the American Type Culture Collection, Manassas, Virginia, bajo el numero de registro ATCC 74465 Las células huesped transformadas se hicieron crecer en 2 x medio SC-leu, pH 6,2, con metales traza y vitaminas. Despues de 24 horas, se añadió medio YEP que contenía glicerol hasta una concentración final de 2 x YEP/3% de glicerol. Aproximadamente 24 horas mas tarde, las células se recogieron, se lavaron y se almacenaron a -74°C

Los pelets de células (29 g) se descongelaron sobre hielo con un volumen igual de tampon de lisis (Tris-Cl 25 mM, pH 8, $MgCl_2$ 5 mM, ditiotretitol 0,25 mM, benzamidina 1 mM y $ZnSO_4$ 10 μM) Las células se sometieron a lisis en un microfluidizador con N_2 a 20 000 psi. El lisado se centrifugo y se filtro a traves de filtros desechables de 0,45 μm . El filtrado se aplico a una columna de 150 ml de Q Sepharose Fast Flow (Pharmacia). La columna se lavó con 1,5 volúmenes de Tampon A (Bis-Tris Propano 20 mM, pH 6,8, $MgCl_2$ 1 mM, ditiotretitol 0 25 mM,

ZnSO₄ 10 µM) y se eluyó con un gradiente por etapas de NaCl 125 mM en Tampon A seguido por un gradiente lineal de NaCl 125-1000 mM en Tampon A

Las fracciones activas del gradiente lineal se aplicaron a una columna de hidroxiapatito de 180 ml en Tampón B (Bis-Tris Propano 20 mM (pH 6,8), MgCl₂ 1 mM, ditiotreitol 0,25 mM, ZnSO₄ 10 µM y KCl 250 mM) Despues de la carga, la columna se lavo con 2 volúmenes de Tampón B y se eluyo con un gradiente lineal de fosfato potasico 0-125 mM en Tampon B Las fracciones activas se agruparon, se precipitaron con sulfato amonico al 60% y se resuspendieron en Tampon C (Bis-Tris Propano 20 mM, pH 6,8, NaCl 125 mM, ditiotreitol 0,5 mM y ZnSO₄ 10 µM) La agrupacion de fracciones se aplicó a una columna de 140 ml de Sephacryl S-300 HR y se eluyo con Tampon B Las fracciones activas se eluyeron hasta glicerol al 50% y se almacenaron a -20°C Las preparaciones resultantes eran aproximadamente 85% puras por SDS-PAGE

Ensayo para la Actividad de PDE

La actividad de PDE5 puede medirse mediante ensayos estándar en la tecnica Por ejemplo la actividad especifica de cualquier PDE puede determinarse como sigue Se realizaron ensayos de PDE que utilizan una tecnica de separación con carbon vegetal esencialmente como la descrita en Loughney y otros, (1996) *The Journal of Biological Chemistry*, 271 796-806 En este ensayo, la actividad de PDE5 convierte [³²P]cGMP en [³²P]5'GMP en proporcion a la cantidad de actividad de PDE5 presentes El [³²P]5'GMP se convierte a continuación cuantitativamente en [³²P]fosfato libre y adenosina no marcada mediante la acción de 5'-nucleotidasa de veneno de serpiente De ahí que la cantidad de [³²P]fosfato liberado sea proporcional a la actividad de la enzima El ensayo se realiza a 30°C en una mezcla de reaccion de 100 µl que contiene (concentraciones finales) Tris-Cl 40 mM (pH 8,0), ZnSO₄ 1 µM, MgCl₂ 5 mM y 0.1 mg/ml de albumina de suero bovino La PDE5 esta presente en cantidades que dan <30% de hidrólisis total de sustrato (condiciones de ensayo lineales) El ensayo se inicia mediante la adicion de sustrato ([³²P]cGMP 1 mM) y la mezcla se incuba durante 12 minutos Se añaden a continuacion 75 µg de veneno de *Crotalus atrox* y la incubacion se continua durante 3

minutos mas (15 minutos totales) La reaccion se detiene mediante la adiccion de 200 µl de carbon vegetal activado (suspension de 25 mg/ml en NaH_2PO_4 0,1 M, pH 4) Despues de la centrifugacion (750 x g durante 3 minutos) para sedimentar el carbon vegetal se toma una muestra del sobrenadante para la determinación de la radiactividad en un contador de centelleo y se calcula la actividad de PDE5 Las preparaciones tenian actividades especificas de aproximadamente 3 µmoles de cGMP hidrolizados por minuto por miligramo de proteína

Preparación de PDE6 Bovina

La PDE6 bovina fue suministrada por el Dr N Virmaux, INSERM U338 Estrasburgo Se prepararon retinas bovinas como se describe por Virmaux y otros, *FEBS Letters* 12(6) pp 325-328 (1971) y véase tambien A. Sitaramayya y otros, *Exp Eye Res* 25 pp 163-169 (1977) Brevemente a no ser que se indique otra cosa, todas las operaciones que se realizaron en frio y con luz roja oscura. Los ojos se mantuvieron en frio y en la oscuridad durante hasta 4 horas despues del sacrificio

La preparacion de segmento externo retinal (ROS) bovino seguia basicamente los procedimientos descritos por Schichi y otros *J Biol Chem*, 224 529 (1969) En un experimento tipico, se trituraron 35 retinas bovinas en un mortero con 35 ml de tampon de fosfato 0,066 M, pH 7.0 llevado hasta 40% con sacarosa, seguido por homogeneizacion en un homogeneizador de Potter (20 recorridos hacia arriba y hacia abajo) La suspension se centrifugó a 25 000 x g durante 20 minutos El pelet se homogeneizo en 7,5 ml de tampón de fosfato 0,006 M (40% en sacarosa) y se estratifico cuidadosamente bajo 7.5 ml de tampon de fosfato (que no contenía sacarosa) La centrifugacion se efectuo en un rotor oscilante a 45 000 x g durante 20 minutos, y se produjo un pelet que es negro en el fondo y tambien una banda roja en la interfase fosfato 0.066 M-sacarosa al 40%/fosfato 0,066 M (ROS en bruto) El material rojo en la interfase se retiro, se diluyo con tampón de fosfato se centrifugó hasta un pelet y se redistribuyo en sacarosa al 40% tamponada como se describe anteriormente Este procedimiento se repitió 2 o 3 veces hasta que no se formaba pelet El ROS purificado se lavo en tampon de fosfato y finalmente se centrifugo hasta un pelet a 25 000 x g durante 20 minutos Todos los materiales se mantuvieron congelados hasta

que se usaban

Se prepararon extractos hipotónicos suspendiendo ROS aislado en Tris-Cl 10 mM, pH 7.5, EDTA 1 mM y ditioeritritol 1 mM, seguido por centrifugación a 100 000 x g durante 30 minutos

5 Se informó de que la preparación tenía una actividad específica de aproximadamente 35 nmoles de cGMP hidrolizados por minuto por miligramo de proteína

Preparación de PDE1c a partir de Células de *Spodoptera fugiperda* (Sf9)

Pelets de células (5 g) se descongelaron sobre hielo con 20 ml de Tampon de Lisis (MOPS 50 mM pH 7.4 ZnSO₄ 10 µM, CaCl₂ 0.1 mM, DTT 1 mM, benzamidina HCl 2 mM, 5 µg/ml de cada una de pepstatina, leupeptina y aprotinina) Las células se sometieron a lisis mediante el paso a través de una celda presurizada francesa (SLM-Aminco) mientras las temperaturas se mantenían por debajo de 10°C El homogenado de células resultante se centrifugo a 36 000 rpm a 4°C durante 45 minutos en una ultracentrifuga Beckman usando un rotor Tipo TI45 El sobrenadante se descarto y el pelet resultante se resuspendió con 40 ml de Tampón de Solubilización (Tampón de Lisis que contenía NaCl 1 M, MgCl₂ 0.1 M, CaCl₂ 1 mM, 20 µg/ml de calmodulina y Sulfobetaina SB12 al 1% (Z3-12) mediante ultrasonidos usando un sintonizador VibraCell con una micropunta durante 3 x 30 segundos Esto se realizo en una mezcla triturada de hielo/sal para enfriamiento Despues de los ultrasonidos, la mezcla se mezclo lentamente durante 30 minutos a 4°C para acabar de solubilizar proteínas unidas a la membrana Esta mezcla se centrifugo en una ultracentrifuga Beckman usando un rotor tipo TI45 a 36 000 rpm durante 45 minutos El sobrenadante se diluyo con Tampon de Lisis que contenía 10 µg/ml de inhibidor de calpaina I y II La proteína precipitada se centrifugó durante 20 minutos a 9 000 rpm en un rotor JA-10 de Beckman El sobrenadante recuperado se sometió a continuación a Mimetic Blue AP Agarose Chromatography

25 Par desarrollar la Mimetic Blue AP Agarose Column, la resina se protegio inicialmente mediante la aplicación de 10 volúmenes de lecho de polivinilpirrolidona al 1% (es decir PM de 40 000) para bloquear sitios de unión no específica La PVP-40 débilmente unida se retiro

lavando con 10 volúmenes de lecho de NaCl 2 M, y citrato sódico 10 mM pH 3,4 Justo antes de la adición de la muestra de PDE1c solubilizada, la columna se equilibra con 5 volúmenes de lecho de Tampon de Columna A (MOPS 50 mM pH 7,4 ZnSO₄ 10 µM MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 0,1 mM, DTT 1 mM, benzamidina HCl 2 mM)

5 La muestra solubilizada se aplicó a la columna a un caudal de 2 ml/minuto con reciclado de modo que la muestra total se aplicaba de 4 a 5 veces en 12 horas Después de que la carga fuera completa, la columna se lavó con 10 volúmenes de columna de Tampon de Columna A, seguido por 5 volúmenes de columna de Tampon de Columna B (Tampon de Columna 5 que contiene 5'-AMP 20 mM) y seguido por 5 volúmenes de columna de Tampon de Columna C
10 (MOPS 50 mM, pH 7,4, ZnSO₄ 10 µM, CaCl₂ 0,1 mM, ditioneitol 1 mM y benzamidina HCl 2 mM) La enzima se eluyó en tres agrupaciones de fracciones sucesivas La primera agrupación de fracciones consistía en enzima procedente de un lavado con 5 volúmenes de lecho con Tampón de Columna C que contenía cAMP 1 mM La segunda agrupación de fracciones consistía en enzima procedente de un lavado con 10 volúmenes de lecho con Tampon de Columna C que contenía NaCl 1 M La agrupación de fracciones de enzima final consistía en un lavado con 5
15 volúmenes de lecho con Tampon de Columna C que contenía NaCl 1 M y cAMP 20 mM

Las agrupaciones activas de enzima se recogieron y el nucleótido cíclico se retiró a través de cromatografía de filtración en gel convencional o cromatografía sobre resinas de hidroxapatita Después de la retirada de nucleótidos cíclicos, las agrupaciones de enzima se
20 dializaron frente a Tampon de Dialisis que contenía MOPS 25 mM pH 7,4 ZnSO₄ 10 µM, NaCl 500 mM, CaCl₂ 1 mM, ditioneitol 1 mM, benzamidina HCl 1 mM, seguido por dialisis frente a Tampon de Dialisis que contenía 50% de glicerol La enzima se congeló rápidamente con la ayuda de hielo seco y se almacenó a -70°C

Las preparaciones resultantes eran aproximadamente >90% puras mediante SDS-PAGE
25 Estas preparaciones tenían actividades específicas de aproximadamente 0,1 a 10 µmol de cAMP hidrolizados por minuto por miligramo de proteína.

Determinaciones de Valores de IC₅₀

El parametro de interes al evaluar la potencia de un inhibidor de enzima competitivo de PDE5 y/o PDE1c y PDE6 es la constante de inhibicion, es decir, K_i . Este parametro puede aproximarse determinando la IC_{50} , que es la concentracion de inhibidor que da como resultado 50% de inhibición de enzima, en un experimento de respuesta a una sola dosis bajo las siguientes condiciones

La concentración de inhibidor es siempre mucho mayor que la concentracion de enzima, de modo que la concentracion de inhibidor libre (que es desconocida) se aproxima mediante la concentración de inhibidor total (que se conoce)

Se elige un intervalo adecuado de concentraciones de inhibidor (es decir estan presentes en el experimento concentraciones de inhibidor al menos varias veces mayores y varias veces menores que la K_i). Tipicamente las concentraciones de inhibidor variaban de 10 nM a 10 μ M

Las concentraciones de enzima y sustrato se eligen de modo que se consuma menos de 20% del sustrato en ausencia de inhibidor (proporcionando por ejemplo una hidrolisis del sustrato maxima de 10 a 15%), de modo que la actividad de la enzima es aproximadamente constante a lo largo del ensayo

La concentración de sustrato es menor de un décimo de la constante de Michaelis (K_m). Bajo estas condiciones, la IC_{50} se aproximara mucho a la K_i . Esto es debido a la ecuacion de Cheng-Prusoff que se refiere a estos dos parametros $IC_{50}=K_i(1+S/K_m)$, con $(1+S/K_m)$ aproximadamente 1 a valores bajos de S/K_m

El valor de IC_{50} se estima a partir de los puntos de datos ajustando los datos a un modelo adecuado de la interaccion de la enzima y el inhibidor. Cuando se sabe que esta interaccion implica la competicion simple del inhibidor con el sustrato puede usarse un modelo de dos parametros

$$Y=A/(1+x/B)$$

donde la y es la actividad de la enzima medida a una concentracion de inhibidor de x , A es la actividad en ausencia de inhibidor y B es la IC_{50} . Vease Y Cheng y otros, *Biochem Pharmacol* 22 3099-3108 (1973)

Los efectos de inhibidores de la presente invencion sobre la actividad enzimatica de preparaciones de PDE5 y PDE6 que se describen anteriormente se determinaron en cualquiera de dos ensayos que se diferencian entre si principalmente sobre la base de la escala y proporcionaban esencialmente los mismos resultados en términos de valores de IC₅₀. Ambos ensayos implicaban la modificacion del procedimiento de Wells y otros, *Biochim Biophys Acta* 384 430 (1975). El primero de los ensayos se realizo en un volumen total de 200 µl que contenia Tris 50 mM, pH 7.5, acetato de Mg 3 mM, EDTA 1 mM, 50 µg/ml de nucleotidasa de veneno de serpiente y [³H]-cGMP 50 nM (Amersham). Los compuestos de la invencion se disolvieron en DMSO finalmente presente a 2% en el ensayo. Los ensayos se incubaron durante 30 minutos a 30°C y se detuvieron mediante la adiccion de 800 µl de Tris 10 mM, pH 7.5, EDTA 10 mM, teofilina 10 mM, adenosina 0.1 mM y guanosina 0.1 mM. Las mezclas se cargaron en columnas QAE Sephadex de 0.5 ml y se eluyeron con 2 ml de formiato 0.1 M (pH 7.4). La radiactividad eluida se midió mediante conteo por centelleo en Optiphase Hisafe 3.

Se desarrollo un segundo ensayo de PDE en microplacas usando placas Multiscreen y una tubería de vacío. El ensayo (100 µl) contenia Tris 50 mM, pH 7.5, acetato de Mg 5 mM, EDTA 1 mM y 250 µg/ml de nucleotidasa de veneno de serpiente. Los otros componentes de la mezcla de reacción eran como se describe anteriormente. Al final de la incubación, el volumen total de los ensayos se cargo en una placa de microcolumna QAE Sephadex mediante filtración. La radiactividad libre se eluyo con 200 µl de agua de los que se analizaron partes alícuotas de 50 µl mediante conteo por centelleo segun se describe anteriormente.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar adicionalmente la preparacion de la invención reivindicada. No debe considerarse que el alcance de la presente invencion consista meramente en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Se preparo el compuesto de formula estructural (I) como se describe en la patente de EE UU 5 859 006 y se formulo en tabletas usando granulacion en humedo. Se disolvio povidona en agua para elaborar una solucion al 10%. El compuesto activo, celulosa microcristalina,

286

croscarmelosa sodica y laurilsulfato sodico se añadieron a un mezclador de alto cizallamiento y se mezclaron durante 2 minutos Los polvos se granularon en humedo con la solución de povidona y agua adicional segun se requiriera, para completar la granulación La mezcla resultante se seco en un secador de lecho fluido con aire de entrada a 70°C ± 5°C hasta que la
5 perdida durante el secado estaba por debajo de 2 5% Los granulos se hicieron pasar a traves de un Comil con un tamiz (o una criba) adecuado y se añadieron a un mezclador adecuado La croscarmelosa sodica y el laurilsulfato sódico extragranulares y la sílice anhídrica coloidal se hicieron pasar a traves de un tamiz adecuado (por ejemplo, 500 micras) y se añadieron al mezclador y se combinaron 5 minutos Se añadió estearato magnésico y se combino durante 2
10 minutos La combinacion se comprimió hasta una compresión/peso elegidos de 250 mg usando una herramienta concava, normal, redonda, de 9 mm

Las tabletas para el nucleo se revistieron con una suspension acuosa de Opadry OY-S-7322 usando un Accelacota (o una cubeta de revestimiento similar) usando aire de entrada a de 50°C a 70°C hasta que el peso de las tabletas se incrementaba en aproximadamente 8 mg Opadry
15 OY-S-7322 contiene metilhidroxipropilcelulosa, Farmacopea Europea, dióxido de titanio Farmacopea Europea, triacetina, Farmacopea de EE UU Opadry incrementa el peso de cada tableta hasta aproximadamente 258 mg La cantidad de revestimiento de película aplicado por tableta puede ser menor que la indicada dependiendo de la eficacia del procedimiento

Las tabletas se cargan en envases en lámina al vacío y se acompañan por un prospecto que
20 describe la seguridad y la eficacia del compuesto

Componente	Formulaciones	
	(mg por tableta)	
Inhibidor de PDE5 Selectivo ¹⁾	1	5
ftalato de Hidroxipropilmetilcelulosa	1	5
Celulosa Microcristalina	221,87	213,87
Croscarmelosa Sodica	5,00	5,00
Laurilsulfato Sodico	2,50	2,50

Sulfato de Povidona K30	9,38	9,38
Agua Purificada, Farmacopea de EE UU (agua para irrigacion)	c s	c s
Croscarmelosa Sodica	5,00	5,00
Laurilsulfato Sodico	2,50	2,50
Silice Anhidra Coloidal	0,50	0,50
Estearato Magnesico	1,25	1,25
Subtotal de Nucleos Totales	250,00	250,00
(Recubrimiento de Pelicula Opadry OY-S-7322)	aprox 8 mg	aprox 8 mg

¹⁾ Compuesto de formula estructural (I)

Ejemplo 2

La siguiente formula se usa para preparar una forma de dosificacion acabada que contiene 10 mg del compuesto de fórmula estructural (I)

Ingrediente	Cantidad (mg)
<u>Granulación</u>	
Inhibidor de PDE5 Selectivo ¹⁾	10,00
Monohidrato de Lactosa	153,80
Monohidrato de Lactosa (secado por pulverizacion)	25,00
Hidroxipropilcelulosa	4,00
Croscarmelosa Sódica	9,00

Hidroxipropilcelulosa (EF)	1,75
Laurilsulfato Sodico	0,70
	35,00
<u>Polvos Externos</u>	
Celulosa Microcristalina (granular-102)	37,50
Croscarmelosa Sodica	7,00
Estearato Magnésico (vegetal)	1,25
	Total 250 mg
Recubrimiento de película (aproximadamente) 11,25	

Se usa Agua Purificada, Farmacopea de EE UU en la fabricación de las tabletas El agua se retira durante el procesamiento y permanece en niveles mínimos en el producto acabado

Las tabletas se fabrican usando un procedimiento de granulación en húmedo Una descripción paso a paso del procedimiento es como sigue El fármaco y los excipientes que han de granularse se tamizan con seguridad El inhibidor de PDE5 selectivo se combina en seco con monohidrato de lactosa (secado por pulverización), hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica y monohidrato de lactosa La combinación en polvo resultante se granula con una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y laurilsulfato sódico usando un Powrex u otro granulador de alto cizallamiento adecuado Puede añadirse agua adicional para alcanzar el punto final deseado Puede usarse un molino para desagregar la granulación en húmedo y facilitar el secado La granulación en húmedo se seca usando un secador de lecho fluido o un horno de secado Una vez que el material está seco, puede clasificarse por dimensiones para eliminar cualesquiera aglomerados grandes La celulosa microcristalina, la croscarmelosa sódica y el estearato magnésico se tamizan con seguridad y se añaden a los granulos secos clasificados por tamaños Estos excipientes y la granulación en seco se mezclan hasta uniformidad usando un bidón de tamboreo un mezclador de cinta u otro equipo de mezclado adecuado El procedimiento de mezclado puede separarse en dos fases La celulosa microcristalina, la croscarmelosa sódica y

la granulacion secada se añaden al mezclador y se combinan durante la primera fase, seguido por la adicion del estearato magnesico a esta granulaci3n y una segunda fase de mezcladura.

La granulacion mezclada se comprime a continuacion en tabletas usando una maquina de compresion giratoria Las tabletas para el nucleo se revisten con pelicula con una suspensi3n acuosa de la mezcla de color apropiado en una cubeta de revestimiento (por ejemplo Accela Cota) Las tabletas revestidas pueden espolvorearse ligeramente con talco para mejorar las caracteristicas de manejo de las tabletas

Las tabletas se cargan en recipientes de pl3stico (30 tabletas/ recipiente) y se acompa1an de un prospecto que describe la seguridad y la eficacia del compuesto

Ejemplo 3

La siguiente formula se usa para preparar una forma de dosificacion acabada de 5 mg del compuesto de f3rmula estructural (I)

Ingrediente	Cantidad (mg)
Granulaci3n	
Inhibidor de PDE5 Selectivo ¹⁾	2,50
Monohidrato de Lactosa	79,395
Monohidrato de Lactosa (secado por pulverizacion)	12,50

Hidroxipropilcelulosa	2,00
Croscarmelosa Sódica	4,50
Hidroxipropilcelulosa (EF)	0,875
Laurilsulfato Sódico	0,35
<u>Polvos Externos</u>	
Celulosa Microcristalina (granular-102)	18,75
Croscarmelosa Sodica	3,50
Estearato Magnésico (vegetal)	0,63
	Total 125 mg
Recubrimiento de película (aproximadamente) 6,875	

Se preparo la forma de dosificación del Ejemplo 3 de una manera idéntica a la forma de dosificación del Ejemplo 2

Ejemplo 4

Cápsula con Solución		
Ingrediente	mg/Cápsula	Porcentaje (%)
Inhibidor de PDE5 Selectivo ¹⁾	10	2
PEG400 NF	490	98
Peso de Carga	500	100

5

Las capsulas de gelatina se cargan precisamente bombeando un volumen de carga exacto de formulacion de fármaco predisuelto a la cavidad parcialmente sellada de una cápsula Inmediatamente después de la carga por inyección de la formulacion de solucion de fármaco, la cápsula se sella térmicamente completamente

10

Las capsulas se cargan en recipientes de plastico y se acompañan de un prospecto

Ejemplo 5

Este estudio era un estudio de interaccion de fármacos, de farmacología clínica, de diseño cruzado, de dos vías, controlado por placebo, de doble anonimato aleatorizado que evaluaba los efectos hemodinámicos de la administración concomitante de un Fármaco de Estudio inhibidor de PDE5 selectivo (es decir el compuesto de fórmula estructural (I)) y nitratos de acción corta sobre voluntarios varones sanos. En este estudio, los sujetos recibían el Fármaco de Estudio en una dosis de 10 mg o un placebo, diariamente durante siete días. El sexto o séptimo día, los sujetos recibían nitroglicerina sublingual (0,4 mg) mientras estaban en posición supina sobre una mesa inclinada. La nitroglicerina se administró 3 horas después de la dosificación del Fármaco de Estudio, y todos los sujetos mantuvieron la tableta de nitroglicerina bajo la lengua hasta que se disolvía completamente. Los sujetos se incorporaron hasta 70° cada 5 minutos durante un total de 30 minutos con medida de la presión sanguínea y al ritmo cardíaco. No había interrupciones entre los veintidós sujetos varones sanos (edades de 19 a 60 años) que entraban en este estudio.

En un análisis preliminar de este estudio, el Fármaco de Ensayo era bien tolerado y no había casos adversos graves. No había cambios asociados con el Fármaco de Estudio en determinaciones de seguridad de laboratorio o ECGs de 12 conductores. Los casos adversos más comunes eran dolor de cabeza, dispepsia y dolor de espalda. El estudio demostró efectos mínimos sobre la media de la presión sanguínea sistólica y en la media máxima inducida por nitroglicerina en la presión sanguínea sistólica y sobre la disminución máxima inducida por nitroglicerina en la presión sanguínea sistólica entre todos los pacientes.

Ejemplo 6

En dos estudios controlados por placebo de doble anonimato aleatorizados, el compuesto de fórmula estructural (I), en un intervalo de dosis tanto de dosificación diaria como para una terapia a solicitud para encuentros y relaciones sexuales en el ámbito doméstico, se administró a pacientes que necesitaban del mismo. Dosis de 5 a 20 mg del compuesto de fórmula estructural (I) eran eficaces y no mostraron rubor ni informes de anomalías en la visión. Se encontró que una dosis de 10 mg del compuesto de fórmula estructural (I) era completamente eficaz y

mostraba efectos secundarios mínimos (sin rubor y sin informes de visión azulada)

La función erectil se evaluó mediante the International Index of Erectile Function (IIEF) (Rosen y otros, *Urology*, 49 pp 822-830 (1997)) diarios de intentos sexuales y una pregunta sobre la satisfacción global. El compuesto de fórmula estructural (I) mejoraba significativamente la función erectil tal como se evaluó en todos los puntos finales. El compuesto de la fórmula estructural (I) aumentó, de una manera significativa la función erectil a dosis comprendidas entre 1 y 20 mg en regímenes de dosis tanto "a solicitud" como diario.

Ejemplo 7

Un tercer estudio clínico era un estudio controlado por placebo de doble anonimato, aleatorizado, que usaba un compuesto de fórmula estructural (I) (Fármaco de Estudio) administrado "a solicitud" a pacientes con disfunción erectil masculina. El Fármaco de Estudio se administró durante un período de ocho semanas en el tratamiento de la disfunción eréctil (ED) masculina. La disfunción erectil (ED) se define como la incapacidad persistente para alcanzar y/o mantener una erección adecuada para permitir un comportamiento sexual satisfactorio. Dosificación "a solicitud" se define como la administración intermitente del Fármaco de Estudio antes de una actividad sexual esperada.

La población de estudio consistía en 212 hombres de al menos 18 años de edad con disfunción eréctil de moderada a severa. El Fármaco de Estudio se administró oralmente como tabletas de coprecipitado elaboradas de acuerdo con la Patente de EE UU N° 5 985 326 de Butler. El Fármaco de Estudio se administró en dosis de 2 mg, 5 mg, 10 mg y 25 mg "a solicitud", y no más de una vez cada 24 horas. El tratamiento con todos los nitratos, antifúngicos de azol (por ejemplo cetoconazol o itraconazol), warfarina, entromicina o antiandrogénos no se permitió en ningún momento durante el estudio. No se permitieron otras medicaciones, tratamientos o dispositivos aprobados o experimentales usados para tratar la ED. A 41 sujetos se les administró un placebo.

Las dos variables de eficacia principales eran la capacidad de un sujeto para penetrar a su pareja y su capacidad para mantener una erección durante la relación, según se medía por the

35

International Index of Erectile Function (IIEF) El IIEF Questionnaire contiene quince preguntas y es una medida breve y fiable de la función eréctil. Véase R.C. Rosen y otros, *Urology*, 49, pp 822-830 (1997)

Las variables de eficacia secundarias eran puntuaciones del dominio del IIEF para la función eréctil, la función orgásmica, el deseo sexual, la satisfacción en la relación y la satisfacción global, la capacidad del paciente para alcanzar una erección, la capacidad para introducir su pene en la vagina de su pareja, la terminación de la relación con eyaculación, la satisfacción con la dureza de su erección y la satisfacción global, todos medidos por el diario Sexual Encounter Profile (SEP), y una pregunta de determinación global formulada al final del periodo de tratamiento. El SEP es un instrumento diario del paciente que documenta cada encuentro sexual durante el transcurso del estudio.

El análisis de seguridad del estudio incluía todos los sujetos inscritos, y se determinó evaluando todos los casos adversos presentados, y cambios en los valores de laboratorio clínicos, los signos vitales, los resultados del examen físico y los resultados del electrocardiograma.

En el punto final, los pacientes que valoraban su capacidad de penetración (Pregunta IIEF 3) como "casi siempre o siempre" eran como sigue: 17,5% en el grupo del placebo, 38,1% en el grupo de 2 mg, 48,8% en el grupo de 5 mg, 51,2% en el grupo de 10 mg y 83,7% en el grupo de 25 mg. Las comparaciones revelaban diferencias estadísticamente significativas en el cambio en la capacidad de penetración entre el placebo y todos los niveles de dosificación del Farmaco de Estudio.

En el punto final, los pacientes que valoraban su capacidad para mantener una erección (Pregunta IIEF 4) durante la relación como "casi siempre o siempre" son como sigue: 10% en el grupo del placebo, 19,5% en el grupo de 2 mg, 32,6% en el grupo de 5 mg, 39,0% en el grupo de 10 mg y 69,0% en el grupo de 25 mg. Una comparación revelaba diferencias estadísticamente significativas en el cambio en la capacidad de penetración entre el placebo y los tres niveles de dosis superiores de Farmaco de Estudio.

Globalmente, este estudio demostraba que las cuatro dosis de Farmaco de Estudio, a saber

2 mg, 5 mg, 10 mg y 25 mg, tomadas “a solicitud” producian una mejora significativa, en relación al placebo, en el comportamiento sexual de hombres con disfunción erectil segun se determina por the IIEF por diarios de los pacientes que determinan la frecuencia de relaciones positivas éxito y la satisfaccion de las relaciones, y mediante una determinación global Esta mejora se demostro en una población de estudio amplia que incluia pacientes que exhibían todas las gravedades de disfuncion erectil Los casos mas adversos eran de gravedad leve o moderada Significativamente, no se presentaron para ningun paciente casos adversos relacionados con perturbaciones de la visión del color

Los resultados combinados de los estudios clinicos mostraban que la administracion de un compuesto de fórmula estructural (I) trata eficazmente la disfunción eréctil masculina, como se ha ilustrado en la tabla siguiente

DOMINIO DE LA FUNCION ERECTIL IIEF			
(Cambio a partir de la Linea de Base)			
Dosis Unitaria	n	Media ± SD	p
Placebo	131	0,8 ± 5,3	
2 mg	75	3,9 ± 6,1	<0,001
5 mg	79	6,6 ± 7,1	<0,001
10 mg	135	7,9 ± 6,7	<0,001
25 mg	132	9,4 ± 7,0	<0,001
50 mg	52	9,8 ± 5,5	<0,001
100 mg	49	8,4 ± 6,1	<0,001

n es el numero de sujetos SD es la desviacion estandar

Sin embargo, también se observo a partir de los estudios clinicos combinados que el porcentaje de casos adversos que surgen del tratamiento se incrementaba con una dosis unitaria creciente del compuesto de formula estructural (I), segun se ilustra en la siguiente tabla

3X

Casos Adversos que Surge del Tratamiento (%)							
Dosis Unitaria (mg)							
Caso	Placebo	2	5	10	25	50	100
Dolor de Cabeza	10	12	10	23	29	34	46
Dispepsia	6	3	14	13	19	20	25
Dolor de Espalda	5	3	3	15	18	24	22
Mialgia	3	0	3	9	16	20	29
Rinitis	3	7	3	4	4	0	2
Conjuntivitis	1	0	1	1	0	12	5
Edema de los Párpados	0	0	0	1	1	2	3
Rubor	0	0	0	<1	0	3	7
Anormalidades de la Vision	0	0	0	0	0	0	0

La tabla anterior muestra un incremento en casos adversos con dosis unitarias de 25 mg a 100 mg. De acuerdo con esto, aunque se observaba eficacia en el tratamiento de la ED con dosis de 25 mg a 100 mg, deben considerarse los casos adversos observados de 25 mg a 100 mg.

5 De acuerdo con la presente invención, una dosis unitaria de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 mg, mas preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg, y lo más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 mg, administrada hasta un máximo de 20 mg por periodo de 24 horas, tanto trata eficazmente la ED como minimiza o elimina la presencia de efectos secundarios adversos. De forma importante, no se presentaron anomalías de la visión y el rubor se eliminaba esencialmente. Sorprendentemente, además de tratar la ED en individuos normales, con una dosis unitaria de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg del compuesto de fórmula estructural (I) con un mínimo de efectos secundarios adversos, los individuos que están sometidos a terapia de nitrato también pueden tratarse para la ED mediante

10

el metodo y la composicion de la presente invencion

Los principios, las modalidades preferidas y los modos de operacion de la presente invención se han descrito en la memoria descriptiva precedente Sin embargo no se considera que la invencion que pretende protegerse aqui esté limitada a las formas particulares descritas, debido a que han de considerarse como ilustrativas en vez de restrictivas Pueden realizarse variaciones y cambios por los expertos en la tecnica sin apartarse del espiritu de la invencion

(Artículo) /

↓
(1) Composición oral -

(2) Papel con indicaciones normales

(3) Respuesta

- 37 - ^{PDE5}
~~fosfodiesterasa~~ para cGMP de tipo 5

REIVINDICACIONES

1 Un articulo de fabricacion para uso farmaceutico humano, que comprende

(a) una forma de dosificacion oral que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg de un inhibidor de PDE5 selectivo que tiene

(i) una diferencia de al menos 100 veces en los valores de IC_{50} para la inhibición de PDE5 frente a PDE6, →

(ii) una diferencia de al menos 1000 veces en los valores de IC_{50} para la inhibicion de PDE5 frente a PDE1c,

(iii) una IC_{50} , para la inhibicion de PDE5, menor que 10 nM, y

(iv) una biodisponibilidad suficiente para que sea eficaz en dosificaciones orales unitarias de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg

(b) un prospecto que dispone que el inhibidor de PDE es util para tratar la disfunción sexual en un paciente que lo necesite, y que está libre de contraindicaciones asociadas con la administracion de nitratos organicos, y }?

(c) un recipiente

2 Un articulo de fabricacion para uso farmacéutico humano, que comprende:

(a) una forma de dosificacion oral que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg de un inhibidor de PDE5 selectivo que tiene

(i) una diferencia de al menos 100 veces en los valores de IC_{50} para la inhibicion de PDE5 frente a PDE6,

(ii) una diferencia de al menos 1000 veces en los valores de IC_{50} para la inhibición de PDE5 frente a PDE1c,

(iii) una IC_{50} menor que 10 nM, y

(iv) una biodisponibilidad suficiente para que sea eficaz en dosificaciones orales unitarias de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg, ↗

(b) un prospecto que dispone que el inhibidor de PDE es util para tratar la disfuncion sexual en un paciente que lo necesite y que está usando un nitrato organico, y }?

(c) un recipiente

3 Un artículo de fabricación para uso farmacéutico humano, que comprende

(a) una forma de dosificación oral que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg de un inhibidor de PDE5 selectivo que tiene

5 (i) una diferencia de al menos 100 veces en los valores de IC_{50} para la inhibición de PDE5 frente a PDE6,

(ii) una diferencia de al menos 1000 veces en los valores de IC_{50} para la inhibición de PDE5 frente a PDE1c,

(iii) una IC_{50} menor que 10 nM y

10 (iv) una biodisponibilidad suficiente para que sea eficaz en dosificaciones orales unitarias de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg

15 (b) un prospecto que dispone que el inhibidor de PDE es útil para tratar la disfunción sexual en un paciente que lo necesite y que esta sufriendo un estado seleccionado del grupo que consiste en una enfermedad retinal, propensión al rubor, propensión a anomalías en la visión, fallo cardíaco congestivo de clase I un infarto de miocardio 90 días o más antes del comienzo del tratamiento de la disfunción sexual, y combinaciones de los mismos, y

(c) un recipiente

4 El artículo de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la enfermedad retinal es retinopatía diabética o retinitis pigmentosa

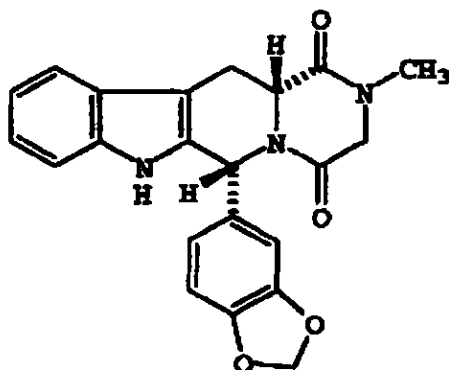
20 5 El artículo de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho prospecto da cuenta de que las incidencias de rubor son menos de 2% de los pacientes tratados

6 El artículo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 en el que la forma de dosificación oral comprende aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg o aproximadamente 20 mg de un inhibidor de PDE5 selectivo

25 7 El artículo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en el que el prospecto dispone una dosificación máxima del inhibidor de PDE5 selectivo de aproximadamente 20 mg por periodo de 24 horas

8 El artículo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 en el que el inhibidor de PDE5 selectivo tiene la estructura

us 5859006



5 9) Un artículo de fabricación sustancialmente como el descrito anteriormente aquí en la memoria descriptiva

10 Uso de un inhibidor de PDE5 selectivo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual en un paciente que está siendo tratado con un nitrato orgánico

11 Uso de un inhibidor de PDE5 selectivo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual en un paciente propenso a anomalías en la visión, propenso al rubor, que sufre una enfermedad retinal, que sufre fallo cardíaco congestivo de clase 1 o que ha sufrido un infarto de miocardio 90 días o más antes del comienzo del tratamiento de la disfunción sexual

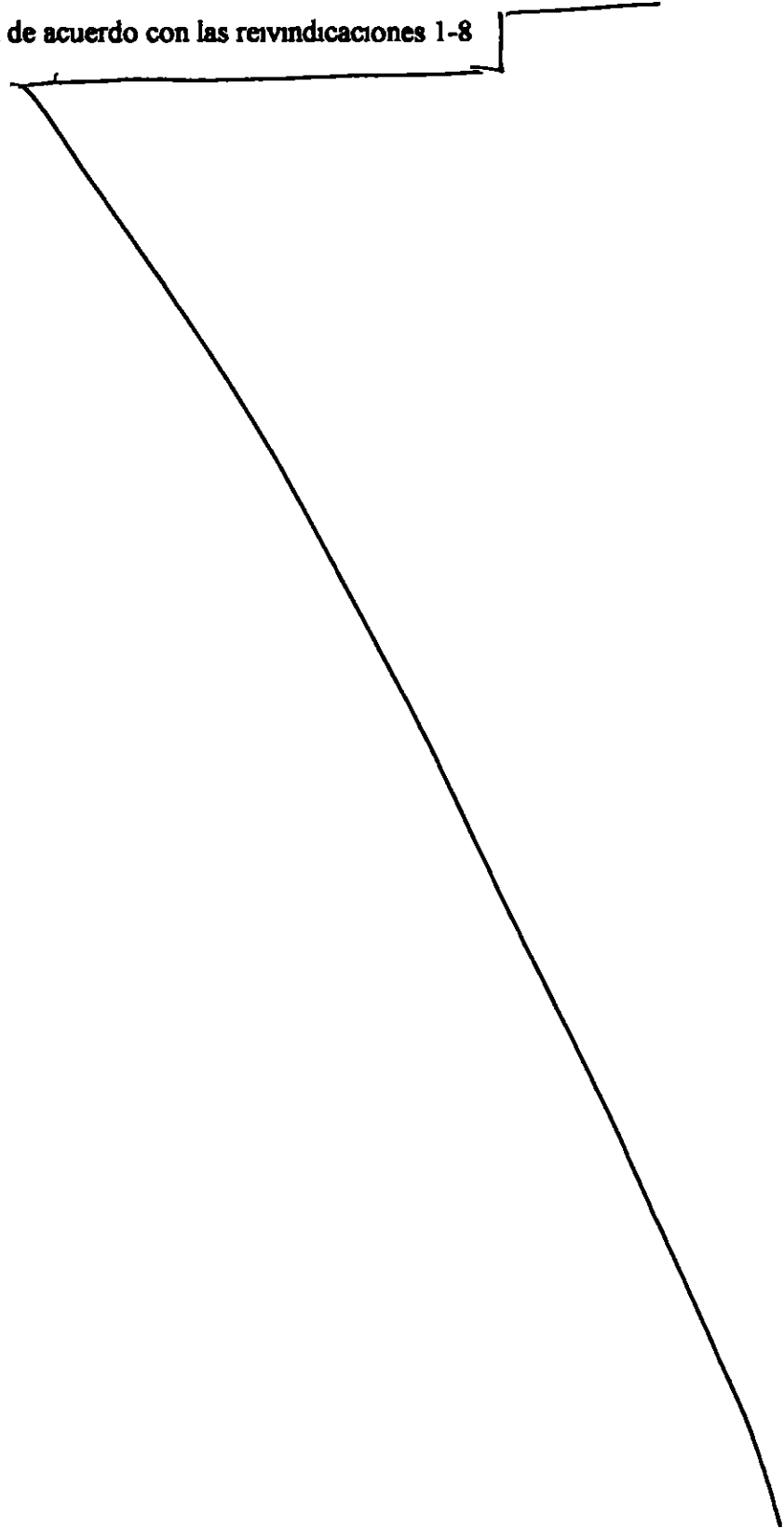
15 12 Una formulación farmacéutica adaptada para el tratamiento de la disfunción sexual en un paciente que está siendo tratado con un nitrato orgánico que comprende como un ingrediente activo un inhibidor de PDE5 selectivo como el descrito anteriormente aquí

20 13 Una formulación farmacéutica adaptada para el tratamiento de la disfunción sexual en un paciente propenso al rubor que comprende como un ingrediente activo un inhibidor de PDE5 selectivo como el descrito anteriormente aquí

14 Una formulación farmacéutica adaptada para el tratamiento de la disfunción sexual en un paciente que sufre una enfermedad retinal que comprende como un ingrediente activo un inhibidor de PDE5 selectivo como el descrito anteriormente aquí

15 Una formulacion farmacéutica adaptada para el tratamiento de la disfuncion sexual en un paciente que sufre fallo cardíaco congestivo de clase 1 o un infarto de miocardio 90 dias o más antes del comienzo del tratamiento de la disfuncion sexual } que comprende como un ingrediente activo un inhibidor de PDE5 selectivo como el descrito anteriormente aqui

5 16 ^{6f} Un metodo para tratar la disfuncion sexual que comprende usar un articulo de fabricacion de acuerdo con las reivindicaciones 1-8



RESUMEN

Articulos de fabricacion farmacéuticos que usan inhibidores de enzima fosfodiesterasa (PDE) altamente selectivos La presente invencion se refiere a inhibidores potentes de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) especifica para 3',5'-monofosfato de guanosina ciclico que cuando se incorporan en un producto farmaceutico en una dosificacion unitaria de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg son utiles para el tratamiento de la disfuncion sexual Los articulos de fabricacion descritos aqui se caracterizan por la inhibicion de PDE5 selectiva y de acuerdo con esto, proporcionan un beneficio en areas terapéuticas en las que se desea la inhibicion de PDE5, con minimizacion o eliminacion de efectos secundarios adversos resultantes de la inhibicion de otras enzimas fosfodiesterasa.

EXTRACTO PARA PUBLICACION SOLICITUD DE PATENTE	
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL	
(21) No Solicitud (22) Fecha de presentación (30) Prioridad SI (31) No de solicitud 60/132,036 (32) Fecha de presentación ABRIL 30, 1999 (33) Pais ESTADOS UNIDOS	(51) Int Cl (71) Solicitante LILLY ICOS LLC (72) Inventor (es) 1) EMMICK, Jeffrey Thomas 2) FERGUSON, Kenneth Michael 3) PULLMAN, William Ernest 4) WHITAKER, John Steven (74) Apoderado DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
(54) Titulo ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN	

(57)

Articulos de fabricacion farmaceuticos que usan inhibidores de enzima fosfodiesterasa (PDE) altamente selectivos La presente invencion se refiere a inhibidores potentes de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) especifica para 3 5 - monofosfato de guanosina ciclico que cuando se incorporan en un producto farmaceutico en una dosificacion unitaria de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg son utiles para el tratamiento de la disfuncion sexual Los articulos de fabricacion descritos aqui se caracterizan por la inhibición de PDE 5 selectiva y de acuerdo con esto, proporcionan un beneficio en areas terpeuticas en las que se desea la inhibicion de PDE5 con minimizacion o eliminacion de efectos secundarios adversos resultantes de la inhibicion de otras enzimas fosfodlesterasa

45

Industria y Comercio

TENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion 00029997 00000000

Fecha (AMD) 2000-04-26 15 37 48

Folios 46

Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMO

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

☒ Nombre e identificación del Solicitante

☒ Nombre e identificación del Inventor

☒ Título o nombre de la Invención

☒ Descripción

☒ Revindicaciones

☒ Resumen

☒ Comprobante de Pago

☐

☐

☐

☐

☐

☐

☐

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

• Nombre e identificación del peticionario

• Nombre e identificación del inventor o diseñador

• Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse

• Representación gráfica

• Comprobante de pago

☐

☐

☐

☐

☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable _____

Fecha _____

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21 2 3-4
Fax 281 31 25 e-mail info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

46

EXPEDIENTE 00-029997

Practicado el examen juridico de acuerdo con lo establecido en el art 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invencion**

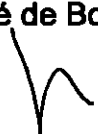
- SI [] NO [x] NO APLICABLE []** Presento los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art 14-a)
- SI [] NO [x] NO APLICABLE []** Acredito, en forma correcta, la existencia y representación de la persona juridica solicitante (art 14-c de la Decision 344, literal g) del art 4 del Decreto 117/94)
- SI [x] NO [] NO APLICABLE []** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art 13-f de la Decision 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000)
- SI [x] NO [] EXTEMPORANEAMENTE []** Reivindico pñoridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris
- SI [] NO [x] NO APLICABLE []** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibo la solicitud de la cual reivindica pñoridad, al momento de radicar la solicitud nacional
- SI [] NO [x] NO APLICABLE []** Presento la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica pñoridad (Art 4, D-3 Convenio de Paris Concepto 5 de enero de 1999 S I C)
- SI [] NO [x] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibo la solicitud de la cual reivindica pñoridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior La omisión de esta formalidad implicará la perdida del derecho de pñoridad

En consecuencia, se conceptua que esta solicitud

- SI [] NO [X]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decision 344 y por tanto,
- SI [] NO [x]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente

Santafé de Bogota, D C , 27 de abril del 2000


EXAMINADOR JURIDICO

1° EXAMEN DE FORMA

4.7

Radicación n° 00-29997

CONCEPTO TÉCNICO N° 775

IPC- A61K31/535

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención.

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a)
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e)
- SI ☐ NO ☒ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c)
- SI ☐ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto 117 del 94)
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980)
- SI ☐ NO ☒ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d)
- SI ☐ NO ☒ Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94
- SI ☐ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto 117 /94
- SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)
- SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)
- SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D C , 24 de mayo de 2000

202012

1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N°775

Radicación n° 00-29997

IPC A61K A61K 31/535

- -El título debe ser modificado de acuerdo con el objeto real de la invención, debe estar acorde con el capítulo reivindicatorio descriptivo

En general el capítulo descriptivo es muy confuso, se refiere a un artículo de fabricación, donde realmente no se define ningún artículo, solo se trata de definir una cantidad a dosificar de manera ambigua en un recipiente

- -La reivindicación 1, es confusa porque (a) Los términos "Un artículo de fabricación para uso farmacéutico humano, comprende ", debería suprimirse los términos superfluos que restan claridad y dejarla por ejemplo Un artículo farmacéutico que comprende, u otro que sea conciso, claro y preciso, (b) define las cantidades con términos ambiguos como "de aproximadamente a aproximadamente", lo cual es inaceptable en las reivindicaciones, (c) El inhibidor PDE5, se esta definiendo en términos de efectos fisiológicos comparativos, relativos y de resultados a obtener, cuando se debe definir por su nombre químico o genérico, (d) no se sabe que componente del "artículo" es "prospecto que dispone que el inhibidor es útil ", (e) no se sabe como el recipiente hace parte del "artículo"

Al parecer de lo que se trata realmente, es de una composición farmacéutica oral que comprende 1 componente introducido en un recipiente

- -Las reivindicaciones 2 y 3 reclaman exactamente la misma materia que la reivindicación 1 y son reivindicaciones independientes redundantes y además contienen los mismos defectos formales anotados para la reivindicación 1
- -La reivindicación 5, caracteriza el "artículo" en términos de resultados estadísticos a obtener
- -La reivindicación 6 no es clara, define las cantidades de un componente que no se sabe inequívocamente cual es porque se refiere con el parámetro "PDE5" y con términos como "de aproximadamente a Aproximadamente" que causan ambigüedad
- -La reivindicación 7 tampoco define que es el "prospecto", tampoco se sabe como "dispone la dosificación máxima ", porque el que dispone no es el folleto de las

indicaciones, el que realmente dispone de la cantidad y efecto farmacológico es la naturaleza del principio activo, el prospecto solo lleva impreso realmente indicaciones

- -La reivindicación 12 se refiere a una composición farmacéutica muy general, tan general que ni siquiera se sabe que principio activo específico lleva, porque los términos "un inhibidor de PDE5" no son suficiente para determinar de manera clara y precisa un principio activo, tampoco en las reivindicaciones se acepta en las reivindicaciones referencia al capítulo descriptivo, porque dicha referencia no delimita la invención
- -Las reivindicaciones 13,14 y 15 reclaman exactamente la misma "materia" que la reivindicación 12, o sea que son reivindicaciones redundantes y además contienen los mismos defectos que la reivindicación 12

El capítulo reivindicatorio debe ser modificado de tal manera que

-las reivindicaciones deben definir la invención por medio de sus características técnicas, definiendo de manera clara, precisa y concisa la materia para la cual se solicita protección,

La claridad es primordial que el producto se defina por su composición específica, que el encabezado sea congruente con el resto del texto de la reivindicación

Las reivindicaciones no deben contener términos vagos, ya que definen con ambigüedad elementos, que pueden ser esenciales para comprender la materia reivindicada

-~~Concisa~~ -en cuanto a que el texto de la reivindicación no este cargado de términos superfluos e irrelevantes. Además el número de reivindicaciones debe mantenerse en concordancia con la realidad de lo que es la invención, osea que la exigencia de concisión en las reivindicaciones se refiere tanto al número total de reivindicaciones como al contenido preciso y técnico de cada reivindicación, de manera que quede perfectamente delimitada

202012

Santa Fe de Bogotá D C , 24 de mayo de 2000

EXPEDIENTE 00-029997

AUTO 1220

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO Reconocer personeria al doctor XXXXX, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

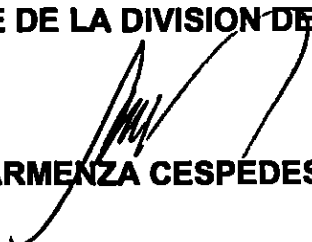
ARTICULO SEGUNDO Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comision del Acuerdo de Cartagena, requiérrese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma

ARTICULO TERCERO Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la via gubernativa

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogota D C , a los 06 JUN 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D C , 08 JUN 2000 notificado por anotacion en estado de esta misma fecha

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA