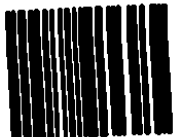


REPUBLICA DE COLOMBIA

SIC SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



00 58156

ITU

ENTENCIÓN

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

00058156 00000000

Folios 42

Fecha (MM/AA/YY) 2000-08-02 17 04 51

Urgente

00: PATENTES 0 1 REGISTRADO 411 PRESENTAC

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, Santafe de Bogotá, S A

**DATOS DEL INVENTOR Son (4) Inventores
Nacionalidad**

(72) Nombre del Inventor (es)

1) ANDERSON, Neil R - Estadounidense

2) HARTAUER, Kerry J - Estadounidense

3) KRAL, Martha A -Estadounidense

4) STEVENSON, Gregory A Estadounidense

Dirección y Domicilio

1) 906 Northwestern Avenue, West Lafayette, Indiana 47906, USA

2) 14907 Pacer Court, Carmel, Indiana 46032, USA

3) 6125 Haverford Avenue, Indianapolis, Indiana 46220, USA

4) 10227 Bent Tree Lane, Fishers, Indiana 46032, USA

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la invención PRODUCTOS FARMACÉUTICOS CON β -CARBOLINA

PRIORIDAD REIVINDICADA

Sí ☒

No ☐

(33) Estados Unidos

(32) Agosto 3, 1999

(31) N° Solicitud Provisional 60/147,048

Fuente Normativa Convengo de Paris Art 4°

CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/395

SOLPA354

SRR

110



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

HIT : 80917

Radicación : 03658156 82903033

Folios: 42

Fecha (RAD): 2000-08-02 17:04:51

Trámite : 002 PATENTES Y REGISTRO 411 PRESENTAC

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 48,408

FECHA : AGOSTO 2 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGG	Vr. PASO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	1715840	3,562,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



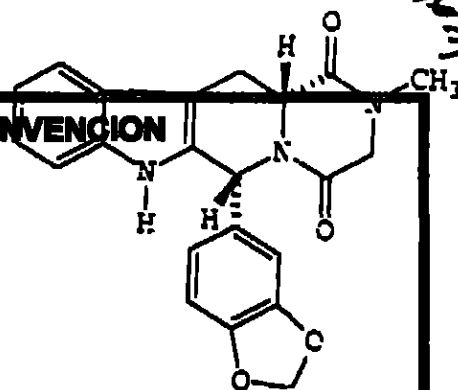
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS CON β -CARBOLINA

Un compuesto de fórmula estructural



(I)

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el compuesto está en forma de partículas de droga libre, e incluye uno o más transportadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, y su uso para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de disfunción eréctil masculina o desorden de excitación sexual femenina.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

☐

Poderes debidamente otorgados, o mención 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. 41.854.882

TP N° 20824 CSJ

RESUP354

84

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS CON β -CARBOLINA

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se relaciona con el campo de la química farmacéutica y orgánica, y con los compuestos β -carbolina los cuales son útiles para el tratamiento de varias indicaciones médicas en donde se desea la inhibición del tipo fosfodiesterasa específica para 5 cGMP (PDE5). Más particularmente la presente invención suministra una forma de droga
10 libre de partículas de β -carbolina en un intervalo de tamaño que permite una formulación uniforme de composiciones farmacéuticas estables, especialmente composiciones que proveen propiedades de biodisponibilidad deseadas hasta ahora no provistas por la técnica.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

(viagra)

Los efectos bioquímicos, fisiológicos y clínicos de los inhibidores de la fosfodiesterasa específica para la 3',5'-monofosfato de guanosina cíclica (PDE específico para la cGMP) sugieren su utilidad en una variedad de
20 estados enfermizos en los cuales se desea la modulación de la función de los músculos lisos, renal, hemostática, inflamatoria y/o endocrina. El tipo de fosfodiesterasa específica para 5 cGMP (PDE5) es la principal enzima hidrolizante de cGMP en el músculo liso vascular, y su expresión en los cuerpos cavernosos del pene ha sido reportada (Taher et al., J, Urol., 149;
25 285A (1993)). Así, el PDE5 es un objetivo atractivo en el tratamiento de la disfunción sexual (Murray, DN&P 06(3); 150-156 (1993)).

La patente de los Estados Unidos No. 5,859,006 de Daugan describe una clase de compuestos β -carbolina, y composiciones farmacéuticas que contienen las β -carbolinas, las cuales son útiles en el tratamiento de condiciones en donde se desea la inhibición de PDE5. La publicación PCT
5 WO 97/03675 describe el uso de esta clase de compuestos β -carbolina en el tratamiento de la disfunción sexual.

La pobre solubilidad de muchos compuestos de β -carbolina útiles como inhibidores de PDE5 impulsó el desarrollo de preparaciones
10 coprecipitadas, como se describe en la publicación PCT WO 96/38131 y la Patente de los Estados Unidos No. 5,985,326 de Butler. Brevemente, coprecipitados de una β -carbolina con ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa polimérica, por ejemplo, se prepararon, molieron, mezclaron con excipientes y comprimieron en tabletas para administración oral. Estudios
15 revelaron, sin embargo, que surgieron dificultades en generar lotes reproducibles con precisión, de productos coprecipitados, lo que hace que el uso de coprecipitados sea menos que ideal en formulaciones farmacéuticas.

Adicionalmente, estudios clínicos que involucraron la administración de
20 tabletas de coprecipitado revelaron que la concentración máxima en la sangre del compuesto de β -carbolina se alcanza en 3 a 4 horas, sin tener aún una determinación precisa del tiempo promedio para el arranque del efecto terapéutico. En el tratamiento de disfunciones sexuales, tales como la disfunción eréctil masculina o el desorden de excitación sexual
25 femenina, se experimentan un más rápido logro de la máxima concentración sanguínea, junto con una mayor prospecto para un rápido

arranque del efecto terapéutico, en individuos que desean efectos más inmediatos y/o menos prolongados. De acuerdo a ello, existe una necesidad en la técnica para compuestos de β -carbolina y composiciones farmacéuticas que contienen β -carbolina administrables oralmente que

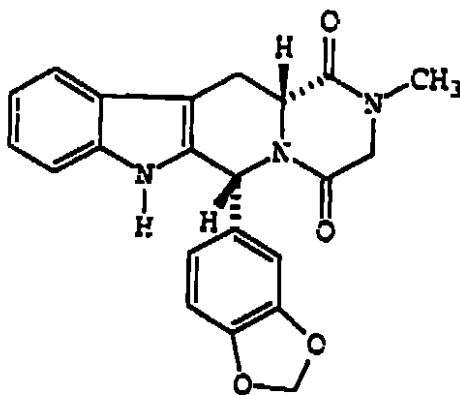
5 tengan capacidad de proveer un efecto terapéutico en un marco de tiempo deseable, o al menos aceptable.

RESUMEN DE LA INVENCION

- 10 La presente invención provee preparaciones en partículas de una forma de droga libre de un compuesto de β -carbolina que tiene características de tamaño de partícula específicas y definidas. El tamaño de partícula definido permite una formulación uniforme de composiciones farmacéuticas. En particular, la presente invención provee composiciones
- 15 que exhiben un rápido logro de máxima concentración sanguínea, con un }
inhibidor de PDE5 y/o un rápido arranque de un efecto terapéutico
inhibidor de PDE5.

La presente invención provee un compuesto que tiene la fórmula (I)

20



25

(I)

y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en donde el compuesto es una droga libre en forma de partículas, y en donde la menos el 90% de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 40 micrones, y preferiblemente menos de 30 micrones.

- 5 Formas de partícula altamente preferidas del compuesto de β -carbolina (I) tiene al menos 90% de las partículas de menos de 25 micrones en tamaño. Formas más preferidas del compuesto libre (I) son aquellas en donde el 90% de las partículas son de menos de 10 micrones en tamaño.

La presente invención provee, por tanto, una forma libre de un compuesto
10 de β -carbolina, y composiciones que contienen el compuesto de β -carbolina, el cual puede ser usado en una terapia efectiva para condiciones en donde la inhibición de PDE5 aporta un beneficio. La forma libre del compuesto de β -carbolina (I) tiene un tamaño de partícula tal que el arranque de los efectos benéficos de la inhibición de PDE5 se exhiben en
15 un tiempo relativamente corto después de la administración oral.

La presente invención se relaciona adicionalmente con composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto (I) en partículas y uno u más transportadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La invención provee además el uso del compuesto (I) y composiciones
20 farmacéuticas para el tratamiento de una disfunción sexual, por ejemplo, disfunción eréctil masculina y desorden de excitación sexual femenina.

Estableciéndose alternativamente, la presente invención provee el uso de las formas de partículas del compuesto (I) arriba descritas para la manufactura de medicamentos para el tratamiento de la disfunción sexual.
25 Las condiciones específicas que pueden ser tratadas por el compuesto y composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a,

disfunción eréctil masculina y disfunción sexual femenina, por ejemplo, desorden de excitación femenina, también conocido como desorden de excitación sexual femenina.

De acuerdo a ello, un aspecto de la presente invención es proveer una
5 forma en partículas de una droga libre de un compuesto (I), y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de las mismas, comprendiendo partículas del compuesto en donde al menos el 90% de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 40 micrones.

Otro aspecto de la presente invención es proveer una composición
10 farmacéutica que comprende partículas de la forma en partículas de la droga libre del compuesto (I) teniendo una d_{90} menor de 40, y uno o más transportadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, y un método de manufactura de la composición.

Un aspecto adicional de la presente invención es proveer un método para
15 tratar la disfunción sexual en pacientes que así lo requieran, que comprende la administración, a un paciente que así lo requiera, de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende la forma en partículas de la droga libre del compuesto (I) que tiene una d_{90} de menos de 40 y uno o más transportadores, diluyentes o excipientes
20 farmacéuticamente aceptables. La disfunción sexual puede ser disfunción eréctil masculina o desorden de excitación femenino, por ejemplo.

Otro aspecto más de la presente invención es proveer una composición farmacéutica que comprende: (a) una forma de droga libre del compuesto (I), y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y (b)
25 uno o más transportadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables en donde la composición exhibe un C_{max} de aproximadamente

180 a aproximadamente 280 microgramos/litro ó un AUC (0-24) de aproximadamente 2280 a aproximadamente 3560 microgramos hora/litro, medidos usando una dosis de 10 miligramos del compuesto. La composición puede ser un sólido, una suspensión o una solución.

- 5 Otro aspecto de la presente invención es proveer una composición farmacéutica que comprende: (a) el compuesto (I), y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, y (b) uno o más transportadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables en donde la composición exhibe un C_{MAX} de aproximadamente 180 a aproximadamente
- 10 280 microgramos/litro ó un AUC (0-24) de aproximadamente 2280 a aproximadamente 3560 microgramos hora/litro, medidos usando una dosis de 10 miligramos del compuesto. La composición puede ser un sólido o una suspensión.

- Otro aspecto de la presente invención es proveer una composición
- 15 farmacéutica que comprende: (a) una forma de droga libre del compuesto (I) y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde al menos el 90% de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de 10 micrones, y (b) uno o más transportadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables de los mismos, y composiciones
- 20 bioequivalentes de los mismos. La composición puede ser un sólido o una suspensión.

Estos y otros aspectos de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 contiene una gráfica de % de compuesto (I) disuelto vs. tiempo, e ilustra las características de disolución *in vitro* del compuesto (I) en un tamaño de partícula variable.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Para propósitos de la invención reivindicada tal como se desglosa y describe aquí, los siguientes términos y abreviaturas se definen como sigue:

10

El término "tratamiento" incluye prevenir, disminuir, detener o reversar la progresión o severidad de una condición o síntomas que están siendo tratados. Como tal, la presente invención incluye administración tanto terapéutica como profiláctica, según sea apropiado.

15

El término "cantidad efectiva" es una cantidad de compuesto (I), o una composición que contiene el compuesto (I), que es efectiva para tratar la condición o síntoma de interés. Una cantidad efectiva de un compuesto (I) para tratar una disfunción sexual en un varón es una cantidad suficiente para proveer y sostener una erección capaz de penetrar en la compañera.

20

Una cantidad efectiva de un compuesto (I) para tratar una disfunción sexual femenina, particularmente un desorden de excitación sexual femenina, es una cantidad suficiente para fortalecer la capacidad de una mujer para alcanzar o sostener un estado excitado.

25

El término "droga libre" se refiere a partículas sólidas del compuesto (I) no íntimamente embebidas en un coprecipitado polimérico.

El término "suspensión" se refiere a una composición líquida que contiene partículas de droga libre del compuesto (I). El término "solución" se refiere a una composición líquida que tiene el compuesto (I) disuelto en ella.

El término "solvato" comprende una o más moléculas del compuesto (I) asociadas con una o más moléculas de un solvente, por ejemplo, agua o ácido acético.

El término "forma de dosificación oral" se usa en un sentido general para referirse a productos farmacéuticos administrados a través de la boca. Las formas de dosificación oral sólidas son reconocidas por los versados en la técnica por incluir formas tales como tabletas, cápsulas y aerosoles.

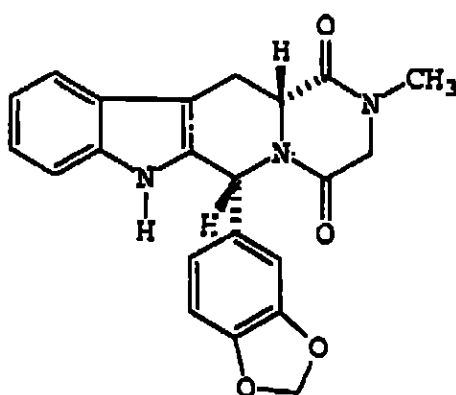
El término "farmacéuticamente aceptable" significa transportadores, excipientes, diluyentes, compuesto (I) en forma de sales, y otros ingredientes de una formulación que sean compatibles con todos los demás ingredientes de una composición, y que no son deletéreos para un individuo tratado con la composición.

La nomenclatura que describe el tamaño de partícula del compuesto (I) es indicada comúnmente como "d90", y así se hace aquí. Por ejemplo, un d90 de 40 ó d90=40) significa que al menos el 90% de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de 40 micrones.

Como se anota, la presente invención provee un compuesto de fórmula estructural (I), y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, caracterizado porque el compuesto es una droga libre en forma de partículas, en donde al menos el 90% de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de 40 micrones.

Se ha encontrado que procesando la (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, alternativamente denominada (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, como se desglosa en la Patente de los Estados Unidos No. 5,859,006 de Daugan, y representada por la fórmula estructural (I):



(I)

para llevar el tamaño de partícula a un intervalo particular estrecho, se mejora la capacidad de manufactura, y pueden prepararse composiciones farmacéuticas que exhiben una biodisponibilidad mejorada del ingrediente activo, esto es, del compuesto (I).

La presente invención abarca partículas del compuesto libre (I) en donde la menos el 90% de las partículas de la droga libre tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 40 micrones (esto es, $d_{90}=40$), y preferiblemente menos de 30 micrones. Más preferiblemente, al menos el 90% de las partículas tienen un tamaño de partícula de menos de 25 micrones, aún más preferiblemente menos de 15 micrones, y para alcanzar las máximas ventajas de la presente invención, d_{90} es menor de 10 micrones. Las partículas que tienen un d_{90} en el rango de los nanómetros (por ejemplo, aproximadamente 200 nm ó menos, ó aproximadamente 50 nm ó menos), también son contempladas. Sin embargo, las partículas de tamaño del orden de nanómetros del compuesto (I) son difíciles de

manipular y de formular, y tienden a agregarse. Por lo tanto, un intervalo preferido de d_{90} de las partículas del compuesto libre (I) es de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 micrones.

Preferiblemente, la droga libre es cristalina. Sin embargo, formas amorfas y parcialmente amorfas del compuesto (I) también se contemplan, y se incluyen dentro de la presente invención.

Se entiende que aquellos familiarizados con las técnicas de procesos de conminución que el límite establece en el tamaño del 90% o más de las partículas, usando técnicas normales de molienda, es un aspecto que distingue adicionalmente los compuestos en partículas de la invención de partículas que exhiban una distribución de tamaño más amplia. Debido a la variación de tamaño encontrada en todos los materiales reducidos en tamaño por un proceso de conminución, el expresar las diferencias en tamaño de partícula en la forma aquí descrita se acepta fácilmente por aquellos versados en la técnica.

La presente invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto de partículas (I) y uno o más excipientes, diluyentes o transportadores farmacéuticamente aceptables. El excipiente, diluyente o transportador puede ser un componente sólido de la composición o un componente líquido. De acuerdo a ello, las composiciones farmacéuticas que contienen partículas del compuesto libre (I) pueden ser composiciones sólidas, o pueden ser una suspensión de partículas del compuesto libre (I) en un excipiente, diluyente o transportador líquido.

El compuesto de la fórmula estructural (I) puede producirse de acuerdo con procedimientos establecidos, tales como los detallados en la Patente de

los Estados Unidos No. 5,859,006, incorporada aquí como referencia. La preparación del compuesto de fórmula estructural (I) está específicamente suministrada en la Patente de los estados Unidos No. 5,859,006.

Los métodos para determinar el tamaño de las partículas son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede emplearse el método general de la Patente de los Estados Unidos No. 4,605,517, incorporada aquí como referencia. La siguiente es una descripción de un método no limitante.

Al preparar el compuesto en partículas de la presente invención, un compuesto de fórmula estructural (I), en su estado crudo, es caracterizado primero en cuanto a su tamaño usando un instrumento adaptado para medir el diámetro de volumen esférico equivalente, por ejemplo, un Analizador de Distribución de Tamaño de Partícula por Dispersión de Láser Horiba LA910 o un instrumento equivalente. Típicamente, una muestra representativa de un compuesto de fórmula estructural (I) se espera que comprenda, en su estado crudo, partículas que tengan un diámetro de volumen esférico equivalente d90 de aproximadamente 75 a aproximadamente 200 micrones, y con una amplia distribución de tamaño.

Después de ser caracterizado en cuanto a su tamaño en su estado crudo, el compuesto de droga libre es entonces molido, usando por ejemplo un molino de clavijas bajo condiciones apropiadas de velocidad de rotación de mollenda y velocidad de alimentación, para llevar el valor del tamaño de partícula dentro de los límites antes mencionados de la presente invención. La eficiencia de la molienda es verificada mediante muestreo, usando un Analizador de Distribución de Tamaño de Partícula por Dispersión de Láser Horiba LA910, y el tamaño final de partícula es

confirmado de manera similar. Si un primer paso a través del molino no puede producir la distribución de tamaño requerida, se efectúan entonces uno o más pasos adicionales. Otras metodologías para preparar partículas como aquí se describe son fácilmente disponibles, incluyendo una amplia
5 variedad de técnicas de molienda, tales como molinos de martillo o molinos de energía fluida.

Las partículas del compuesto (I) en estado crudo, así como después de la molienda o de otra técnica de reducción del tamaño de partícula, son irregulares en su forma. Por lo tanto, es necesario caracterizar las
10 partículas por una medida diferente del tamaño real, tal como el espesor o la longitud, por ejemplo, por medición de una propiedad, como la intensidad y el ángulo de la luz difractada, y compara esa medición con el diámetro de partículas esféricas conocidas a las que se ha medido la misma propiedad. Las partículas son así ubicadas en un "diámetro esférico
15 equivalente". Los valores encontrados a partir de la caracterización de un gran número de partículas "desconocidas" pueden ser representados en una gráfica de frecuencia acumulada vs. diámetro o, en otros métodos, peso vs. diámetro, adoptando usualmente porcentajes de valor de bajo tamaño para la frecuencia acumulativa o el peso. Esto provee una curva
20 característica que representa la distribución de tamaño. Los valores pueden leerse directamente de la curva, o, alternativamente, las medidas se representan en una gráfica sobre papel logarítmico para dar una línea recta, y los valores pueden ser leídos de ella.

El diámetro del volumen esférico equivalente así encontrado es una
25 representación estadística del punto del 90% en una gráfica de frecuencia acumulativa. Como se indicó, el diámetro del volumen esférico equivalente

d90 de las partículas del compuesto molido de fórmula (I) se evalúa utilizando un Analizador de Distribución de Tamaño de Partícula por Dispersión de Láser Horiba LA910 u otro equipo similar reconocido por aquellos versados en la técnica. Usando tales instrumentos, se encuentran

5 valores para una suspensión de las partículas de tamaño desconocido y el instrumento se verifica usando una muestra de control que tiene partículas dentro del intervalo de tamaño esperado con base en análisis estadísticos de la muestra de control.

El tamaño de partícula del compuesto (I) antes de la formulación en una

10 composición farmacéutica puede ser medido, por ejemplo, como sigue. El análisis de distribución de tamaño de partícula por dispersión de láser se efectúa sobre una pequeña muestra del material reducido, la cual se suspende en aproximadamente 180 mL de una solución dispersante. Antes de suspender la muestra, se prepara una solución dispersante que

15 contiene 0.1% de SPAN 80 en ciclohexano y presaturada con el compuesto (I). La suspensión dispersante es filtrada a través de un filtro de membrana microporosa de 0.2 micrones para proveer una solución dispersante libre de partículas. La muestra que se añade a la solución dispersante hasta que se alcanza un nivel aceptable de oscurecimiento de la luz láser, punto

20 en el cual se mide la distribución de tamaño de partícula.

Se efectúan mediciones por triplicado como mínimo a) para proveer medidas más confiables y b) para verificar el muestreo equivalente del material suspendido. Los resultados se registran automáticamente y se presentan gráficamente para dar un porcentaje acumulativo de tamaño

25 bajo vs. diámetro y un porcentaje de frecuencia vs. diámetro para la

muestra. A partir de esto, se deriva el valor de diámetro de volumen esférico equivalente d90 (90% de valor de tamaño bajo acumulativo).

El compuesto de fórmula estructural (I) en una forma de partículas libres dentro de los límites antes mencionados, puede mezclarse entonces con
5 excipientes, diluyentes o transportadores en tanto sea necesario para proveer, por ejemplo, polvos secos, aerosoles, suspensiones, cápsulas llenas con sólido o suspensión, y tabletas comprimidas en forma de dosificaciones orales del compuesto (I).

También puede determinarse el tamaño de partícula del compuesto libre (I)
10 en una composición farmacéutica. Por ejemplo, se puede visualizar que el tamaño de partícula d90 del compuesto (I) puede determinarse bien en una forma de dosificación formulada o como partículas de la droga libre, por un método microscópico. Primero, la composición se separa en sus componentes individuales, o al menos el compuesto (I) es separado de la
15 composición. Las personas versadas en la técnica dominan las técnicas de separación que mantiene el tamaño de partícula del compuesto (I) durante la separación del compuesto (I) de la composición. Por ejemplo, los constituyentes de la composición solubles en agua pueden disolverse en agua, dejando las partículas del compuesto (I) altamente insolubles en
20 agua sin alterar el tamaño de partícula de las partículas del compuesto (I).

Las partículas no disueltas pueden ser examinadas bajo un microscopio.

El compuesto cristalino (I) puede ser diferenciado visualmente de ingredientes amorfos de la composición. El tamaño de partícula del compuesto (I) se determina por inspección visual y por comparación con
25 partículas estandarizadas de tamaño conocido. Para asegurar que el tamaño de partícula de las partículas del compuesto (I) está siendo

determinado, puede usarse una microsonda de infrarrojo para analizar las partículas y confirmar su identidad como compuesto (I).

Cualesquier excipientes farmacéuticamente aceptables pueden usarse para formular las tabletas. Las tabletas contienen típicamente de

5 aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg de compuesto (I). Así, por ejemplo, el compuesto en partículas (I) puede mezclarse con excipientes farmacéuticos generalmente reconocidos como seguros, incluyendo diluyentes líquidos, diluyentes sólidos (preferiblemente diluyentes solubles en agua), agentes humectantes, enlazantes, desintegrantes y lubricantes.

10 Ver, por ejemplo, Handbook of Pharmaceutical Excipients 2nd Edition, Amer. Pharm. Assoc. (1994). Los excipientes sólidos preferidos incluyen lactosa, hidroxipropilcelulosa, talco, dióxido de silicio coloidal, almidón, estearato de magnesio, ácido esteárico y croscarmelosa de sodio. Los excipientes líquidos incluyen, por ejemplo, propilen glicol, glicerina y

15 etanol. Las composiciones farmacéuticas se preparan por técnicas farmacéuticas estándar, como las descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990), Mack Publishing Co., Easton, PA. Tales técnicas incluyen por ejemplo, granulación en húmedo seguida por secado, molienda y compresión en tabletas con o sin película de

20 recubrimiento; granulación en seco seguida por molienda, compresión en tabletas con o sin película de recubrimiento; mezclado en seco seguido por compresión en tabletas, con o sin película de recubrimiento; tabletas moldeadas; saquillos; suspensiones; granulación en húmedo, secado y llenado en cápsulas de gelatina; mezcla en seco llenada en cápsulas de

25 gelatina; u suspensión llenada en cápsulas de gelatina. En general, las composiciones sólidas tienen marcas de identificación que son repujadas o

impresas sobre la superficie. El total de ingrediente activo en tales composiciones farmacéuticas va desde 0.1% hasta 99.9%, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10% en peso de la composición. Preferiblemente, el porcentaje en peso relativo de los

5 excipientes es como sigue:

	Cantidad (% en peso)
Compuesto (I)	1 a 6
Lactosa (Diluyente)	50 a 75
Hidroxipropilcelulosa (enlazante/diluyente)	1 a 5
Croscarmelosa de sodio (desintegrante)	3 a 10
Laurilsulfato de sodio (agente humectante)	0 a 5
Celulosa microcristalina (diluyente/desintegrante)	5 a 50
Estearato de magnesio (lubricante)	0.25 a 2.0

La dosis específica del compuesto (I) administrada de acuerdo con la presente invención es, desde luego, determinada por las circunstancias

10 particulares que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo, la ruta de administración, el estado del paciente y la condición patológica que está siendo tratada. Una dosis diaria típica contiene un nivel de dosificación no tóxico de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/día del compuesto (I). Las dosis diarias preferidas son generalmente de

15 aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/día, particularmente en tabletas de 5 mg, 10 mg y 20 mg, administradas según sea necesario.

Las composiciones de esta invención pueden ser administradas por una variedad de rutas apropiadas para formas de dosificación particulares y preferiblemente se administran oralmente. Estos compuestos se formulan

preferiblemente como composiciones farmacéuticas antes de la administración. La selección de la dosis es decidida por el médico a cargo.

Un coprecipitado de compuesto (I)/ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa se manufacturó en general por el método establecido en la Patente de los

5 Estados Unidos No. 5,985,326 de Butler. Después de la preparación del coprecipitado, el coprecipitado fue molido hasta proveer partículas con un tamaño de partícula relativamente grande y una amplia distribución de tamaño de partícula, esto es, d50=200 micrones. El coprecipitado fue entonces sometido a una disolución controlada a un pH que
10 ordinariamente no liberara el compuesto (I) del componente polimérico coprecipitado. Los solicitantes encontraron que el coprecipitado contenía en una porción de la forma de droga libre del compuesto (I) no embebida en el polímero coprecipitado. En estudios clínicos (ver ejemplo 2), los solicitantes descubrieron adicionalmente que los niveles en sangre del
15 compuesto (i) después de treinta minutos de la administración, eran atribuibles a la droga libre presente en las composiciones del coprecipitado.

Estos resultados son sorprendentes a la luz de la Patente de los Estados Unidos No. 5,985,326 de Butler que está dirigida aun método para
20 preparar una dispersión sólida del compuesto (I) como coprecipitado. El proceso desglosado y el coprecipitado de la Patente de los Estados Unidos No. 5,985,326 de Butler están dirigidos a proveer una dispersión sólida de una droga pobremente soluble en agua, la cual tiene una biodisponibilidad mejorada comparada con las partículas libres de la droga pobremente
25 soluble en agua. La Patente de los Estados Unidos No. 5,985,326 de Butler intenta por lo tanto evitar la forma libre de la droga. La Patente de los

Estados Unidos No. 5,985,326 de Butler describe en general la molienda del coprecipitado, pero deja de describir el tamaño de las partículas de coprecipitado después de la molienda y especialmente deja de describir bien sea la presencia de la forma de droga libre del compuesto (I) o, si está
5 presente, un tamaño de partícula de la forma de droga libre del compuesto (I).

Con base en estas observaciones, se concluyó que una liberación bimodal del compuesto (I) podría lograrse con una liberación rápida de la droga libre seguida por una liberación más lenta de la droga con la liberación
10 sensible al pH de las partículas de coprecipitado polimérico. Estas observaciones, a su vez, dieron lugar a la posibilidad de que pudiera efectuarse una liberación rápida de la droga por parte de composiciones que incorporaran el compuesto (I) enteramente en forma de droga libre, dado que podría alcanzarse una estabilidad apropiada y que el tamaño de
15 partícula de la droga es controlado en un intervalo bien definido para la manufactura de la composición. De acuerdo a ello, el compuesto (I) en las composiciones farmacéuticas de la presente invención está compuesto preferiblemente de la droga libre en forma de partículas, pero
alternativamente la composición puede contener una combinación de la
20 forma de droga libre en forma de partículas y una forma de droga embebida para proveer una liberación de droga bimodal. Preferiblemente, la droga libre constituye más del 75% de droga libre (más preferiblemente, más del 90% de droga libre) del compuesto (I) en tales composiciones.

En una modalidad de la presente invención, la forma de droga libre del
25 compuesto (I), y excipientes, diluyentes y transportadores farmacéuticamente aceptables, están presentes en una composición

farmacéutica que exhibe un C_{MAX} (esto es, la máxima concentración observada en plasma del compuesto (I)), ó aproximadamente 180 a aproximadamente 280 $\mu\text{g/L}$ (microgramos/litro), o un AUC (0-24) (es decir, el área bajo la curva de concentración en plasma desde cero hasta veinticuatro horas) de aproximadamente 2280 a aproximadamente 3560 $\mu\text{g.h/L}$ (microgramos.hora/litro), medidos usando una dosis de 10 mg del compuesto. En una modalidad preferida, la composición exhibe un C_{MAX} de aproximadamente 180 a aproximadamente 280 $\mu\text{g/L}$ y un AUC de aproximadamente 2280 a aproximadamente 3650 $\mu\text{g.h/L}$, medidos usando una dosis de 10 mg del compuesto. En esta modalidad, la composición puede ser un sólido, por ejemplo, una tableta o polvo, usando diluyentes, transportadores y/o excipientes sólidos, o una suspensión, usando transportadores, diluyentes y/o excipientes líquidos.

El C_{MAX} y el AUC (0-24) se determinaron analizando el compuesto (I) en plasma usando un método de LC/MS/MS validado, con un límite inferior de cuantificación de 0,5 ng/mL. Los analitos y un estándar interno, por ejemplo, el isótopo [^{13}C][$^2\text{H}_3$] del compuesto (I), fueron extraídos del plasma por extracción en fase sólida con cartuchos de 3 mL de Empore SD C2 usando 150 μL de metanol:agua 90:10. Los analitos fueron separados usando cromatografía líquida de alto rendimiento con una columna Penomenex Luna fenilhexil (4.6 mm x 100 mm, 5 μm) con una fase móvil agua:acetonitrilo (10:90) a 1.0 mL/minuto. La detección se efectuó usando un espectrómetro de masas en tándem Perkin Elmer Sciex API III Plus con ionización química a presión atmosférica (APCI) en modo de iones positivos.

aproximadamente 280 $\mu\text{g/L}$ y un AUC (0-24) de aproximadamente 2280 a aproximadamente 3650 $\mu\text{g.h/L}$. En esta modalidad, la composición puede ser un sólido o una suspensión.

- Aún otra modalidad de la presente invención es una composición
- 5 farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de partículas del compuesto (I) y transportadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde al menos el 90% de las partículas del compuesto (I) tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 109 micrones y composiciones bioequivalentes del mismo. El término
- 10 "composiciones bioequivalentes" se define aquí como una composición que tiene un C_{MAX} de aproximadamente 180 a aproximadamente 280 $\mu\text{g/L}$ y un AUC (0-24) de aproximadamente 2280 a aproximadamente 3560 $\mu\text{g.h/L}$, medidos usando una dosis de partículas del compuesto (I) que tiene $d_{90}=10$ y un sujeto de prueba humano.
- 15 El C_{MAX} y el AUC (0-24) se determinan por métodos bien conocidos para personas versadas en la técnica utilizando humanos, primates, perros, conejos o roedores (por ejemplo, ratas, ratones, conejillos de indias y hámsters), por ejemplo, y sujetos de prueba para la bioequivalencia. Los animales de prueba preferidos son humanos y perros.
- 20 La presente invención será comprendida con mayor facilidad al considerar los siguientes ejemplos ilustrativos en donde: El Ejemplo 1 se relaciona con las características de solubilidad *in vitro* de la forma de droga libre del compuesto (I) de tamaño de partícula variable; Los Ejemplos 2 y 3 se relacionan con pruebas *in vivo* de composiciones farmacéuticas que
- 25 incorporan una forma en partículas de acuerdo a la invención en comparación con composiciones que incorporan un coprecipitado y en

comparación con el compuesto (I) de un tamaño de partícula relativamente grande; y los Ejemplos 4 y 5 se relacionan con composiciones farmacéuticas que emplean droga libre en partículas de acuerdo a la invención en diferentes fuerzas de dosificación.

5

EJEMPLO 1

Las pruebas de disolución *in vitro* se llevaron a cabo usando el compuesto (I) el cual había sido procesado por molienda a partir de su forma en partículas en estado crudo (d90=75-200 micrones) para convertirlo en preparaciones en partículas con valores d90 (micrones) como sigue: Lote 1, d90=4; lote 2, d90=22; lote 3, d90=55; lote 4, d90=65; lote 5, d90=73; y lote 6, d90=116. Se emplearon tecnologías de molienda alternativas para desarrollar los diversos lotes. Por ejemplo, el lote 1 se hizo utilizando un molino de chorro estilo torta de 12 pulgadas alimentado a una velocidad de 28-30 kg/hora con suficiente presión de trituración para producir el material d90=4. El lote 2 fue preparado con discos de clavija (placas de estaca) con recorrido a aproximadamente 10,000 rpm.

Los lotes fueron evaluados *in vitro* pesando aproximadamente 10 mg de droga en volumen en un tubo de ensayo, añadiendo 1 mL de agua purificada y sometiendo a sonicación hasta por 2 minutos para asegurar la humectación del polvo. La masa húmeda de la droga se transfirió subsecuentemente a l vaso de un aparato de disolución que contenía 1000 mL de laurilsulfato de sodio acuoso al 0.5% a 37°C. El tubo de ensayo fue enjuagado con múltiples alícuotas del medio de disolución tibio y se regresaron al vaso de disolución. La velocidad de la paleta fue de 50 rpm y

se tomaron muestras a 5, 10, 20 y 30 minutos y se analizaron subsecuentemente por HPLC. Los resultados se ilustran en la Figura 1 y demuestran que una disolución *in vitro* mejorada ocurre con tamaños de partícula más pequeños del compuesto (I).

5

EJEMPLO 2

El mejoramiento en biodisponibilidad y reproducibilidad de las composiciones farmacéuticas posible mediante la presente invención se
10 demuestra *in vivo* en humanos. La siguiente Tabla 1 demuestra que las composiciones farmacéuticas preparadas como en los Ejemplos 4 y 5 con droga libre en partículas teniendo un d90 de 8.4 micrones comparadas con las composiciones que incorporan el coprecipitado del compuesto (I) con ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (coprecipitado): En cada caso, la
15 composición tableteada fue diseñada para liberar una dosis de 10 mg del compuesto (I).

Tabla 1 Evaluación <i>in vivo</i>		
Composición Farmacéutica	No. de Pacientes	T _{max} (horas)
Droga libre del compuesto (I)	18	2.0
Coprecipitado del compuesto (I)	18	3.5

La composición que incorpora una droga libre en partículas con un d90 de
20 8.4 demostró un T_{max} significativamente mejorado frente a una composición queratinocito contiene el coprecipitado (T_{max} es una medida del tiempo para alcanzar los niveles máximos de una droga en la sangre, y es indicativo del inicio mejorado de la acción). La formulación de droga libre en partículas proveyó correspondientemente una rata de absorción

más rápida del compuesto (I) en el plasma, suministrando un nivel medio geométrico en el plasma a 30 minutos de 51 ng/mL (nanogramos por mililitro), comparado con los 29 ng/mL para la formulación con el coprecipitado:

5

EJEMPLO 3

Se condujo un estudio para determinar la bioequivalencia de tabletas que contenían el compuesto (I) en diferentes tamaños de partícula. Las tabletas
10 contenían el compuesto (I) en un tamaño de partícula de $d_{90}=8.4\mu$ (micrones), $d_{90}=20\mu$, ó $d_{90}=52\mu$.

El estudio fue un estudio cruzado de etiqueta abierta, aleatorio en tres periodos, llevado a cabo con 24 sujetos masculinos saludables con edades entre 18 a 65 años, divididos en dos grupos de 12. Se administró una
15 dosis oral sencilla de 10 mg con 180 mL de agua en cada uno de los tres periodos del tratamiento, y se comparó la farmacocinética de las tabletas que contenían el compuesto (I) en diferentes tamaños de partícula.

Después de la dosificación, los sujetos fueron sometidos a muestreo de sangre farmacocinético. Hubo un intervalo de al menos 10 días entre las
20 dosificaciones en cada periodo de tratamiento para eliminar cualquier compuesto (I) residual del periodo de tratamiento previo. La evaluación post-estudio fue llevada a cabo entre 7 y 14 días después de la dosificación final.

El compuesto (I) fue absorbido con relativa facilidad rápidamente después
25 de la dosificación oral de las formulaciones de tamaños de partícula $d_{90}=52$, 30 y 8.4μ . Sin embargo, la velocidad y grado de absorción del

compuesto (I) se incrementaron con la disminución del tamaño de partícula. Una comparación de los datos de C_{MAX} y AUC (0-24) mostró que la diferencia en absorción entre formulaciones de tamaño de partícula fue más evidente después de las primeras 24 horas después de la dosificación.

- 5 Tal como se usa aquí, C_{MAX} se define como la concentración máxima observada en el plasma del compuesto (I), y AUC (0-24) se define como el área bajo la curva de tiempo de concentración en el plasma desde cero hasta 24 horas. Tanto C_{MAX} como AUC (0-24) son variables bien conocidas y entendidas por las personas versadas en la técnica.
- 10 Con respecto a C_{MAX} , las formulaciones $d90=52\mu$ y $d90=20\mu$ no fueron bioequivalentes a la formulación $d90=8.4\mu$ porque el intervalo de confianza del 80% (CI) estaba por fuera de los límites de equivalencia de 0.8 a 1.25. En particular, C_{MAX} fue 36% y 23% más bajo para las formulaciones de 52μ y 20μ , respectivamente, comparados con la
- 15 formulación de 8.4μ . La formulación de 52μ tampoco fue equivalente a la formulación 8.4μ con respecto a AUC (0-24), la cual fue 23% más baja que la formulación 8.4μ . Las formulaciones de 20μ y 8.4μ fueron bioequivalentes con respecto a AUC (0-24). Las formulaciones 8.4μ , 20μ y 52μ fueron bioequivalentes con respecto a AUC, esto es, el área bajo la
- 20 curva de tiempo de concentración en el plasma desde el tiempo cero hasta infinito.

El estudio mostró que la velocidad de absorción del compuesto (I), con base en C_{MAX} y t_{MAX} (esto es, el tiempo para alcanzar la máxima concentración observada de droga en el plasma), fue menor para las

25 formulaciones 52μ en relación con la formulación 8.4μ . Como se indicó

más arriba, C_{MAX} no fue equivalente para las formulaciones 52μ y 20μ comparada con la formulación 8.4μ. El t_{max} medio se presentó una hora después para la formulación 52μ, pero fue similar a las formulaciones 20μ y 8.4μ.

5 La siguiente tabla resume diversos parámetros farmacocinéticos del compuesto (I) que siguen a la administración oral de una dosis sencilla de 10 mg de las formulaciones de tamaños de partícula d90 52μ, 20μ y 8.4μ.

	d90=52μ	d90=20μ	d90=8.4μ
C _{MAX} (μg/L)	142	189	224
t _{max} (h) ¹⁾	3.00	2.00	2.00
AUC (0-24) ²⁾	2201	2667	2849

1) datos medios

2) en microgramos.hora/litro

10

Este estudio mostró que reduciendo el tamaño de partícula del compuesto (I) de acuerdo con la presente invención tiene un impacto en la velocidad de absorción in vivo del compuesto (I) a partir de una forma de dosificación sólida, y, por lo tanto, en la biodisponibilidad del compuesto (I). Por ejemplo, a partir del análisis estadístico, el t_{max} para la formulación 52μ se alcanzó significativamente después (esto es, 1 hora) que para la formulación 8.4μ. No hubo diferencia significativa en t_{max} entre las formulaciones 20μ y 8.4μ. De acuerdo a ello, el arranque de un beneficio terapéutico atribuido al compuesto (I) después de la administración es significativamente más rápido para las formulaciones 8.4μ y 20μ en comparación con la formulación 52μ.

15

20

Además de la disolución y absorción in vivo, otro aspecto importante de las propiedades físicas de preparaciones en partículas de β-carbolina de

acuerdo a la presente invención es el impacto sobre las diversas operaciones unitarias del proceso de manufactura de productos farmacéuticos. Mientras que la especificación del tamaño de partícula asegura una constante liberación de la molécula de droga a los sitios de absorción en el tracto gastrointestinal, también imparte mejor control durante el proceso de manufactura de la tableta.

Los siguientes ejemplos de formulación son ilustrativos solamente y no se deben considerar como limitantes del alcance de la presente invención.

10

EJEMPLO 4

La siguiente fórmula fue utilizada para preparar la forma de dosificación terminada de una tableta que provee 10 mg del compuesto (I).

Ingrediente	Cantidad (mg)
Granulación	
Compuesto (I) (Lote 1, d90 de 4)	10.00
Monohidrato de lactosa	153.80
Monohidrato de lactosa (Secado por aspersión)	25.00
Hidroxipropilcelulosa (EF Extra fina)	4.00
Croscarmelosa de sodio	9.00
Hidroxipropilcelulosa (EF)	1.75
Laurilsulfato de sodio	0.70
Polvos Externos	
Celulosa microcristalina (Granular-102)	37.50
Croscarmelosa de sodio	7.00
Estearato de magnesio (vegetal)	1.25
Total	250 mg

15

Se usó agua purificada USP en la manufactura de la tableta. El agua fue removida durante el proceso y niveles mínimos permanecieron en las tabletas terminadas.

Las tabletas se fabrican usando un proceso de granulación en húmedo.

Sigue una descripción paso a paso del proceso. El compuesto (I) y los excipientes que se van a usar son tamizados por seguridad. El compuesto (I) es mezclado en seco con monohidrato de lactosa (secado por aspersión),

5 hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa de sodio y monohidrato de lactosa. La mezcla en polvo resultante fue granulada con una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y laurilsulfato de sodio usando un Powrex u otra alta cizalla de granulación apropiada. Puede añadirse agua adicional para alcanzar el punto final deseado. Puede usarse un molino para
10 desaglomerar la granulación húmeda y facilitar el secado. La granulación húmeda fue secada utilizando bien un secador de lecho fluidizado o un horno de secado. Después del secado, el material puede medirse para eliminar cualquier aglomerado grande. La celulosa microcristalina, la croscarmelosa de sodio y el estearato de magnesio fueron tamizados por
15 seguridad y añadidos a gránulos secos de tamaño regulado. Estos excipientes y la granulación seca fueron mezclados hasta uniformidad usando un tambor de mezcla, una cinta mezcladora o cualquier otro equipo de mezcla adecuado. El proceso de mezcla puede separarse en dos fases. La celulosa microcristalina, la croscarmelosa de sodio y la
20 granulación seca se añaden al mezclador y se mezclan durante la primera fase, seguida por la adición del estearato de magnesio a esta granulación y una segunda fase de mezcla.

La granulación mezclada fue comprimida entonces en tabletas usando una máquina rotatoria de compresión. El núcleo de las tabletas fue recubierto
25 con una suspensión acuosa de la mezcla de color apropiada en un soporte de recubrimiento (por ejemplo, Accela Cota). Las tabletas recubiertas

pueden ser ligeramente espolvoreadas con talco para mejorar las características de manipulación de la tableta.

Las tabletas se empacan en contenedores plásticos (30 tabletas/contenedor) y se acompañan con un inserto que describe la seguridad y eficacia de la formulación.

EJEMPLO 5

Por procedimientos análogos, se usó la siguiente fórmula para preparar la forma de dosificación terminada de una tableta que provee 5.0 mg y 20 mg del compuesto (I).

Ingrediente	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
Granulación		
Compuesto (I) (Lote 1, d90 de 4)	5.00	20.00
Monohidrato de lactosa	109.66	210.19
Monohidrato de lactosa (Secado por aspersión)	17.50	35.00
Hidroxipropilcelulosa	2.80	5.60
Croscarmelosa de sodio	6.30	12.60
Hidroxipropilcelulosa (EF)	1.22	2.45
Laurilsulfato de sodio	0.49	0.98
Pólvora Externa		
Celulosa microcristalina (Granular-102)	26.25	52.50
Croscarmelosa de sodio	4.90	9.80
Estearato de magnesio (vegetal)	0.88	0.88
Total	175 mg	350 mg

Los principios, modalidades preferidas y modos de operación de la presente invención han sido descritos en la anterior especificación. La invención que se propone proteger aquí, sin embargo, no está constreñida a ser limitada a las formas particulares desglosadas, por lo que las mismas deben ser consideradas como ilustrativas en vez de restrictivas. Las

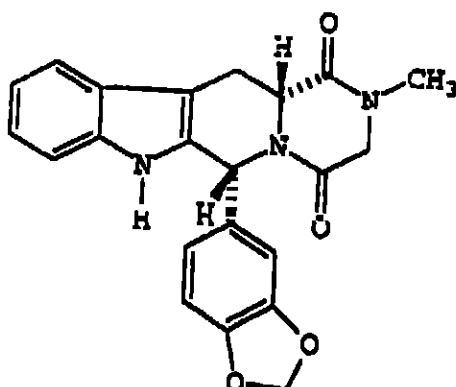
personas versadas en la técnica pueden introducir variaciones y cambios sin apartarse del espíritu de la invención.

LO QUE SE REIVINDICA ES:

US 5.859.006.

compuesto

1. Una forma en partículas de una droga libre de un compuesto de fórmula:



y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, comprendiendo partículas del compuesto en donde al menos el 90% de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 40 micrones.

compuesto

2. La forma en partículas de la droga libre de la reivindicación 1 en donde al menos el 90% de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 25 micrones.

compuesto

3. La forma en partículas de la droga libre de la reivindicación 1 en donde al menos el 90% de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 15 micrones.

compuesto

4. La forma en partículas de la droga libre de la reivindicación 1 en donde al menos el 90% de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 10 micrones.

el no es compuesto

5. Una composición farmacéutica que comprende la forma en partículas de la droga libre de la reivindicación 1 y uno o más

transportadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 en donde la droga libre está completamente en forma de partículas.

2.1
guilguter
franco

5 7. Un método para tratar disfunciones sexuales en pacientes que así lo requieren, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende la forma en partículas de la droga libre de la reivindicación 1 y uno o más transportadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

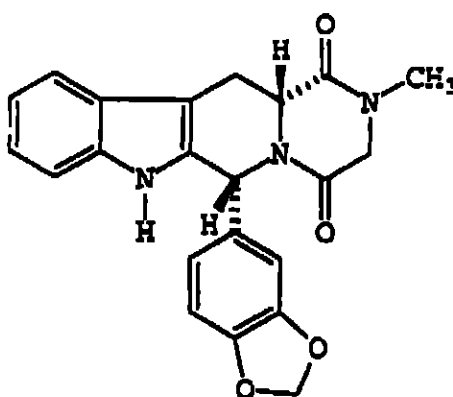
?

10 8. El método de la reivindicación 7 en donde la disfunción sexual es disfunción eréctil masculina.

9. El método de la reivindicación 7 en donde la disfunción sexual es desorden de excitación sexual femenina.

15 10. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) una forma de droga libre de un compuesto que tiene la fórmula



y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, y

(b) uno o más transportadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables,

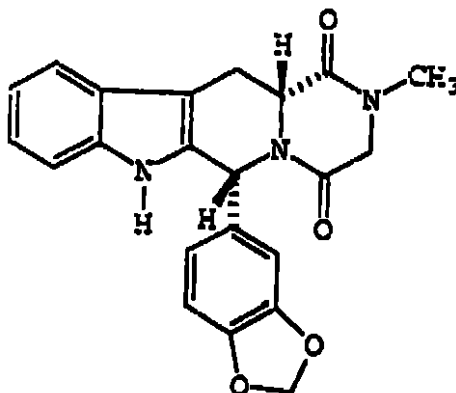
en donde la composición exhibe un C_{MAX} de aproximadamente 180 a aproximadamente 280 microgramos/litro o un AUC (0-24) de aproximadamente 2280 a aproximadamente 3560 microgramos.hora/litro, medidos usando una dosis de 10 mg del compuesto.

} folio 12

1.1 La composición de la reivindicación 10 en donde la composición exhibe un C_{MAX} de aproximadamente 180 a aproximadamente 280 microgramos/litro y un AUC de aproximadamente 2280 a aproximadamente 3560 microgramos.hora/litro.

10 12. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) un compuesto que tiene la fórmula



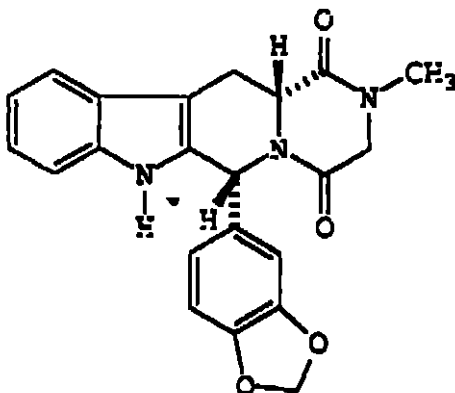
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, y

(b) uno o más transportadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables,

en donde la composición exhibe un C_{MAX} de aproximadamente 180 a aproximadamente 280 microgramos/litro o un AUC (0-24) de aproximadamente 2280 a aproximadamente 3560 microgramos.hora/litro, medidos usando una dosis de 10 mg del compuesto.

1. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) una forma de droga libre de un compuesto que tiene la fórmula



y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde al menos el 90% de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 10 micrones, y

(b) uno o más transportadores, diluyentes o excipientes, y composiciones bioequivalentes de los mismos.

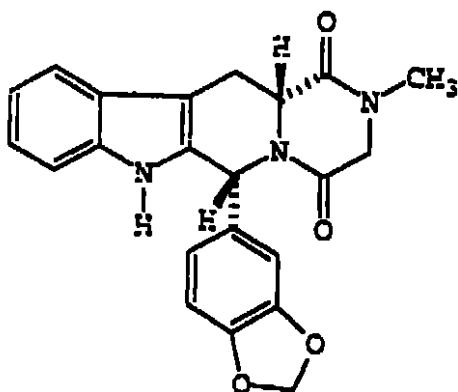
1. Un método para manufacturar la forma en partículas de la droga libre de la reivindicación 1, que comprende:

(a) proveer una forma libre, sólida del compuesto, y

(b) efectuar conminución de la forma libre sólida del compuesto para proveer partículas del compuesto en donde al menos el 90% de las partículas tengan un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 40 micrones.

1. El método de la reivindicación 14 que comprende adicionalmente la etapa de mezclar las partículas de la etapa (b) con uno o más transportadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

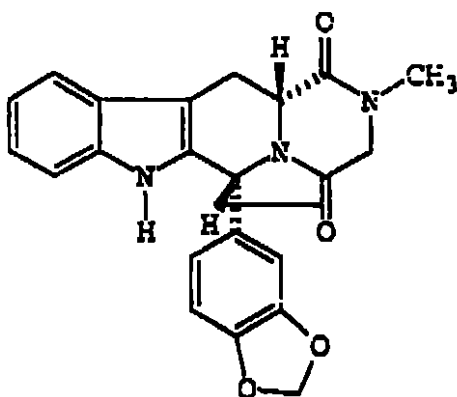
2. Una composición farmacéutica preparada por mezcla de partículas de un compuesto que tiene la fórmula



5

o de sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, con uno o más transportadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde las partículas del compuesto tienen un $d_{90}=40$ ó menos.

3. ^K El uso de partículas de una forma libre de un compuesto que tiene la fórmula



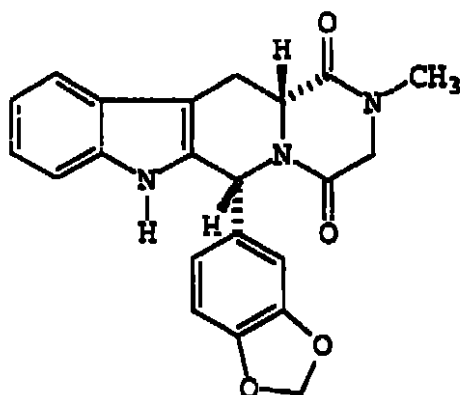
15

en donde al menos el 90% de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 40 micrones, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de disfunción eréctil masculina o desorden de excitación sexual femenina.

4. ^K El uso de partículas de una forma libre de un compuesto que tiene la fórmula

25

5



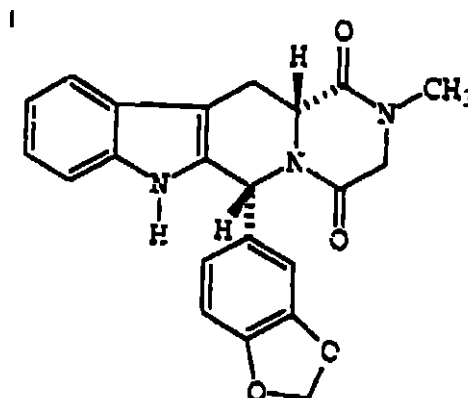
10

que exhibe un C_{MAX} de aproximadamente 180 a aproximadamente 280 microgramos/litro y un AUC de aproximadamente 2280 a aproximadamente 3560 microgramos.hora/litro, medidos usando una dosis de 10 mg del compuesto, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de disfunción eréctil masculina o desorden de excitación sexual femenina.

5. La invención como aquí se ha descrito.

RESUMEN

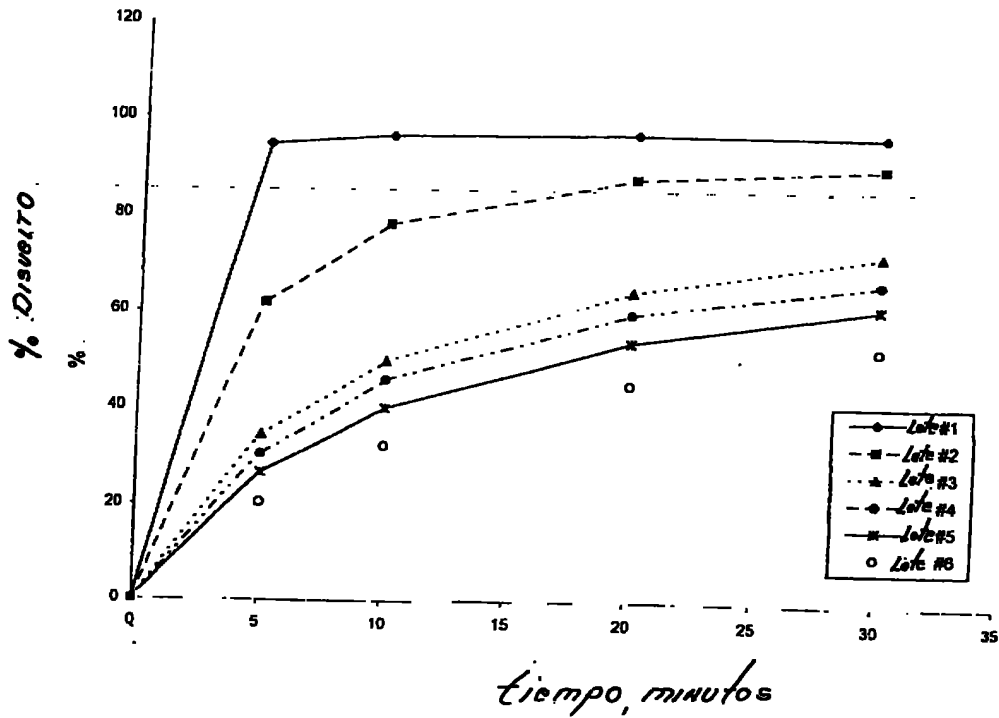
Un compuesto de fórmula estructural



(I)

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el
compuesto está en forma de partículas de droga libre, e incluye uno o más
transportadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, y
su uso para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de
disfunción eréctil masculina o desorden de excitación sexual femenina.

Figura 1



11 - Los Polos 13 y 44
Se forgeta 4202013A

EXTRACTO PARA PUBLICACION SOLICITUD DE PATENTE

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. Solicitud

(22) Fecha de presentación

(30) Prioridad SI

(31) No. de solicitud Provisional: 60/147,048

(32) Fecha de presentación: Agosto 3, 1999

(33) País: Estados Unidos

(51) Int. Cl

(71) Solicitante: LILLY ICOS LLC

(72) Inventor (es) :

- 1) ANDERSON, Neil R.
- 2) HARTAUER, Kerry J.
- 3) KRAL, Martha A.
- 4) STEVENSON, Gregory A.

(74) Apoderado:

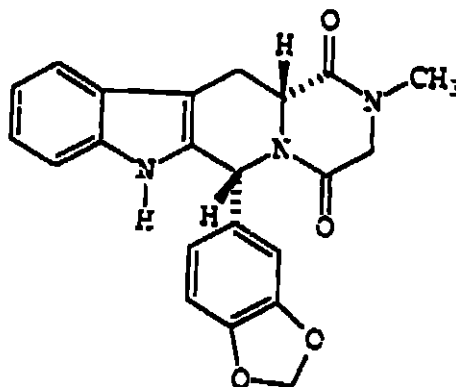
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

(54) Título:

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS CON β -CARBOLINA

(57)

Un compuesto de fórmula estructural



(I)

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el compuesto está en forma de partículas de droga libre, e incluye uno o más transportadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, y su uso para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de disfunción eréctil masculina o desorden de excitación sexual femenina.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- | | |
|---|-----|
| • Nombre e identificación del Solicitante | [] |
| • Nombre e identificación del Inventor | [] |
| • Título o nombre de la Invención | [] |
| • Descripción | [] |
| • Reivindicaciones | [] |
| • 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:_____.

Carretera 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

EXPEDIENTE 00-68156

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, 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 pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 3 de Agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDIC .
202022

Carrera 13 N° 27-00 Plaza 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

 Industria y Comercio Ministerio de la Industria y Comercio		FORMATO DE DIGITALIZACION RELACION DE ANEXOS		 Royal Technologies S.A. Software Development & Support
Expediente No			No de Folio	
Item		No de unidades	✓	
1	CD			
2	DVD			
3	REVISTA			
4	LIBRO			
5	PERIODICO			
6	DISQUETES			
7	SOBRE DE MANILA *	2	✓	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA			
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO			
10	OTROS:			
Observaciones: arte Final				

Se vestirá a la final
tamaño 6x6 cm para
anexarlo a la tarjeta
temática y una copia
12x12 cm para publicación

202041
15 abril 102

7º EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-5856

Concepto Técnico no 1776 Clasificación Internacional de Patentes A61K31/395

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)

Bogotá, D.C., 10 de noviembre de 2003 -

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202012

1ª EXAMEN DE FORMA

Radicación nº 00-58156

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1776

Clasificación Internacional de Patentes:A61K31/395

- -El título no está acorde con el capítulo descriptivo y reivindicatorio, ya que estos se refieren a composiciones farmacéuticas que contienen (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.
- -La reivindicación 2 no es consecuente con la reivindicación de la cual es dependiente, porque la reivindicación 1 reclama el compuesto caracterizado por tener un tamaño de partícula de 40 micras en al menos el 90% de las partículas y simultáneamente no puede tener 25 micras en el 90% de las partículas y además los compuestos se caracterizan por su estructura molecular no por el tamaño de partícula al que se reduzca.
- -Las reivindicaciones 3 y 4 contienen el mismo defecto que la reivindicación 2.
- -La reivindicación 10 no guarda el requisito de unidad inventiva, porque no contienen las características que especiales de las reivindicaciones precedentes, y no define ninguna composición como tal, además define las cantidades de (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 con términos ambiguos tales como "de aproximadamente a aproximadamente...".
- -Las reivindicaciones de los folios 37 a 39, no están numeradas consecutivamente, por ejemplo repiten el número uno para cuatro reivindicaciones diferentes.
- -La reivindicación 1 referente a la forma farmacéutica, no es clara porque no define la composición como tal, lo único que define es el principio activo, además define las cantidades en términos como "de aproximadamente...", y además utiliza términos como "conminación" (vease el significado en el diccionario real academia de la lengua) (conminar= amenazar, manifestar con actos o palabras que se quiere hacer algún mal a otro)
- -La reivindicación 1 que se refiere a un método para manufacturar la forma en partículas de partículas de la droga libre de la reivindicación; en primer lugar no se sabe a que reivindicación 1 se refiere porque ninguna reivindicación 1 se refiere a compuesto que tenga un tamaño de partícula de 40 micras.
- -La reivindicación 1 que hace referencia a la reivindicación 14 carece de todo sentido

- -La reivindicación 2 que se refiere a una composición farmacéutica, la cual no esta definida como tal, además no es claro lo que se quiere significar con "... partículas del compuesto tienen un $d_{90}=40$ ó menos."
 - -La reivindicación 5 no define ni delimita absolutamente nada.
 - El capítulo reivindicatorio debe modificarse teniendo en cuenta que las reivindicaciones deben:
 - a)definir la materia para la que se busca protección.
 - b)ser claras concisas y precisas.
 - c)estar fundadas enteramente en la descripción.
 - d)deben tener unidad inventiva.
- Debe adjuntar las tarjetas de los archivos de propietarios y temático, como también el extracto para publicación debidamente diligenciados, junto con los artes finales de la estructura química principal.

202012

Bogotá D.C., 10 de noviembre de 2000.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-58156

AUTO 2661

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese 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 complementé los antecedentes señalados en el examen de forma.

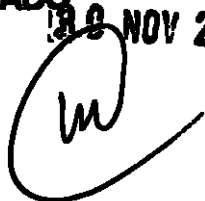
ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 28 NOV. 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO
28 NOV 2000

Santafé de Bogotá D.C.,  notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022

Clarke, Modet & C^o.

COLOMBIA

E-MAIL: clarkemodet@clarkemodet.com.co
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, A.A. 92397

501
20

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00058156 00000000
Folios: 29
Fecha (AMD): 2000-09-20 11:27:25
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 329 COMPLETADO
Dependencia: 2020 DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SEÑORES
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

COD:01

RE.: SOLICITUD DE PATENTE EN COLOMBIA. N° 00058156 ✓
TITULO: PRODUCTOS FARMACÉUTICOS CON β -CARBOLINA
SOLICITANTE: LILLY ICOS LLC
FECHA SOLICITUD: AGOSTO 2, 2000

ASUNTO: PRESENTACIÓN PRIORIDAD

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante, en esta oportunidad por el presente escrito me permito presentar:

- **Copia certificada de la prioridad Estadounidense reivindicada N° 60/147,048 de Agosto 3 de 1999.**
- **Traducción al Español de la mencionada prioridad**

Esta prioridad está siendo presentada dentro del término de 3 meses que exige el Convenio de Paris, toda vez que la solicitud fué radicada el 2 de Agosto de 2.000.

Ruego a usted continuar con el presente trámite.

Señor Jefe,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

LCD/srr

P-354

351

P-354

PA 288768



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

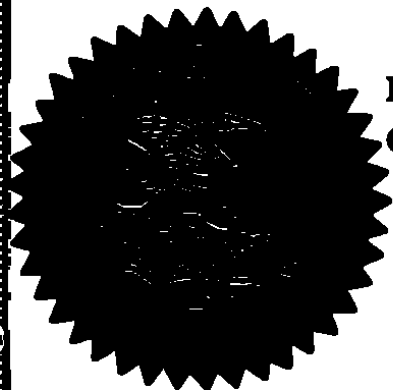
United States Patent and Trademark Office

August 11, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/147,048

FILING DATE: August 03, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

P. R. Grant
P. R. GRANT
Certifying Officer

A/prow 452

3602 U.S. PRO
08/03/99

PROVISIONAL PATENT APPLICATION

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Docket No: 29342/35874

PROVISIONAL PATENT APPLICATION TRANSMITTAL

**Box Provisional Patent Application
Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231**

3602 U.S. PRO
08/03/99

Sir:

Transmitted herewith for filing is the provisional patent application under 37 CFR 1.53(a) of

Inventor(s): Neil R. Anderson, Sandra J. Zackel, Martha A. Kral, Gregory L. Stevenson and
Kerry J. Hartauer

Residence(s): 906 Northwestern Avenue, West Lafayette, Indiana 47906, 13918 Springmill Ponds
Circle, Carmel Indiana 46032, 6125 Haverford Avenue, Indianapolis, Indiana 46220

Title: β -CARBOLINE DRUG PRODUCTS

Name of U.S. Government Agency:

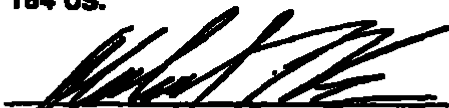
Contract Number:

1. Application Papers Enclosed

- | | |
|-------------------------------------|--|
| 1 | Title Page |
| 15 | Pages of Specification (excluding Claims, Abstract & Drawings) |
| 2 | Page(s) of Claims |
| 1 | Page(s) of Abstract |
| 1 | Sheet(s) of Drawings (Fig. 1) |
| ☐ | Formal |
| ☒ | Informal |

CERTIFICATION UNDER 37 CFR 1.10

I hereby certify that this Provisional Patent Application Transmittal and the documents referred to as enclosed therewith are being deposited with the United States Postal Service on August 3, 1999, in an envelope addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231 utilizing the "Express Mail Post Office to Addressee" service of the United States Postal Service under Mailing Label No. EM 089 538 154 US.


Michael F. Borun

6014704-080399

59

2. Additional Papers Enclosed

- ☐ Declaration of Biological Deposit
- ☐ Computer readable copy of sequence listing containing nucleotide and/or amino acid sequence
- ☐ Microfiche computer program
- ☐ Verified statement(s) claiming small entity status under 37 CFR 1.9 and 1.27
- ☐ Associate power of attorney
- ☐ Verified translation of a non-English patent application
- ☐ An assignment of the invention
- ☒ Return Receipt Postcard
- ☐ Other (e.g. declaration or oath)

3. Filing Fee Calculation (37 CFR 1.16)

- ☒ Provisional Application (\$75.00/\$150.00) Filing Fee: \$150.00
- ☐ Other Fees (e.g. Recording Assignment) Filing Fee: \$_____
- Total Fees Enclosed \$150.00

4. Method of Payment of Fees

- ☒ Enclosed is our firm check in the amount of: \$150.00
- ☐ Charge Deposit Account No. 13-2855 in the amount of: \$_____
- A copy of this Transmittal is enclosed.
- ☐ Not enclosed

5. Deposit Account and Refund Authorization

The Commissioner is hereby authorized to charge any deficiency in the amount enclosed or any additional fees which may be required during the pendency of this application under 37 CFR 1.16 or 37 CFR 1.17 or under other applicable rules (except payment of issue fees), to Deposit Account No. 13-2855. A copy of this Transmittal is enclosed.

Please refund any overpayment to Marshall, O'Toole, Gerstein, Murray & Borun at the address below.

Please direct all future communications to James J. Napoli, Esq., at the address below.

Respectfully submitted,

MARSHALL, O'TOOLE, GERSTEIN,
MURRAY & BORUN
6300 Sears Tower
233 South Wacker Drive
Chicago, Illinois 60606-6402
(312) 474-6300

August 3, 1999

By:


Michael F. Borun
Reg. No: 25,447

663080-8404709

**PROVISIONAL APPLICATION FOR
UNITED STATES LETTERS PATENT**

S P E C I F I C A T I O N

TO ALL WHOM IT MAY CONCERN:

Be it known that we, Neil R. Anderson, a citizen of United States, residing at 906 Northwestern Avenue, in the City of West Lafayette and State of Indiana, 47906; and Sandra J. Zeckel, a citizen of United States, residing at 13919 Springmill Ponds Circle, in the City of Carmel and State of Indiana, 46032; and Martha A. Kral, a citizen of United States, residing at 6125 Haverford Avenue, in the City of Indianapolis and State of Indiana 46220; Gregory L. Stevenson and Kerry J. Hartauer, have invented a new and useful β -CARBOLINE DRUG PRODUCTS, of which the following is a specification.

Attorneys for Applicants:

**Michael F. Borun (Reg. No. 25,447)
Marshall, O'Toole, Gerstein,
Murray & Borun
6300 Sears Tower
233 South Wacker Drive
Chicago, Illinois 60606-6402**

66E080-8h 4709

β -CARBOLINE DRUG PRODUCTS

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to the fields of pharmaceutical and organic chemistry β -carboline compounds which are useful for the treatment of the various medical indications where the inhibition of type 5 cGMP-specific phosphodiesterase is desired. More particularly the present invention provides free drug forms of β -carboline particles in size ranges allowing for uniform formulation of stable pharmaceutical compositions, especially compositions providing desired bioavailability characteristics heretofore not provided in the art.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The biochemical, physiological, and clinical effects of cyclic guanosine 3',5'-monophosphate specific phosphodiesterase (cGMP-specific PDE) inhibitors suggest their utility in a variety of disease states in which modulation of smooth muscle, renal, hemostatic, inflammatory, and/or endocrine function is desired. Type 5 cGMP-specific phosphodiesterase (PDE5) is the major cGMP hydrolyzing enzyme in vascular smooth muscle, and its expression in penile corpus cavernosum has been reported [Taher *et al.*, *J. Urol.*, 149:285A (1993)]. Thus, PDE5 is an attractive target in the treatment of sexual dysfunction [Murray, *DN&P* 6(3):150-56 (1993)].

U.S. Patent No. 5,859,006 describes certain β -carboline and discloses pharmaceutical compositions thereof which are useful in the treatment of conditions wherein inhibition of PDE5 is desired. See also published PCT Application WO 97/03675 addressing use of such β -carboline for the treatment of sexual dysfunction. The poor solubility of many β -carboline useful as PDE5 inhibitors has prompted the development of co-precipitate preparations as set out in published PCT Application WO 96/38131. Briefly described, co-precipitates of β -carboline with, *e.g.*, polymeric hydroxypropylmethylcellulose phthalate, were prepared, milled, mixed with excipients, and compressed into tablets for oral administration. Studies by Applicants have, however, revealed some difficulties in generating precisely reproducible lots of co-precipitate product, making use of co-precipitates less than ideal

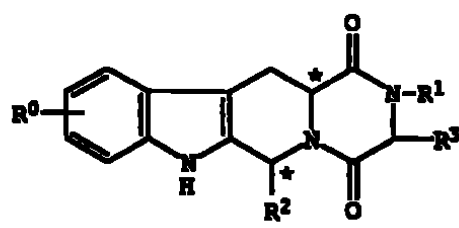
for pharmaceutical formulation. Additionally, clinical studies by Applicants involving administration of co-precipitate tablets have preliminarily revealed that maximum blood concentration of the β -carboline is achieved in 3 to 4 hours, with the average time for onset of therapeutic effect as yet not precisely determined. In use for treatment of sexual dysfunction such as male erectile dysfunction or female arousal disorder, however, a more rapid achievement of maximum blood concentration along with a greater prospect for rapid onset of therapeutic effect is frequently sought by patients desiring more immediate and/or less prolonged effects. There thus continues to exist a need in the art for β -carboline products and pharmaceutical compositions for oral administration which enlarge the options available for providing therapeutic effect within a range of temporal contexts.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides particulate preparations of free drug forms of β -carboline compounds having specific and defined particle size characteristics allowing for uniform formulation of stable pharmaceutical compositions and particularly compositions allowing for rapid achievement of maximum blood concentration and/or rapid onset of PDE5 inhibitory therapeutic effect.

This invention provides compounds of Formula I of claim 1 of U.S. Patent No. 5,899,006 and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, characterized in that the compound is free drug in particulate form, with at least 90% of the particles having a particle size of less than about 40 microns and preferably less than 30 microns. Highly preferred particulate forms of β -carboline compounds according to the invention have at least 90% of the particles less than 25 microns in size. Most preferred forms are those wherein 90% of the particles are less than 10 microns in size.

Preferred compounds are those of Formula II

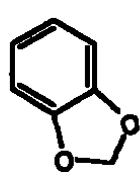


(II)

wherein R⁰ is hydrogen, halogen or C1-6 alkyl;

R¹ is hydrogen or C1-6 alkyl;

R² is a bicyclic ring of the formula:



which may be optionally substituted by one or more groups selected from halogen and C1-3 alkyl; and

R³ is hydrogen or C1-3 alkyl.

The present invention further relates to pharmaceutical compositions comprising the particulate compounds of the invention and one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents, or excipients. The invention further provides the use of such compounds and pharmaceutical compositions for treatment of sexual dysfunction, *e.g.*, male erectile dysfunction and female arousal disorder.

Alternatively stated, the present invention provides for the use of the above-described particulate forms of β -carboline compound for the manufacture of medicaments for the treatment of sexual dysfunction.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 illustrates the *in vitro* dissolution characteristics of a β -carboline compound provided in varying particle size.

5

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

For purposes of the claimed invention as disclosed and described herein, the following terms and abbreviations have the following meanings.

10

The term "treatment" includes preventing, lowering, stopping, or reversing the progression or severity of the condition or symptoms being treated. As such the present invention includes both medical therapeutic and/or prophylactic administration, as appropriate.

The term "C1-C6 alkyl" represents a straight chain, or where available, a branched chain alkyl moiety.

15

The term "effective amount" is an amount of the pharmaceutical composition that is effective in treating the desired condition or symptom. An effective amount of a compound of the Formula I to treat sexual dysfunction in a male is an amount sufficient to provide and sustain an erection capable of penetrating the partner. An effective amount of a compound of the Formula I to treat female sexual dysfunction, particularly female arousal disorder, is an amount sufficient to enhance the patient's ability to achieve or sustain an aroused state.

20

The term "free drug" refers to solid particles of compound not intimately embedded in a polymeric co-precipitate.

25

The term "solvate" comprises one or more molecules of the solute, such as a Formula I compound, with a molecule of solvent.

The term "solid oral dosage form" is used in a general sense to reference solid pharmaceutical products administered orally. Solid oral dosage forms are recognized by those skilled in the art to include such forms as tablets and capsules.

30

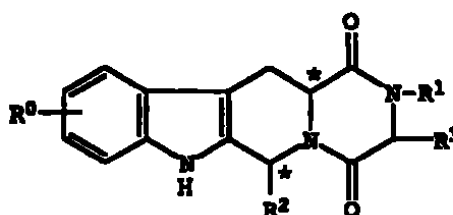
By the term "pharmaceutically acceptable" it is meant the carrier, excipients and salt must be compatible with the other ingredients of the formulation, and not deleterious to the recipient thereof.

50147048.0803

The nomenclature describing the particle size is commonly referenced and referenced herein as the "d90". A d90 of 40 would mean that at least 90% of the particles have a particle size of less than 40 microns.

As noted, the present invention provides compounds of Formula I of claim 1 of U.S. Patent No. 5,859,006 and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, characterized in that the compound is free drug in particulate form, said particles having at least 90% of the particles have a particle size of less than about 40 microns.

Preferred compounds are those of Formula II

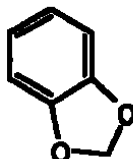


(II)

wherein R0 is hydrogen, halogen or C1-6 alkyl;

R1 is hydrogen or C1-6 alkyl;

R2 is a bicyclic ring of the formula:



which may be optionally substituted by one or more groups selected from halogen and C1-3 alkyl; and

R3 is hydrogen or C1-3 alkyl.

1260

Presently, most preferred compounds are those of Formula II, wherein R0 is hydrogen; R1 is C1-6 alkyl; R2 is unsubstituted; R3 is hydrogen; and pharmaceutically acceptable solvates thereof. Still more preferred compounds are those of Formula II, wherein R0 is hydrogen; R1 is methyl; R2 is unsubstituted; R3 is hydrogen; and pharmaceutically acceptable solvates thereof. A preferred solvent to make solvates includes acetic acid.

Applicants have found that by processing (6R-trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (Compound A), and related compounds (Compounds of Formula I of claim 1 of U.S. Patent 5,859,006), to bring their particle size within a particular narrow range, manufacturing capability is enhanced, and pharmaceutical compositions may be prepared that exhibit improved bioavailability of the active ingredient.

The invention encompasses compounds with at least 90% of the particles of free drug having a particle size of less than about 40 microns ($d_{90} = 40$), and preferably less than 30 microns. More preferably, less than 25 microns and, still more preferably, at least 90% of the particles have a particle size of less than 15 microns, and most preferably less than 10 microns. Preferably, the free drug is crystalline, however, amorphous or partially amorphous is contemplated and included within the present invention.

It will of course be understood by those familiar with comminution process techniques that the limit set on the size of 90% or more of the particles is a limitation to further distinguish the particulate compounds of the invention from those exhibiting a broader size distribution. Because of the variation in size encountered in all matter reduced in size by a process of comminution, expressing differences in particle size in the manner described herein is readily accepted by those skilled in the art.

The invention also provides pharmaceutical compositions comprising the said particulate compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable excipients or carriers.

The compounds of the present invention can be made according to established procedures, such as those detailed in U.S. Patent Nos. 5,859,006, herein incorporated

60147048-080399

by reference. Examples of the preparation of such compounds are provided in the U.S. patent discussed above.

Methods for determining the size of particles are well known in the art. The following is a description of one method, but is not intended to be limiting. For example, the general method of U.S. Patent No. 4,605,517 could be employed.

In preparing the particulate compound of the invention a compound of Formula I, in its raw state, is first characterized for size using an instrument adapted to measure equivalent spherical volume diameter, that is to say a Horiba LA910 Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer or equivalent instrument. Typically a representative sample of a compound of Formula I would be expected to comprise in its raw state particles having a d90 equivalent spherical volume diameter of about 75-200 microns and with a broad size distribution.

After being characterized for size in its raw state, the free drug compound is then milled, for example using a pin mill under suitable conditions of mill rotation rate and feed rate, to bring the particle size value within the above mentioned limits according to the invention. The efficiency of the milling is checked by sampling using a Horiba LA910 Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer and the final particle size is checked in a similar manner. If the first pass through the mill does not produce the required size distribution, then one or more further passes are effected. Other methodologies to prepare particles as described herein are readily available, including a variety of milling techniques such as hammer or fluid energy mills.

Because the particles in the raw state as well as after milling or other particle size reduction techniques are irregular in shape, it is necessary to characterize them not by measurement of an actual size such as thickness or length, but by measurement of a property, such as intensity and angle of diffracted light, and equate that to the diameter of known spherical particles having the same property. The particles are thus allocated an "equivalent spherical diameter". The values found from characterizing a large number of "unknown" particles can be plotted as cumulative frequency vs. diameter or in other methods weight vs. diameter, usually adopting percentage undersize values for cumulative frequency or weight. This gives a characteristic curve representing size distribution of the sample, i.e., cumulative percentage undersize

60147048.080399

62
14

distribution curve. Values from this can be read off directly or plotted on log-probability paper to give an appropriate straight line. The d90 equivalent spherical volume diameter found is thus a statistical representation of the 90% point on a cumulative frequency plot. As indicated the median equivalent sphere volume diameter of the particles of the milled compound of Formula I are evaluated using a Horiba LA910 Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer or other such equipment recognized by those skilled in the art. Using such an instrument values for a suspension of the particle of unknown size are obtained and the instrument is monitored using a control sample having particles within the size range expected based on statistical analysis of the control sample.

The particle size of the compound is measured as follows: The laser scattering particle size distribution analysis is effected on a small sample of the reduced material which is suspended in approximately 180 ml of dispersant solution. Sample is added to the dispersant until an acceptable level of laser light obscuration achieved at which point the particle size distribution is measured. Prior to the sample suspension the dispersant solution is prepared by preparing a solution of 0.1% SPAN 80 in cyclohexane which is pre-saturated with the compound. The dispersant solution is filtered through a 0.2 micron microporous membrane filter to provide the necessary particle-free suspending dispersant.

Triplicate measurements are effected as a minimum check a) to produce more reliable measurements and b) to check the equivalent sampling of the suspended material. The results are automatically recorded and displayed graphically to give a cumulative % undersize vs. diameter and a frequency percentage vs. diameter for the sample. From this, the d90 equivalent spherical volume diameter value is derived (90% cumulative undersize value).

The compound of Formula I of claim 1 of U.S. Patent No. 5,859,006 in its particulate form within the above mentioned limits according to the invention may then be mixed with an excipient or carrier as necessary and, for example, compressed into tablets. Thus, for example, the particulate compound may be mixed with generally recognized as safe pharmaceutical excipients including diluents (preferably water-soluble diluents), wetting agents, binders, disintegrants, and lubricants. See,

66E080-84 48-080399 60147 48-080399

e.g., "Handbook of Pharmaceutical Excipients" 2nd Edition, Amer. Pharm. Assoc. (1994). Preferred excipients include lactose, hydroxypropyl cellulose, sodium lauryl sulfate, microcrystalline cellulose, and croscarmellose sodium. The pharmaceutical compositions are prepared by standard pharmaceutical manufacturing techniques as described in "Remington's Pharmaceutical Sciences," 18th Ed. (1990), Easton, PA: Mack Publishing Co. Such techniques include, for example, wet granulation followed by drying, milling and compression into tablets with or without film coating; dry granulation followed by milling, compression into tablets with or without film coating; dry blending followed by compression into tablets, with or with film coating; molded tablets; wet granulation, dried and filled into gelatin capsules; dry blend filled into gelatin capsules; or suspension and solution filled into gelatin capsules. Generally, the compositions have identifying marks that are debossed or imprinted on the surface. The total active ingredients in such pharmaceutical compositions comprises from 0.1% to 99.9%, preferably about 2 to 10% by weight of the composition. Preferably the relative weight percent of excipients is as follows.

		Quantity (% by weight)
	Compound	1 to 4
20	Lactose (diluent)	50 to 70
	Hydroxypropyl Cellulose (binder/diluent)	1 to 5
	Croscarmellose Sodium (disintegrant)	3 to 10
	Sodium Lauryl Sulfate (wetting agent)	0.1 to 5
	Microcrystalline Cellulose (diluent/disintegrant)	5 to 40
25	Magnesium Stearate (lubricant)	0.25 to 2.0.

Compound A/hydroxypropylmethylcellulose phthalate co-precipitate was manufactured by Applicants and subjected to controlled dissolution at a pH that would not ordinarily release Compound A from the polymeric, co-precipitate component. Surprisingly, the co-precipitate prepared by Applicants was found to contain a portion of the free drug form of Compound A not embedded in the co-precipitate polymer. In

66E080-840/hT09

clinical studies conducted (see Example 1, *infra*), it was further discovered that the blood levels of Compound A within thirty minutes of administration was attributable to the free drug present in the co-precipitate compositions prepared. Based on these observations, it was concluded that a bimodal delivery could be achieved with the rapid delivery of the free drug followed by the slower delivery of the drug upon the pH sensitive release from the polymeric co-precipitate particles. These observations, in turn, gave rise to the possibility that rapid drug delivery could be effected by compositions incorporating, e.g., Compound A, entirely in free drug form provided that suitable stability could be achieved and steps were taken to control the particle size of the drug in a well-defined range for manufacture of the composition. Accordingly, the drug in the pharmaceutical compositions of the present invention are preferably entirely comprised of free drug in particulate form, but alternatively the composition may be a combination of free drug in particulate form and an embedded drug form to provide a bi-modal delivery. Preferably, the free drug constitutes greater than 75 % free drug (most preferably, greater than 90 % free drug) in such compositions.

The present invention will be more readily understood upon consideration of the following illustrative examples wherein: Example 1 relates to *in vitro* solubility characteristics of a β -carboline free drug forms of varying particle size; Example 2 relates to *in vivo* tests of pharmaceutical compositions incorporating a particulate form according to the invention in comparison to compositions incorporating a co-precipitate; and Examples 3 and 4 relate to pharmaceutical compositions employing particulate free drug according to the invention in differing dosage strengths.

EXAMPLE 1

In vitro dissolution tests were performed using Compound A which had been processed by milling from its raw state particulate form (d90=75-200 microns) into particulate preparations having d90 values as follows: Lot 1, d90=4; Lot 2, d90=22; Lot 3, d90=55; Lot 4, d90=65; Lot 5, d90=73; and Lot 6, d90=116. Alternative milling technologies were employed to develop the various lots. For example, Lot 1 was made using a 12 inch pancake style jet mill fed at a rate of 28-30 kg/hour with sufficient grind pressure to produce the d90=4 material. Lot 2 was prepared in an

1763

Alpine VPZ-160 universal mill equipped with pin discs (stud plates) and run at approximately 10,000 rpm.

5 Lots were evaluated *in vitro* by accurately weighing approximately 10 mg of bulk drug into a test tube, adding 1 mL of purified water, and sonicating for up to 2 minutes to ensure the powder was wetted. The drug slurry was subsequently transferred to a dissolution apparatus vessel containing 1000 mL of aqueous 0.5% sodium lauryl sulfate at 37 °C. The test tube was rinsed with multiple aliquots of warmed dissolution medium and added back into the dissolution vessel. The paddle speed was 50 rpm and
10 samples were taken at 5, 10, 20, and 30 minutes and subsequently analyzed by HPLC. The results are illustrated in Figure 1 and demonstrate improved *in vitro* dissolution occurs with smaller particle sizes of the compound.

EXAMPLE 2

15 The improvement in bioavailability and reproducibility of pharmaceutical compositions made available by the present invention is demonstrated *in vivo* in humans. The following Table 1 demonstrates the pharmaceutical compositions prepared as in Examples 3 and 4 *by* *vs* with particulate free drug having a d90 of 8.4 microns compared to composition incorporating the co-precipitate of Compound A with
20 hydroxypropylmethyl cellulose phthalate (co-precipitate). In each instance, the tableted composition was designed to delivery a 10 mg dose.

TABLE 1: In vivo evaluation.

25	Pharmaceutical Composition	n (patients)	Tmax (hrs)
	Free Drug (Compound A)	18	2.0
	Co-precipitate	18	3.5

30 The composition incorporating a particulate free drug form having a d90 of 8.4 demonstrated significantly improved Tmax over co-precipitate (Tmax is a measure of

65E080.840ZAT 5 147048.080359

1866

the time to peak blood levels and is indicative of improved onset of action). The particulate free drug formulation correspondingly provided for a more rapid rate of absorption of drug into plasma, providing a geometric mean plasma level at 30 minutes of 51 ng/ml as compared to 29 ng/ml.

5 In addition to dissolution and in vivo absorption, another important aspect of the physical properties of β -carboline particulate preparations according to the invention is their impact on the various unit operations of the drug product manufacturing process. While the particle size specification ensures consistent delivery of the drug molecule to the sites of absorption in the gastrointestinal tract, it also
10 imparts better control during the tablet manufacturing process.

The specific dose of a compound administered according to this invention will, of course, be determined by the particular circumstances surrounding the case including, for example, the compound administered, the route of administration, the state of being of the patient, and the pathological condition being treated. A typical
15 daily dose will contain a nontoxic dosage level from about 1 to 20 mg/day of a particulate compound of the present invention. Preferred daily doses generally will be from about 1 to 10 mg/day, particularly of 5 mg and 10 mg tablets, administered once per day.

The compositions of this invention can be administered by a variety of routes suitable for particulate dosage forms and are preferably administered orally. These compounds preferably are formulated as pharmaceutical compositions prior to administration. The selection of dose will be decided by the attending physician.
20

The following formulation examples are illustrative only and are not intended to limit the scope of the present invention.
25

EXAMPLE 3

The following formula is used in preparing the finished dosage form of a tablet providing 10 mg of Compound A.
30

60147048-080399

1967

	Ingredient	Quantity (mg)
	<u>Granulation</u>	
	Lot 1 (d90 of 4)	10.00
	Lactose Monohydrate	153.80
5	Lactose Monohydrate (Spray Dried)	25.00
	Hydroxypropyl Cellulose	4.00
	Croscarmellose Sodium	9.00
	Hydroxypropyl Cellulose (HF)	1.75
	Sodium Lauryl Sulfate	0.70
10	<u>Outside Powders</u>	
	Microcrystalline Cellulose (Granular-102)	37.50
	Croscarmellose Sodium	7.00
	Magnesium Stearate (Vegetable)	1.25
15	Total	250 mg

Purified Water, USP is used in the manufacture of these tablets. This solvent is removed during processing and minimal levels remain in the finished product.

Tablets are manufactured using a wet granulation process. A step by step description of the process follows: Lot 1 and excipients to be granulated are security sieved. The selective PDE5 inhibitor is dry blended with lactose monohydrate (spray dried), hydroxypropyl cellulose, croscarmellulose sodium, and lactose monohydrate. The resulting powder blend is granulated with an aqueous solution of hydroxypropyl cellulose and sodium lauryl sulfate using a Powerex or other suitable high shear granulator. Additional water may be added to reach the desired endpoint. A mill may be used to delump the wet granulation and facilitate drying. The wet granulation is dried using either a fluid bed dryer or a drying oven. Once the material is dried, it may be sized to eliminate any large agglomerates. Microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, and magnesium stearate are security sieved and added to the dry sized granules. These excipients and the dry granulation are mixed until uniform

60147048-080399

2068

5 using a tumble bin, ribbon mixer, or other suitable mixing equipment. The mixing process may be separated into two phases; the microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and the dried granulation are added to the mixer and blended during the first phase, followed by the addition of the magnesium stearate to this granulation and a second mixing phase.

The mixed granulation is then compressed into tablets using a rotary compression machine. The core tablets are film coated with an aqueous suspension of the appropriate color mixture in a coating pan (e.g., Accela Cota). The coated tablets may be lightly dusted with talc to improve tablet handling characteristics.

10 The tablets are filled into plastic containers (30 tablets/container) and accompanied by package insert describing the safety and efficacy of the compound.

EXAMPLE 4

15 By analogous procedures the following formula is used in preparing the finished dosage form of a tablet providing 5.0 mg of Compound A.

	Ingredient	Quantity (mg)
	<u>Granulation</u>	
	Lot 1 (d90 of 4)	5.00
20	Lactose Monohydrate	109.66
	Lactose Monohydrate (Spray Dried)	17.50
	Hydroxypropyl Cellulose	2.80
	Croscarmellose Sodium	6.30
	Hydroxypropyl Cellulose (HF)	1.22
25	Sodium Lauryl Sulfate	0.49
	<u>Outside Powders</u>	
	Microcrystalline Cellulose (Granular-102)	26.25
	Croscarmellose Sodium	4.90
30	Magnesium Stearate (Vegetable)	0.88
	Total	175 mg

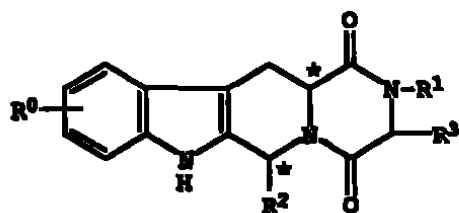
50147048-3803 9

5 The principles, preferred embodiments and modes of operation of the present invention have been described in the foregoing specification. The invention that is intended to be protected herein, however, is not construed to be limited to the particular forms disclosed, because they are to be regarded as illustrative rather than restrictive. Variations and changes may be made by those skilled in the art without departing from the spirit of the invention.

66E080-84074T09

WE CLAIM:

1. A free drug particulate form of compound of Formula I of claim 1 of U.S. Patent No. 5,859,006, and preferably a compound of formula II

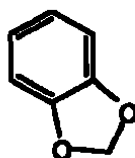


(II)

wherein R⁰ is hydrogen, halogen or C1-6 alkyl;

R¹ is hydrogen or C1-6 alkyl;

R² is a bicyclic ring of the formula:



which may be optionally substituted by one or more groups selected from halogen and C1-3 alkyl; and

R³ is hydrogen or C1-3 alkyl;

and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, characterized in that at least 90% of the particles have a particle size of less than about 40 microns.

2. The free drug particulate form of compound of Claim 1 wherein at least 90% of the particles have a particle size of less than about 25 microns.

28⁷¹

- 17 -

3. The free drug particulate form of compound of Claim 2 wherein at least 90% of the particles have a particle size of less than about 10 microns.

5 4. The free drug particulate form of compound according to any one of Claims 1 to 3 wherein R1 is C1-6 alkyl.

10 5. A pharmaceutical composition comprising the free drug particulate form of compound of Claim 1 and one or more pharmaceutically-acceptable carriers, diluents, or excipients.

6. The pharmaceutical composition of claim 5 wherein the free drug is entirely in particulate form.

15 7. A method of treating sexual dysfunction in patients in need thereof, which comprises administering to a patient in need thereof a composition of claim 5.

8. The invention as hereinabove described.

6 2030-8707H709

2472

- 18 -

ABSTRACT

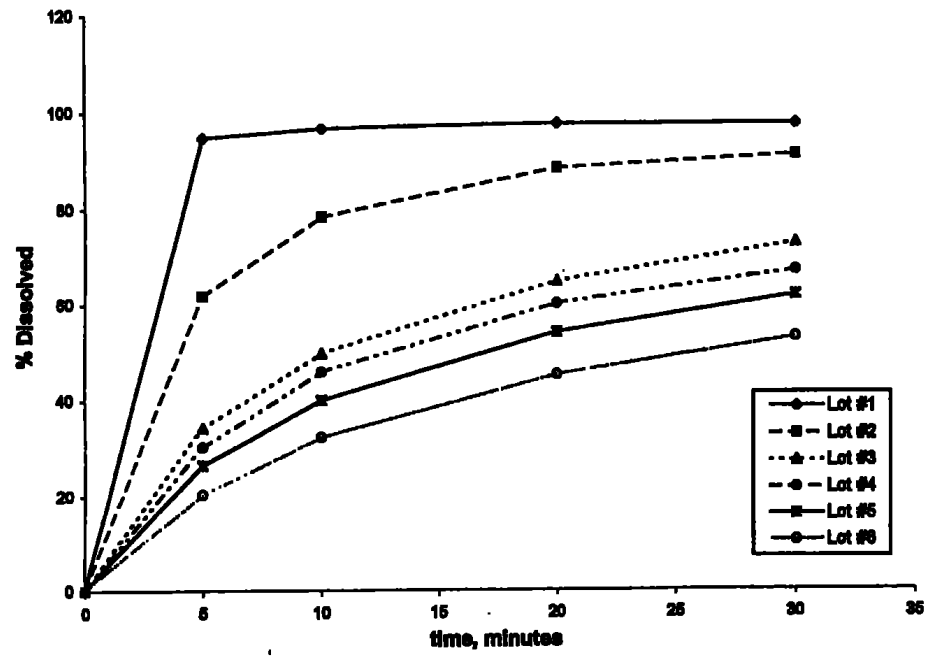
This invention provides compounds of formula I of claim 1 of U.S. Patent No. 5,859,006 and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, characterized that the compound is in free drug particulate form.

5

60147048.080399

Figure 1

Comparison of Bulk Drug Substance Dissolution Profiles



2/2

P. 327 74

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

**A TODOS A QUIENES LOS PRESENTES DOCUMENTOS
PUDIERAN LLEGAR:**

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficinas de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

11 de agosto de 2000

**POR LA PRESENTE SE CERTIFICA QUE LA ANEXA AQUÍ ES UNA
COPIA VERDADERA TOMADA DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE
PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS, DE LOS
DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE ABAJO IDENTIFICADA
QUE SATISFACE LOS REQUERIMIENTOS PARA SERLE OTORGADA
UNA FECHA DE PRESENTACIÓN SEGÚN 35 USC 111.**

**NÚMERO DE SOLICITUD: 60/147,048
FECHA DE SOLICITUD: 03 de agosto de 1999**

**Por la Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS**

**(Hay firma ilegible)
P. R. GRANT
Oficial de Certificaciones**

**Hay sello seco que dice:
OFICINA DE PATENTES Y MARCAS
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**

REIVINDICAMOS:

1. Una forma en partículas de una droga libre del compuesto de la
Fórmula I de la reivindicación 1 de la Patente de los Estados Unidos
5 No. 5,859,006, y preferiblemente un compuesto de la Fórmula II



10 en donde R⁰ es hidrógeno, halógeno ó alquilo C1-6;

R¹ es hidrógeno ó alquilo C1-6;

R² es un anillo bicíclico de fórmula:

15

el cual puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos
seleccionados entre halógeno y alquilo C1-3; y

R³ es hidrógeno ó alquilo C1-3;

20

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma,
caracterizados porque al menos el 90% de las partículas tiene una
tamaño de partícula de menos de aproximadamente 40 micrones.

2. La forma en partículas de la droga libre del compuesto de la
reivindicación 1 en donde al menos el 90% de las partículas tiene un
tamaño de partícula de menos de aproximadamente 25 micrones.

297
76

3. La forma en partículas de la droga libre del compuesto de la reivindicación 2 en donde al menos el 90% de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 10 micrones.
4. La forma en partículas de la droga libre del compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R¹ es alquilo C1-6.
5. Una composición farmacéutica que comprende la forma en partículas de la droga libre del compuesto de la reivindicación 1 y uno o más transportadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 en donde la droga libre está completamente en forma de partículas.
7. Un método para tratar la disfunción sexual en pacientes que así lo requieren, que comprende administrar a un paciente que lo requiera una composición de la reivindicación 5.
- 15 8. La invención como se ha descrito anteriormente.