



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

10-159129

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO "COMPOSICION FARMACEUTICA
PARA EL TRATAMIENTO DE
LA EYACULACION PRECOZ"

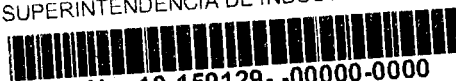
51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE 1) YUHAN CORPORATION
2) Hyun UK SEOL

DOMICILIO Seoul, Republica de Corea

74. APODERADO Humberto Rubio Camacho
cod. 4134

22. BOGOTÁ, D.C., 17/12/2010



No. 10-159129- -00000-0000

Fecha: 2010-12-17 17:15:08
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 69

PETI

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I ☐ Capítulo II

SOLICITANTE Nombre y **1- YUHAN CORPORATION**
Dirección: **49-6, Daebang-dong, Dongjak-gu,**
(71) **Seoul 156-754, República de Corea**

2- Hyun Uk SEOL
4th Fl. Dongsan Building, #54-18, Seongsan-dong,
Mapo-gu, Seoul 121-250, Republica de Corea

Lugar de
constitución: **1- Seoul, Republica de Corea**
2- Seoul, Republica de Corea

REPRESENTANTE Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
O APODERADO Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506** C.C. **17'192.062**
(74) Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** T.P. **50.007 CSJ**

INVENTOR(ES) Nombre y **VER ANEXO**
(72) Dirección:

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/KR2009/002636** Fecha **19 DE MAYO DE 2009**

Publicación Internacional No. **WO 2009/142428** Fecha **26 DE NOVIEMBRE DE 2009**

TÍTULO (54) **"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA
EYACULACIÓN PRECOZ"**

Clasificación Internacional (51) _____

Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de solicitud
SI ☒ NO	COREA	19 DE MAYO DE 2008	10-2008-0046199

Comprobante de pago No.	10-97,665	Fecha:	18 DE NOVIEMBRE DE 2010
	10-97,666		18 DE NOVIEMBRE DE 2010

Bap

ANEXO INVENTORES

- 1- Hyun Uk SEOL**
4th Fl., Dongsan Building, # 54-18, Seongsan-dong, Mapo-gu,
Seoul 121-250, República de Corea
- 2- Young Sung LEE**
Cheonglimvil 401-ho, #303-20, Sangdo-3-dong, Dongjak-gu,
Seoul 156-844, República de Corea
- 3- Young Hun KIM**
301-ho, #521-8, Gokbanjeong-dong, Gwonseon-gu, Suwon-si,
Gyeonggi-do 441-400, Republica de Corea
- 4- Kyeong Bae KIM**
301-ho, #1611-17, Nakseongdae-dong, Gwanak-gu,
Seoul 151-848, Republica de Corea
- 5- Jeong Min SEO**
201-1210 Wooseong Apt, Sadang-2-dong, Dongjak-gu,
Seoul 156-773, Republica de Corea
- 6- Kyoung Kyu AHN**
724-1502 Hyundai Apt., Salgugol, Youngtong-dong, Youngtong-gu, Suwon-si,
Gyeonggi-do 443-736, Republica de Corea

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

(21) No. SOLICITUD: (51) INT. CL.:
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE: 1- YUHAN CORPORATION
2- Hyun Uk SEOL
(30) PRIORIDAD: COREANA
(31) No. DE SOLICITUD: 10-2008-0046199 (72) INVENTORES: 1.- Hyun Uk SEOL
2. Young Sung LEE
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 19 DE MAYO DE 2008 3. Young Hun KIM
4. Kyeong Bae KIM
5. Jeong Min SEO
6. Kyoung Kyu AHN
(33) PAÍS: COREA (74)APODERADO: Humberto RUBIO CAMACHO

Solicitud Internacional No. PCT/KR2009/002636 Fecha 19 DE MAYO DE 2009
Publicación Internacional No. WO 2009/142428 Fecha 26 DE NOVIEMBRE DE 2009

FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

(54) TITULO: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA EYACULACIÓN PRECOZ"

RESUMEN:

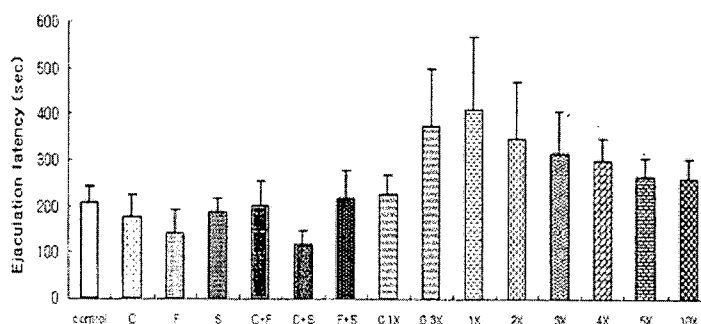
Una composición farmacéutica para el tratamiento de la eyaculación precoz, que comprende clomipramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sertralina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y fluoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como ingredientes activos.

ANEXOS

- X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- X Comprobante de pago de la tasa por excedente de Reivindicaciones
- Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- X Poderes, si fuere el caso.
- X Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- Declaraciones
- X Copia de la publicación PCT
- X Copia informe búsqueda internacional.
- Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- X Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA). (Cap I - Form PCT/IB/373)
- Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 36.2.b PCT en Fase Nacional.
- De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- X Arte final 12 x 12
- De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- Otros

(11) Figura característica:

FIG. 1



(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA

[Handwritten signature]

C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de la Judicatura

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA.

SOLICITUD PATENTE FASE NACIONAL
PCT/KR2009/002636

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 97,665
FECHA : NOVIEMBRE 18 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-159129- -00000-0000

Fecha: 2010-12-17 17:15:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO & CIA ABOG	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	392744596	18/11/2010	2,791,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SDN: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA.

EXCEDENTE REIVINDICACIONES
PCT/KR2009/002636

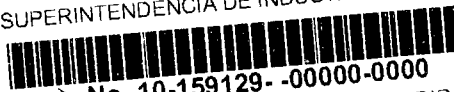
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 97,666

FECHA : NOVIEMBRE 18 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-159129- -00000-0000

Fecha: 2010-12-17 17:15:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

***** C I

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO & CIA ABOSCONSIGNACION		BANCO DE BOGOTA	062754387	382744596	18/11/2010	2,791,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	78,000.00
	TOTAL :	\$ 79,000.00

SON: SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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



법무법인
율촌

서울특별시 강남구 테헤란로 44-31, 섬유센터 13층 (우:135-713)
TEL : (02) 528-5400 FAX : 528-5404
<http://www.yulchon.com>

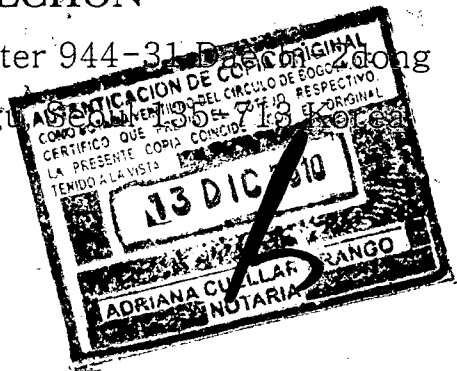
Registered No. 2010 - 1290

NOTARIAL CERTIFICATE



Attorneys at Law
YULCHON

Textile center 944-31, Donggong
Gangnam-gu, Seoul 135-713 Korea



ESPACIO EN BLANCO

HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

PODER

El abajo firmado, en nombre y representación de
YUHAN CORPORATION

Domiciliado en:

**49-6, Daebang-dong, Dongjak-gu,
Seoul 156-754, Corea**

por el presente conferimos poder amplio y suficiente a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o ALVARO DIAZ LOZANO y/o ~~MARCELA GOMEZ RUBIO~~ domiciliados en Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, traspasos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, marcas colectivas, marcas de certificación, denominaciones comerciales, marcas de comercio y patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, nombres de dominio, licencias sanitarias, limitaciones de los productos y o servicios y cancelaciones en los registros a cuyo efecto le faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otros pagos determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistir, modificar y enmendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante; renuncia parcial o total los derechos otorgados mediante el registro de marcas, patentes y demas modalidades de la Propiedad Industrial. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistir de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy

En

Firma(s)/ Signature(s)

Nombre de cada firmante/Name of each signor

Cargo de cada firmante/Position of each signor

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, in the name and on behalf of
YUHAN CORPORATION

with domicile at:

**49-6, Daebang-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-754,
Korea**

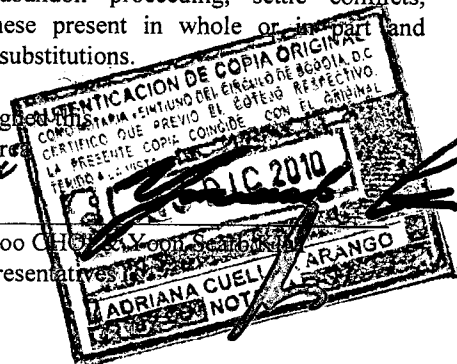
hereby grant full and sufficient Power of Attorney to a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o ALVARO DIAZ LOZANO y/o ~~MARCELA GOMEZ RUBIO~~ from Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, trade names, collective marks, certification marks, commercial marks, patents, industrial designs, utility models, domain names, and sanitary licenses, limitation of the goods and or services and cancellations on registrations; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lend to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the trademarks, trade names, patents and commercial marks; resigns partial or total the rights granted by means of the registry of marks, patents and all matters related to the Industrial Property To the said mandatory sufficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that maybe presented, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise Power to abandon proceeding, settle conflicts, substitute these present in whole or in part and revoke such substitutions.

Given and signed

In Seoul, Korea

Sang Hoo CHOI

Co-representatives



**HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS**

CERTIFICADO NOTARIAL (Individuo)

A los días del mes de ante mi,
Notario Público de compareció personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para
otorgarlo.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
compareció(eron) personalmente

a quien(es) conozco como la(s) persona(s) que
firma(n) este documento en representación de la
sociedad/compañía denominada
YUHAN CORPORATION

Certifico:

a) Que

YUHAN CORPORATION

es una sociedad/compañía legalmente constituida y
existente de acuerdo con las Leyes de Corea

b) Que el domicilio de dicha sociedad/compañía es
49-6, Daebang-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-754,
Corea

c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el
presente poder están comprendidos dentro del objeto
social de la mencionada sociedad/compañía.

d) Que

está autorizado para otorgar el presente poder. Lo
anterior está probado por medio de los documentos,
que certifico he visto.

Ciudad hoy de
de

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

On this day of before me, a Notary
Public of personally appeared to

me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who
has (have) legal capacity to execute it.

NOTARIAL CERTIFICATE (Corporation)

On this day of
personally appeared

whom I know to be the person(s) who signed this
document as representative(s) of the
corporation/company named
YUHAN CORPORATION

I Certify:

a) That

YUHAN CORPORATION

is a corporation/company legally constituted and
in existence accordance with the law of Korea

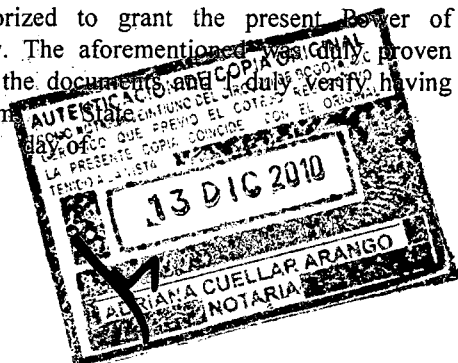
b) That the domicile of said corporation/company
is 49-6, Daebang-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-
754, Korea

c) That the purpose or purposes for which the
present Power of Attorney is granted are
compromised within the object set forth in the
charter of the mentioned corporation/company.

d) That Mr(s).

is authorized to grant the present Power of
Attorney. The aforementioned Power of Attorney is proven
through the documents and duly verified, having
seen them.

This



등부 2010 년 제 1290 호

Registered No. 2010 - 1290

인 증

NOTARIAL CERTIFICATE

위 위임장 -----에 기재된
주식회사 유한양행 공동대표이사 최상
후, 동 김윤섭 등의 각 대리인 김 철은
본 공증인의 면전에서 위 본인이 서명
한 것임을 자인하였다.

Cheol Kim
attorney-in-fact of
Sang Hoo Choi & Yoon Searb Kim
Co-representatives of
YUHAN CORPORATION
appeared before me and
admitted said principal's subscription to
the attached
Power of Attorney

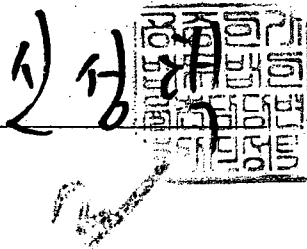
2010 년 10 월 29 일 이 사무소에서
위 인증한다.

This is hereby attested on this 29th day
of October 2010 at this office

공증인가 법무법인 율촌
서울중앙지방법검찰청
서울시 강남구 대치 2 동 944-31
섬유센터

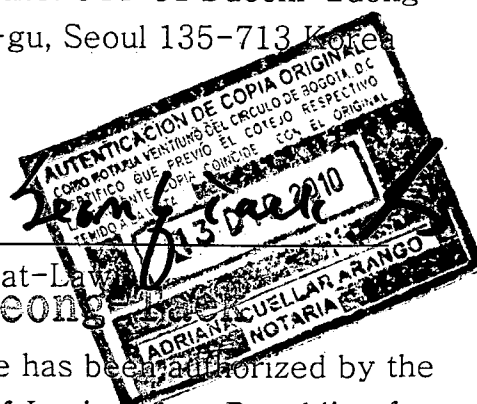
YULCHON, Attorneys at Law
Belong to Seoul Central District
Prosecutors' office
Textile center 944-31 Daechi-2dong
Gangnam-gu, Seoul 135-713 Korea

공증담당변호사



Attorney-at-Law
Shin Seong

This office has been authorized by the
Minister of Justice, the Republic of
Korea to act as Notary Public since 20th
day of JUNE, 2003 under Law No. 109



REC

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: Republic of Korea

This public document

2. has been signed by Shin Seong Taek

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of YULCHON, Attorneys at Law

Certified

5. at Seoul

6. 01/11/2010

7. by The Ministry of Justice

8. No. 10-03-0029339

9. Seal/ stamp

10. Signature

Lim Sang Hwa

Lim Sang Hwa



Handwritten signature/initials

REGISTRO No. 2010 - 1290

CERTIFICADO NOTARIAL

ATTORNEYS AT LAW YULCHON

Textile center 944 – 31 Daechi – 2dong

Gangnam – gu, Seoul 135 – 713 Corea

REGISTRO No. 2010 - 1290

CERTIFICADO NOTARIAL

Cheol Kim

Representante Legal de

Sang Hoo Choi & Yoon Searb Kim

El Co – representante de YUHAN CORPORATION compareció ante mí y admitió tal
suscripción del titular al

Poder

Adjunto a este documento.

La presente se certifica en Octubre 29 de 2010 en esta Oficina

Yulchon, Abogados

Pertenece a la Fiscalía Distrital Central de Seoul

Textile center 944 – 31 Daechi – 2dong

Gangnam – gu, Seoul 135 – 713 Corea

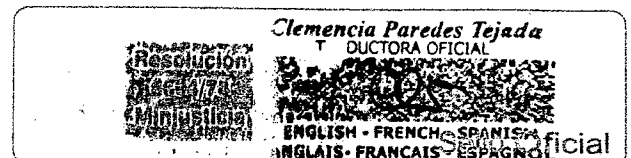
FIRMADO POR EL ABOGADO EN LEY

Shin Seong - Taek

ESTA OFICINA HA SIDO AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE LA
REPUBLICA DE COREA, PARA ACTUAR COMO NOTARIO PÚBLICO DESDE EL

20 DE JUNIO DE 2003, BAJO LA LEY No. 109.

Calle 100 N° 17 - 61 Local 103 - pbx: (57-1) 602 11 50
Calle 98 N° 17 - 20 Local 103 - Tel: 691 24 81
Carrera 13 N° 26 - 81 Local 105 -
Tel 696 08 62 e-mail: Twttraducciones@gmail.com
Bogotá D.C. - Colombia



ESPACIO EN BLANCO

1975

APOSTILLE

(Convenio de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Republica de Corea

Este documento Público

2. Firmado por: SHIN SEONG TAEK

3. Actuando en calidad de NOTARIO PUBLICO

4. Lleva el sello del YULCHON, ABOGADO EN LEY

CERTIFICADO

5. En Seoul

6. El 01/11/2010

7. Por El Ministerio de Relaciones Exteriores y Comercio

8. No. 10-03-0029339

9. Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores y Comercio de la Republica de Corea

10. Firma: Lim Sang Hwa



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

629807
Devenezio Torres
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2010 NOV 27 A 10:37

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

ESPACIO EN BLANCO

AUTENTICACION DE COPIA ORIGINAL
COMO NOTARIA AUTENTANDO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.
CERTIFICO QUE PARECE EL COTEJO RESPECTIVO
LA PRESENTE COPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
FENICO A LOS VISTOS
13 DIC 2010
GRIANA CUELLAR ARANGO
NOTARIA

Registered No. 2010 - 1288

NOTARIAL CERTIFICATE



Attorneys at Law

YULCHON

Textile center 94

Gangnam-gu, Seoul



ESPACIO EN BLANCO

HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

PODER

El abajo firmado, en nombre y representación de

Hyun Uk SEOL

Domiciliado en:
4th Fl., Dongsan Building, 54-18, Seongsan-dong, Mapo-gu, Seoul 121-250, Korea

por el presente conferimos poder amplio y suficiente a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o ALVARO DIAZ LOZANO y/o MARCELA GOMEZ RUBIO domiciliados en Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, traspasos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, marcas colectivas, marcas de certificación, denominaciones comerciales, marcas de comercio y patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, nombres de dominio, licencias sanitarias, limitaciones de los productos y o servicios y cancelaciones en los registros a cuyo efecto le faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otros pagos determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistir, modificar y enmendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante; renuncia parcial o total los derechos otorgados mediante el registro de marcas, patentes y demas modalidades de la Propiedad Industrial. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistir de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy

En

Firma(s)/ Signature(s)

Nombre de cada firmante/Name of each signor

Cargo de cada firmante/Position of each signor

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, in the name and on behalf of

Hyun Uk SEOL

with domicile at:

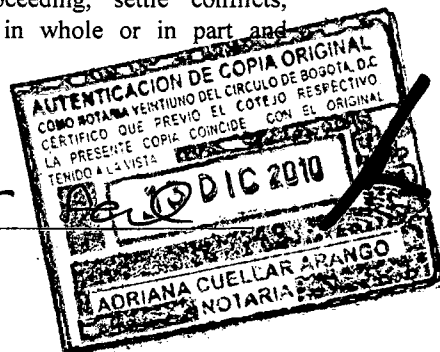
4th Fl., Dongsan Building, #54-18, Seongsan-dong, Mapo-gu, Seoul 121-250, Korea

hereby grant full and sufficient Power of Attorney to a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o ALVARO DIAZ LOZANO y/o MARCELA GOMEZ RUBIO from Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, trade names, collective marks, certification marks, commercial marks, patents, industrial designs, utility models, domain names, and sanitary licenses, limitation of the goods and or services and cancellations on registrations; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony; abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lead to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, trade names, patents and commercial marks; resigns partial or total the rights granted by means of the registry of marks, patents and all matters related to the Industrial Property To the said mandatary sufficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that maybe presented, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise Power to abandon proceeding, settle conflicts, substitute these present in whole or in part and revoke such substitutions.

Given and signed this

In Seoul, Korea

Hyun Uk SEOL
Hyun Uk SEOL



ESPACIO EN BLANCO



등부 2010 년 제 1288 호

Registered No. 2010 - 1288

인 증

NOTARIAL CERTIFICATE

위 위임장 -----에 기재된
설현욱의 대리인 김 철-----은
본 공증인의 면전에서 위 본인이 서명
한 것임을 자인하였다.

Cheol Kim
attorney-in-fact of
Hyun Uk Seol
appeared before me and
admitted said principal's subscription to
the attached
Power of Attorney

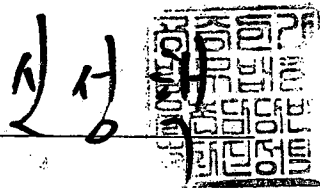
2010 년 10 월 29 일 이 사무소에서
위 인증한다.

This is hereby attested on this 29th day
of October 2010 at this office

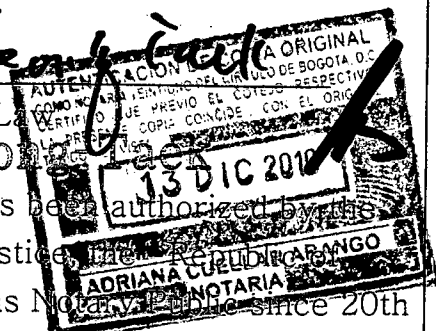
공증인가 법무법인 율촌
서울중앙지방검찰청
서울시 강남구 대치 2 동 944-31
섬유센터

YULCHON, Attorneys at Law
Belong to Seoul Central District
Prosecutors' office
Textile center 944-31 Daechi-2dong
Gangnam-gu, Seoul 135-713 Korea

공증담당변호사



Attorney-at-Law
Shin Seong-ho
This office has been authorized by the
Minister of Justice, the Republic of
Korea to act as Notary Public since 20th
day of JUNE , 2005 under Law No. 109



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Republic of Korea

This public document

2. has been signed by Shin Seong Taek

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of YULCHON, Attorneys at Law

Certified

5. at Seoul

6. 01/11/2010

7. by The Ministry of Justice

8. No. 10-03-0029340

9. Seal/ stamp

10. Signature

Lim Sang Hwa

Lim Sang Hwa



ESPACIO EN BLANCO



REGISTRO No. 2010 - 1288

CERTIFICADO NOTARIAL

ATTORNEYS AT LAW YULCHON

Textile center 944 – 31 Daechi – 2dong

Gangnam – gu, Seoul 135 – 713 Corea

REGISTRO No. 2010 - 1288

CERTIFICADO NOTARIAL

Cheol Kim

Representante Legal de

Hyun Uk Seol

Compareció ante mí y admitió tal suscripción del titular al

Poder

Adjunto a este documento.

La presente se certifica en Octubre 29 de 2010 en esta Oficina

Yulchon, Abogados

Pertenece a la Fiscalía Distrital Central de Seoul

Textile center 944 – 31 Daechi – 2dong

Gangnam – gu, Seoul 135 – 713 Corea

FIRMADO POR EL ABOGADO EN LEY

Shin Seong - Taek

ESTA OFICINA HA SIDO AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA

REPUBLICA DE COREA, PARA ACTUAR COMO NOTARIO PUBLICO DESDE EL

20 DE JUNIO DE 2003, BAJO LA LEY No. 109.



ESPACIO EN BLANCO

APOSTILLE

(Convenio de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Republica de Corea

Este documento Público

2. Firmado por: SHIN SEONG TAEK

3. Actuando en calidad de NOTARIO PUBLICO

4. Lleva el sello del YULCHON, ABOGADO EN LEY

CERTIFICADO

5. En Seoul

6. El 01/11/2010

7. Por El Ministerio de Relaciones Exteriores y Comercio

8. No. 10-03-0029340

9. Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores y Comercio de la Republica de Corea

10. Firma: Lim Sang Hwa



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2010 NOV 11 A 10:37

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

629809
Adriana Cuellar Arango
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

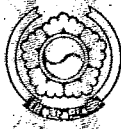
ESPACIO EN BLANCO

AUTENTICACIÓN DE COPIA ORIGINAL
COMO DOCUMENTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
CERTIFICO QUE PREVIO EL COTEJO RESPECTIVO
LA PRESENTE COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
TENIENDO A LA VISTA
13 DIC 2010
ADRIANA CUELLAR ARANGO
NOTARIA



법무법인
율촌

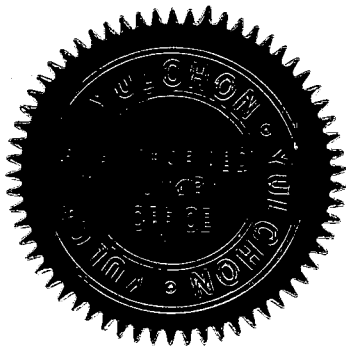
서울특별시 강남구
TEL : (02) 528-5400
<http://www.yulchon.com>



섬유센터 13 층 (우:135-713)
5404

Registered No. 2010 - 1292

NOTARIAL CERTIFICATE



Attorneys at Law
YULCHON

Textile center 944-31 Daechi-2dong
Gangnam-gu, Seoul 135-713 Korea

ASSIGNMENT

The undersigned

Hyun Uk SEOL; Young Sung LEE; Young Hun KIM; Kyeong Bae KIM; Jeong Min SEO; and Kyoung Kyu AHN

Domiciled in

4th Fl., Dongsan Building, #54-18, Seongsan-dong, Mapo-gu, Seoul 121-250, Korea; Cheonglimvil 401-ho, #303-20, Sangdo-3-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-844, Korea; 301-ho, #521-8, Gokbanjeong-dong, Gwonseon-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 441-400, Korea; 301-ho, #1611-17, Nakseongdae-dong, Gwanak-gu, Seoul 151-848, Korea; 201-1210 Wooseong Apt., Sadang-2-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-773, Korea; and 724-1502 Hyundai Apt., Salgugol, Youngtong-dong, Youngtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 443-736, Korea

State(s) under oath to be sole and true inventor(s) of

PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF PREMATURE EJACULATION

State as well, that assign, without reservations or limitations, in favor of

YUHAN CORPORATION; and Hyun Uk SEOL

Domiciled in

49-6, Daebang-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-754, Korea; and 4th Fl., Dongsan Building, #54-18, Seongsan-dong, Mapo-gu, Seoul 121-250, Korea

All rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of

COLOMBIA

CESION

El abajo firmado(s)

Hyun Uk SEOL; Young Sung LEE; Young Hun KIM; Kyeong Bae KIM; Jeong Min SEO; Kyoung Kyu AHN

Domiciliado(s) en

4th Fl., Dongsan Building, #54-18, Seongsan-dong, Mapo-gu, Seoul 121-250, Korea; Cheonglimvil 401-ho, #303-20, Sangdo-3-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-844, Korea; 301-ho, #521-8, Gokbanjeong-dong, Gwonseon-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 441-400, Korea; 301-ho, #1611-17, Nakseongdae-dong, Gwanak-gu, Seoul 151-848, Korea; 201-1210 Wooseong Apt., Sadang-2-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-773, Korea; 724-1502 Hyundai Apt., Salgugol, Youngtong-dong, Youngtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 443-736, Korea

Declara bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

COMPOSICION FARMACEUTICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA EYACULACION PRECOZ

Declara así mismo que cede y transfiere, sin limitación, a favor de la sociedad

YUHAN CORPORATION y Hyun Uk SEOL

Domiciliada en

49-6, Daebang-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-754, Korea; y 4th Fl., Dongsan Building, #54-18, Seongsan-dong, Mapo-gu, Seoul 121-250, Korea

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de

COLOMBIA

<Assignor>

Hyun Uk SEOL
Hyun Uk SEOL

Young Hun KIM
Young Hun KIM

Jeong Min SEO
Jeong Min SEO

Young Sung LEE
Young Sung LEE

Kyeong Bae KIM
Kyeong Bae KIM

Kyung Kyu AHN
Kyung Kyu AHN

<Assignee>

Sang Hoo CHOI
Sang Hoo CHOI

&

Yoon Searb KIM
Yoon Searb KIM

Co-representatives of YUHAN CORPORATION
Signed on October 6, 2016

Hyun Uk SEOL
Hyun Uk SEOL



등부 2010 년 제 1292 호

Registered No. 2010 - 1292

인 증

NOTARIAL CERTIFICATE

위 양도증-----에 기재된
주식회사 유한양행 공동대표이사 최상
후, 동 김운섭과 설현욱 등의 각 대리
인 김 철 -----은
본 공증인의 면전에서 위 본인이 서명
한 것임을 자인하였다.

Cheol Kim
attorney-in-fact of
Sang Hoo Choi & Yoon Searb Kim
Co-representatives of
YUHAN CORPORATION
Hyun Uk Seol
appeared before me and
admitted said principal's subscription to
the attached
ASSIGNMENT

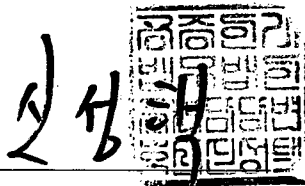
2010 년 10 월 29 일 이 사무소에서
위 인증한다.

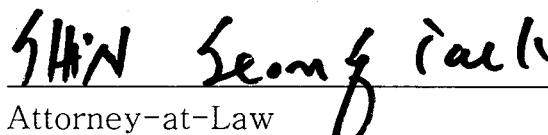
This is hereby attested on this 29th day
of October 2010 at this office

공증인가 법무법인 율촌
서울중앙지방법검찰청
서울시 강남구 대치 2 동 944-31
섬유센터

YULCHON, Attorneys at Law
Belong to Seoul Central District
Prosecutors' office
Textile center 944-31 Daechi-2dong
Gangnam-gu, Seoul 135-713 Korea

공증담당변호사





Attorney-at-Law

Shin Seong-Taek

This office has been authorized by the
Minister of Justice, the Republic of
Korea to act as Notary Public since 20th
day of JUNE , 2003 under Law No. 109

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Republic of Korea

This public document

2. has been signed by Shin Seong Taek

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of YULCHON, Attorneys at Law

Certified

5. at Seoul

6. 01/11/2010

7. by The Ministry of Justice

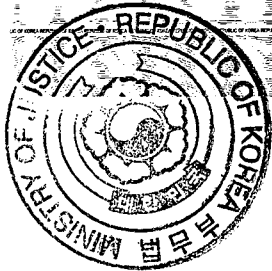
8. No. 10-03-0029337

9. Seal/ stamp

10. Signature

Lim Sang Hwa

Lim Sang Hwa



대한민국 법무부

2010.11.01

REGISTRO No. 2010 - 1292

CERTIFICADO NOTARIAL

ATTORNEYS AT LAW YULCHON

Textile center 944 – 31 Daechi – 2dong

Gangnam – gu, Seoul 135 – 713 Corea

REGISTRO No. 2010 - 1292

CERTIFICADO NOTARIAL

Cheol Kim

Representante Legal de

Sang Hoo Choi & Yoon Searb Kim

El Co – representante de YUHAN CORPORATION y Hyun Uk Seol compareció ante mí y
admitió tal suscripción del titular al y

Cesión

Adjunto a este documento.

La presente se certifica en Octubre 29 de 2010 en esta Oficina

Yulchon, Abogados

Pertenece a la Fiscalía Distrital Central de Seoul

Textile center 944 – 31 Daechi – 2dong

Gangnam – gu, Seoul 135 – 713 Corea

FIRMADO POR EL ABOGADO EN LEY

Shin Seong - Taek

ESTA OFICINA HA SIDO AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA,
REPUBLICA DE COREA, PARA ACTUAR COMO NOTARIO PUBLICO DESDE EL

20 DE JUNIO DE 2003, BAJO LA LEY No. 109.

Calle 100 N° 17 - 61 Local 103 - pbx: (57-1) 602 11 50
Calle 98 N° 17 - 20 Local 103 - Tel: 691 24 81
Carrera 13 N° 26 - 81 Local 105 -
Tel 696 08 62 e-mail: Twttraducciones@gmail.com
Bogotá D.C. - Colombia



APOSTILLE

(Convenio de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Republica de Corea

Este documento Público

2. Firmado por: SHIN SEONG TAEK

3. Actuando en calidad de NOTARIO PUBLICO

4. Lleva el sello del YULCHON, ABOGADO EN LEY

CERTIFICADO

5. En Seoul

6. El 01/11/2010

7. Por El Ministerio de Relaciones Exteriores y Comercio

8. No. 10-03-0029337

9. Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores y Comercio de la Republica de Corea

10. Firma: Lim Sang Hwa

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

629808

Quiravalla Jorely
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2010 NOV 11 A 10:37

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

(51) International Patent Classification:
A61K 31/55 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/KR2009/002636

(22) International Filing Date:

19 May 2009 (19.05.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10-2008-0046199 19 May 2008 (19.05.2008) KR

(71) Applicant (for all designated States except US): YUHAN CORPORATION [KR/KR]; 49-6, Daebang-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-754 (KR).

(71) Applicant and

(72) Inventor: SEOL, Hyun Uk [KR/KR]; 4th Fl., Dongsan Building, #54-18, Seongsan-dong, Mapo-gu, Seoul 121-250 (KR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LEE, Young Sung [KR/KR]; Cheonglimvil 401-ho, #303-20, Sangdo-3-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-844 (KR). KIM, Young Hun [KR/KR]; 301-ho, #521-8, Gokbanjeong-dong, Gwonseon-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 441-400 (KR). KIM, Kyeong Bae [KR/KR]; 301-ho, #1611-17, Nakseongdae-dong, Gwanak-gu, Seoul 151-848 (KR). SEO, Jeong Min [KR/KR]; 201-1210 Wooseong Apt., Sadang-2-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-773 (KR). AHN,

Kyoung Kyu [KR/KR]; 724-1502 Hyundai Apt., Salgu-gol, Youngtong-dong, Youngtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 443-736 (KR).

(74) Agents: JANG, Seongku et al.; 19th Fl., Trust Tower, #275-7, Yangjae-dong, Seocho-ku, Seoul 137-130 (KR).

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

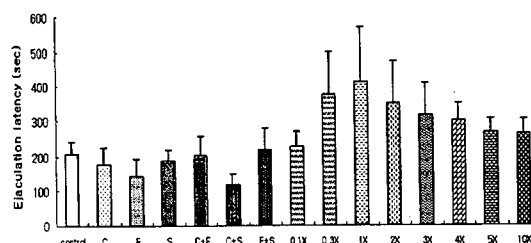
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,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

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF PREMATURE EJACULATION

FIG. 1



(57) Abstract: The present invention provides an oral pharmaceutical composition for the treatment of premature ejaculation, and the composition provides the effective and excellent treatment of premature ejaculation as well as reduced side effects like nausea, vomiting, drowsiness, sedation effect, awakening effect, and weight-loss etc.



(43) International Publication Date
26 November 2009 (26.11.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/142428 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 31/55 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/KR2009/002636

(22) International Filing Date:
19 May 2009 (19.05.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10-2008-0046199 19 May 2008 (19.05.2008) KR

(71) Applicant (for all designated States except US): **YUHAN CORPORATION** [KR/KR]; 49-6, Daebang-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-754 (KR).

(71) Applicant and

(72) Inventor: **SEOL, Hyun Uk** [KR/KR]; 4th Fl., Dongsan Building, #54-18, Seongsan-dong, Mapo-gu, Seoul 121-250 (KR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **LEE, Young Sung** [KR/KR]; Cheonglimvil 401-ho, #303-20, Sangdo-3-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-844 (KR). **KIM, Young Hun** [KR/KR]; 301-ho, #521-8, Gokbanjeong-dong, Gwonseon-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 441-400 (KR). **KIM, Kyeong Bae** [KR/KR]; 301-ho, #1611-17, Nakseongdae-dong, Gwanak-gu, Seoul 151-848 (KR). **SEO, Jeong Min** [KR/KR]; 201-1210 Wooseong Apt., Sadang-2-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-773 (KR). **AHN, Kyoung Kyu** [KR/KR]; 724-1502 Hyundai Apt., Salgu-gol, Youngtong-dong, Youngtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 443-736 (KR).

(74) Agents: **JANG, Seongku** et al.; 19th Fl., Trust Tower, #275-7, Yangjae-dong, Seocho-ku, Seoul 137-130 (KR).

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

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

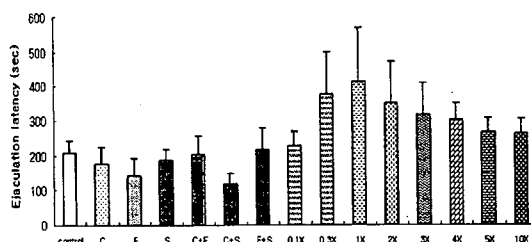
Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:
25 February 2010

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF PREMATURE EJACULATION

FIG. 1



(57) Abstract: The present invention provides an oral pharmaceutical composition for the treatment of premature ejaculation, and the composition provides the effective and excellent treatment of premature ejaculation as well as reduced side effects like nausea, vomiting, drowsiness, sedation effect, awakening effect, and weight-loss etc.

WO 2009/142428 A3

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PCA905031YUH	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/KR2009/002636	International filing date (<i>day/month/year</i>) 19 MAY 2009 (19.05.2009)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 19 MAY 2008 (19.05.2008)
Applicant YUHAN CORPORATION et al		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (See Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1
☒ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
- b. ☐ none of the figure is to be published with the abstract.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**A61K 31/55(2006.01)i**

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC8 as above

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubMed (keywords: fluoxetine, Sertraline, Clomipramine, Ejaculation)**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KIM, SAE CHUL et al., 'Efficacy and Safety of Fluoxetine, Sertraline and Clomipramine in Patient with Premature Ejaculation: a Double-Blind, Placebo-Blind, Placebo Controlled study', Journal of Urology, 159(2), pp. 425-427 (February 1998) See Abstract, Table 1 and 2	1-13
A	Waldinger M. D., 'Premature ejaculation: definition and drug treatment', Drugs, 67(4), pp. 547-68 (2007) See whole document	1-13
A	McMahon, C. G., et. al., 'Pharmacological treatment of premature ejaculation', Current Opinion in Urology, 9(6), pp. 553-561 (1999) See whole document	1-13
A	Evanoff, A., et al., 'Treatment of premature ejaculation', The Journal of Family Practice, 46(4), pp. 280-281 (1998) See whole document -----//-----	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.*** Special categories of cited documents:**

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

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 DECEMBER 2009 (28.12.2009)

Date of mailing of the international search report

28 DECEMBER 2009 (28.12.2009)

Name and mailing address of the ISA/KR

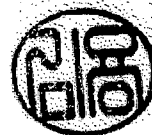
Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-
gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

KIM, YONG

Telephone No. 82-42-481-8164



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference PCA905031YUH	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/KR2009/002636	International filing date (<i>day/month/year</i>) 19 May 2009 (19.05.2009)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 19 May 2008 (19.05.2008)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant YUHAN CORPORATION			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|---|
| ☒ | Box No. I | Basis of the report |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☐ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland		Date of issuance of this report 23 November 2010 (23.11.2010)
Facsimile No. +41 22 338 82 70		Authorized officer Philippe Becamel
Form PCT/IB/373 (January 2004)		e-mail: pt12.pct@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
JANG Seongku

19th Fl., Trust Tower, #275-7, Yangjae-dong, Seocho-ku
Seoul 137-130 Republic of Korea

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Applicant's or agent's file reference PCA905031YUH		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International application No. PCT/KR2009/002636	International filing date (day/month/year) 19 MAY 2009 (19.05.2009)	Priority date(day/month/year) 19 MAY 2008 (19.05.2008)
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC <i>A61K 31/55(2006.01)i</i>		
Applicant YUHAN CORPORATION et al		

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

☒

Box No. I Basis of the opinion

☐

Box No. II Priority

☐

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

☐

Box No. IV Lack of unity of invention

☒

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

☐

Box No. VI Certain documents cited

☐

Box No. VII Certain defects in the international application

☐

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

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

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

Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302 -701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Date of completion of this opinion 28 DECEMBER 2009 (28.12.2009)	Authorized officer KIM, YONG Telephone No.82-42-481-8164
---	---	--

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/KR2009/002636

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of :

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

- ☐ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

- ☐ on paper
- ☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing

- ☐ contained in the international application as filed.
- ☐ filed together with the international application in electronic form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

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

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-13	YES
	Claims	None	NO
Inventive step (IS)	Claims	None	YES
	Claims	1-13	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-13	YES
	Claims	None	NO

2. Citations and explanations :

Reference is made to the following document:

D1: Journal of Urology. 159(2), pp. 425-427 (February 1998)

The present claims 1-6 relate to a pharmaceutical composition for the treatment of premature ejaculation, comprising clomipramine, sertraline and fluoxetine as active ingredients, and the present claims 7-13 relate to the oral unit dosage form for the treatment of premature ejaculation, comprising the composition of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

D1 which is considered to represent the most relevant state of the art discloses efficacy and safety of fluoxetine, sertraline and clomipramine in patient with premature ejaculation (see abstract, Tables 1 and 2).

1. Novelty and Inventive Step

Although D1 discloses the efficacy of fluoxetine, sertraline and clomipramine in patient with premature ejaculation, the pharmaceutical composition comprising clomipramine, sertraline and fluoxetine as active ingredients is not disclosed in D1. However, said pharmaceutical composition is virtually suggested by the same document considering that the respective efficacy of fluoxetine, sertraline and clomipramine in patient with premature ejaculation (see abstract, Tables 1 and 2). Therefore, a person skilled in the art would easily conceive the idea of employing the respective efficacy of fluoxetine, sertraline and clomipramine in patient with premature ejaculation.

Consequently, the subject-matter of claim 1 is novel under Article 33(2) PCT, but lacks an inventive step under Article 33(3) PCT.

D1 does not disclose the weight ratio limitation (claim 2), the kind of salts (claim 3), additional pharmaceutical acceptable carrier (claims 4-5), additional drugs (claim 6) of the composition of claim 1. But said feature is nothing but a simple limitation which can be easily derived by a person skilled in the art. Hence the subject-matter of claims 2-6 is also novel under Article 33(2) PCT, but lacks an inventive step under Article 33(3) PCT.

Since the subject-matters of claims 7-13 are substantially equal to the subject-matters of claims 1-6, these claims are also novel under Article 33(2) PCT, but lack an inventive step under Article 33(3) PCT.

2. Industrial Applicability

Claims 1-13 appear to be industrially applicable under Article 33(4) PCT.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA EYACULACIÓN PRECOZ

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica para el tratamiento de la eyaculación precoz, que comprende clomipramina o sales farmacéuticamente aceptables, sertralina o sales farmacéuticamente aceptables y fluoxetina o sales farmacéuticamente aceptables como ingredientes activos.

10 Antecedentes de la invención

La eyaculación precoz (PE), también conocida como eyaculación rápida, se define como la que ocurre si el hombre persistentemente o recurrentemente eyacula en respuesta a una mínima estimulación antes, durante o muy poco después de la penetración y antes que el paciente (o la pareja) lo desee. La eyaculación precoz es causada principalmente por factores psicológicos. Tiene características hereditarias y anormalidad en las neuronas u otras conexiones que también pueden contribuir a la eyaculación precoz. La eyaculación precoz es una disfunción sexual muy común y 1/3 de los hombres sufren de eyaculación precoz.

20

De acuerdo con la WHO, la eyaculación precoz está definida cuantitativamente como la eyaculación vaginal con un tiempo de latencia (IELT) de 60 segundos o menos. Se sabe que el retraso en la eyaculación se relaciona con la activación de 5HT2c, mientras la eyaculación rápida está asociada con 5HT1a. Se asume que el

bajo nivel de la neurotransmisión 5HT (serotonina), la hipofunción del receptor 5HT2c, o la hiperfunción de 5HT1a lleva a la eyaculación precoz. También puede estar relacionada con otros factores que incluyen hipersensibilidad del sistema nervioso, sensibilidad del pene, vulnerabilidad de células somáticas, efecto
 5 disuasivo del sistema operativo de serotonina, etc. (US Publication No. 2007-0043030; *Trends in Neuroscience*, 2007, (30):79-84).

La eyaculación precoz es el síntoma más común de disfunción sexual masculina, pero no se han realizado suficientes estudios al respecto. Una investigación de
 10 Masters y Johnson en 1970 anunciando que la eyaculación precoz podría corregirse mediante terapia del comportamiento era la teoría establecida, y la causa de la eyaculación precoz fue considerada como similar a la de la impotencia o reducción del libido. Sin embargo, se ha descubierto que la terapia del comportamiento tiene sus límites y el tratamiento médico de la eyaculación precoz ganó atención en los
 15 años 1990s.

En la etapa previa del tratamiento médico de la eyaculación precoz, se usó clomipramina (Anafranil®) que es un antidepresivo tricíclico representativo (TCAs). Se ha reportado un efecto de latencia en la eyaculación al medicar clomipramina con
 20 la dosis oral de 25mg o 50mg por día (*J Clin Psychiatry*. 1995, (56):402-407). Además, se ha reportado que cuando se administraron 50mg de clomipramina a pacientes con eyaculación precoz con una edad promedio de 44, surgían algunos efectos secundarios incluyendo constipación, resequedad en la boca, náuseas, somnolencia, dolor de cabeza y mareo, etc., aunque se retrasaba la eyaculación (*The*

Journal of Urology, 1998, (159):425-427). Dichos efectos secundarios ocurre ya que la clomipramina afecta no solo la serotonina sino también a otros neurotransmisores.

Por los anteriores problemas, los investigadores comenzaron a enfocarse en un

5 Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor o SSRI) para el tratamiento de la eyaculación precoz. La sertralina (Zoloft®), uno de los SSRIs representativos, fue usada para el tratamiento de la eyaculación precoz. Se reportó que cuando se administraba 50mg a 200mg por día de sertralina a pacientes con eyaculación precoz, aunque la eyaculación se retrasaba,

10 también se presentaban efectos secundarios incluyendo náuseas, vómito, etc. y dichos efectos secundarios llegaban a reducir el efecto del medicamento (*The Journal of Urology*, 1998, (159):1935-1938; US Pat. No. 4940731).

Entre otros SSRIs, la fluoxetina (Prozac®), conocido como un antidepresivo, se

15 administró para el tratamiento de la eyaculación precoz. La US Pat. No. 5151448 describe que la fluoxetina se administró a los pacientes con eyaculación precoz. Así mismo, como se reportó en *The Journal of Urology*, 1998, (159): 425-427, 40mg de fluoxetina se administró a pacientes con eyaculación precoz, pero el efecto de retraso en la eyaculación fue débil. Además, se reportaron efectos secundarios incluyendo

20 somnolencia, resequedad en la boca, náuseas, vómito, etc. Cuando la fluoxetina se administró a pacientes con eyaculación precoz como se mostró en *The Journal of Urology*, 2003, (170):164-165, ocurrieron efectos secundarios tales como náuseas, dolor de cabeza, e insomnio. Por lo tanto, la fluoxetina no puede usarse satisfactoriamente para el tratamiento de la eyaculación precoz.

La US Pat. No. 6495154 describe una formulación farmacéutica de liberación rápida que contiene clomipramina que puede administrarse convenientemente según se necesite, pero no sugiere soluciones concretas para los efectos secundarios antes
5 mencionados. La US Publication No. 2007-0043030 también describe una composición para inhalación pulmonar que comprende clomipramina con el fin de lograr un efecto de tratamiento rápido y para reducir los efectos secundarios. Sin embargo, no hubo resultados concretos que mostraran que el efecto en el tratamiento de la medicina ni la disminución de los efectos secundarios. Además, no se sugiere
10 ninguna composición combinada de varios antidepresivos u otros agentes terapéuticos.

Por lo tanto, la industria requiere nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de la eyaculación precoz, los cuales tengan efectos efectivos y
15 excelentes en el tratamiento de la misma y a la vez reduzcan efectos secundarios como náuseas, vómito, somnolencia, efecto sedativo, efecto de excitación, y pérdida de peso, etc.

Resumen de la invención

20

Como consecuencia, es un objeto de la presente invención el ofrecer una composición farmacéutica para el tratamiento de la eyaculación precoz.

Otro objeto de la presente invención es ofrecer un método para el tratamiento de la eyaculación precoz.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se presenta una composición farmacéutica para el tratamiento de la eyaculación precoz, que comprende clomipramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sertralina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y fluoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como ingredientes activos.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se presenta un método para el tratamiento de la eyaculación precoz, que comprende administrar una composición que comprende clomipramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sertralina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y fluoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como ingredientes activos, a un sujeto que necesita tratamiento contra la eyaculación precoz.

Breve descripción de las gráficas

15

Los anteriores y otros objetos y características de la presente invención serán aparentes a partir de la siguiente descripción de la invención, cuando se tomen en conjunto con las gráficas acompañantes, que respectivamente muestran:

20 Fig. 1: Cambio del tiempo de latencia en la eyaculación de acuerdo al

Ejemplo 2; y

Fig. 2: Cambio de los pesos corporales de acuerdo al Ejemplo 3.

Descripción detallada de la invención

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención ahora se describirá en más detalle con respecto a las presentaciones de ejemplo de la
5 invención.

Los actuales inventores se han empeñado en desarrollar una composición farmacéutica para el tratamiento de la eyaculación precoz, y descubrieron que la administración oral de una mezcla de clomipramina, sertralina y fluoxetina trata la eyaculación precoz y reduce los efectos secundarios significativamente.

10 Más particularmente, los actuales inventores han descubierto que cuando se administra una mezcla de clomipramina, sertralina y fluoxetina, la absorción de la droga se incrementa mediante las interacciones de las drogas.

Los términos “clomipramina,” “sertralina” y “fluoxetina,” según se usan aquí,
15 quieren decir cada uno una forma básica de los mismos. “Una sal farmacéuticamente aceptable” de clomipramina, sertralina o fluoxetina se refiere a sales no tóxicas en una dosis, e incluye sales convencionales tales como ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos o sales no tóxicas.

20 Algunos ejemplos de dichos ácidos inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nitroso, y ácido fosfórico. Algunos ejemplos de dichos ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido benzoico,

ácido ftálico, ácido glucónico, ácido sacárico, ácido metano sulfónico, ácido etano disulfónico, mono y dicarboxilato alifático, alcanato de fenil sustituido, alcanato de hidroxilo y alcanedioato, ácido aromático, y ácido sulfónico alifático y aromático. El ácido orgánico preferido es el ácido clorhídrico (clorhidrato).

5

Dichas sales no toxicas incluyen, pero no están limitadas a, sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, fosfato de monohidrógeno, fosfato de dihidrógeno, metafosfato, cloruro de pirofosfato, bromuro, yoduro, fluoruro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, 10 caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, buteno-1,4-dioato, hexano-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitro benzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, benzenosulfonato, toluenosulfonato, clorobenzenosulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, beta-hidroxibutirato, 15 glicolato, malato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, y mandelato.

La presente invención ofrece una composición farmacéutica para el tratamiento de la eyaculación precoz, que comprende clomipramina o una sal 20 farmacéuticamente aceptable de la misma, sertralina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y fluoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como ingredientes activos.

La composición farmacéutica, clomipramina o una sal farmacéuticamente

aceptable de la misma, sertralina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y fluoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está preferiblemente contenida en una relación de peso de cerca de 1 : 1~2 : 0.5~1.

- 5 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se establece una composición farmacéutica para el tratamiento de la eyaculación precoz que comprende 0.7~75.0 mg de clomipramina, 1.1~113.0 mg de sertralina y 0.5~59.0 mg de fluoxetina como dosis diaria efectiva para un humano. Preferiblemente, se establece una composición farmacéutica para el tratamiento de la eyaculación precoz
- 10 que comprende 0.7~22.5 mg de clomipramina, 1.1~33.9 mg de sertralina y 0.5~17.7 mg de fluoxetina como dosis diaria efectiva para un humano. Más preferiblemente, se establece una composición farmacéutica para el tratamiento de la eyaculación precoz que comprende 2.2~22.5 mg de clomipramina, 3.3~33.9 mg de sertralina y 1.7~17.7 mg de fluoxetina como dosis diaria efectiva para un humano. Mucho más
- 15 preferiblemente, se establece una composición farmacéutica para el tratamiento de la eyaculación precoz que comprende 7.5 mg de clomipramina, 11.3 mg de sertralina y 5.9 mg de fluoxetina como dosis diaria efectiva para un humano.

- La droga del tratamiento de la invención contra la eyaculación precoz
- 20 muestra menos efectos secundarios y efectos significativos del tratamiento mediante la combinación de clomipramina, sertralina y fluoxetina, y en particular muestra efectos maximizados del tratamiento y efectos secundarios minimizados en dicho rango de la dosis.

Las cantidades de clomipramina, sertralina y fluoxetina aquí mencionados presentan los valores calculados basándose en las formas básicas de cada ingrediente activo.

5 La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse oralmente, por ejemplo, pueden una tableta, cápsula, suspensión, gránulos, gel, píldora, tintura, decocción, infusión, alcohol, extracto de fluido, elixir, extracto, jarabe, polvo, agua aromática, limonada y similares.

10 En la composición farmacéutica de la presente invención, las tabletas pueden estar, por ejemplo, en forma de tabletas recubiertas en azúcar, tabletas recubiertas por película, tabletas de recubierta entérica, tabletas por vía oral, tabletas sublinguales, tabletas bucales, tabletas masticables, tabletas por dispensador, tabletas de múltiples capas, tabletas recubiertas por compresión, tabletas efervescentes, tabletas de solución,
15 tabletas hipodérmicas y similares. Debería entenderse que varias modificaciones y cambios pueden hacerse a dichas tabletas por aquellos expertos en el arte.

La composición farmacéutica de la presente invención también puede prepararse en forma de formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de
20 liberación controlada, formulaciones de acción repetida, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de desintegración rápida, y similares.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender 0.7~75.0 mg de

clomipramina, 1.1~113.0 mg de sertralina y 0.5~59.0 mg de fluoxetina como ingredientes activos en forma de dosis unitaria, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la composición puede comprender 0.7~22.5 mg de clomipramina, 1.1~33.9 mg de sertralina y 0.5~17.7 mg de fluoxetina como ingredientes activos en forma de dosis unitaria, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. Más preferiblemente, la composición puede comprender 2.2~22.5 mg de clomipramina, 3.3~33.9 mg de sertralina y 1.7~17.7 mg de fluoxetina como ingredientes activos en forma de dosis unitaria, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. Mucho más preferiblemente, la composición puede comprender 7.5 mg de clomipramina, 11.3 mg de sertralina y 5.9 mg de fluoxetina como ingredientes activos en forma de dosis unitaria, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica para el tratamiento de la eyaculación precoz puede comprender clomipramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sertralina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y fluoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden incluir aditivos tales como por ejemplo, excipientes, disintegrantes, aglutinantes, lubricantes, emulsores, agentes suspensores, estabilizadores y similares. Si se desea, también se pueden agregar agentes endulzantes y/o saborizantes. La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse oralmente en varias formulaciones, tales

como tableta, cápsula, líquido acuoso o suspensión y similares. Para las tabletas, se pueden agregar convencionalmente portadores tales como lactosa y fécula de maíz, etc. y lubricantes tales como estearato de magnesio, etc. Para las cápsulas, se puede usar lactosa y/o fécula de maíz seca como diluentes. Para los líquidos acuosos, los
5 ingredientes activos pueden ser formulados en combinación con emulsores y/o agentes suspensores. Si se desea, se pueden agregar agentes endulzantes y/o saborizantes específicos.

La composición farmacéutica de la presente invención puede estar en forma
10 de formulaciones farmacéuticas, por ejemplo, en forma de sólidos, semi sólidos o formas líquidas. Las formulaciones pueden contener una mezcla de portadores orgánicos o inorgánicos o excipientes adecuados para su uso externo, interno o parenteral.

15 La composición farmacéutica de la presente invención puede contener uno o más portadores farmacéuticamente aceptables en forma de una tableta, comprimido, cápsula, líquido, emulsor, agente de suspensión, trocisco y se pueden agregar otras formas adecuadas, aglutinantes (por ejemplo, celulosa microcristalina, tragacanto de goma u gelatina), excipientes (por ejemplo, fécula o lactosa), disintegrantes (por
20 ejemplo, ácido alginico, primogel o fécula de maíz), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio o sterotex), deslizantes (por ejemplo, dióxido coloide de silicio), endulzantes (por ejemplo, sacarosa o sacarina), o agentes saborizantes (por ejemplo, menta, salicilato de metilo o sabor a naranja). Las cápsulas en forma de dosis unitaria pueden contener portadores líquidos (por ejemplo, polietilenglicol o

aceite de ácido graso) además de dichos aditivos. Otras sustancias diversas, tales como recubrimientos, pueden ser usadas para convertir formas físicas de una unidad de dosis. Por ejemplo, una tableta o píldora puede recubrirse con azúcares, lacas u otros agentes de recubrimiento. El jarabe puede contener sacarosa como agente
 5 endulzante, preservativos específicos, tintes, colorantes y/o agentes saborizantes. Los aditivos usados en la preparación de dichas preparaciones deberían ser farmacéuticamente puros y no tóxicos.

La composición de la invención también puede estar en forma de solución o
 10 suspensión, y puede contener uno o más adyuvantes seleccionadas de entre el grupo compuesto por disolventes esterilizados (por ejemplo, agua para inyección), soluciones salinas (por ejemplo, cloruro de sodio o mannitol), aceites fijos, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos, agentes antibacteriales (por ejemplo, alcohol bencílico o metilparabeno), antioxidantes (por
 15 ejemplo, ácido ascórbico o bisulfuro de sodio), agentes quelantes (por ejemplo, EDTA o ácido diaminotetraacético de etileno) e intermediarios (por ejemplo, sal de ácido acético, sal de ácido cítrico o sal de ácido fosfórico). Las formulaciones parenterales pueden empacarse en ampollas, jeringas desechables, o viales de múltiples dosis de vidrio o plástico.

20

La composición farmacéutica de la presente invención para el tratamiento de la eyaculación precoz puede además contener, además de clomipramina, sertralina y fluoxetina, otras drogas, por ejemplo, una o más seleccionadas de entre el grupo compuesto por agonistas de serotonina, antagonistas de serotonina, agonistas de

adrenérgico, antagonistas de adrenérgico, bloqueadores neuronales de adrenérgico, drogas para el tratamiento de impotencia, inhibidores de fosfodiesterasa 5, inductores de erección y una combinación de los mismos. En particular, los inhibidores de fosfodiesterasa 5 incluyen, pero no se limitan a, silenafilo, tadalafilo, vardenafilo, 5 udenafilo y similares, y los inductores de erección incluyen, pero no se limitan a, fentolamina, papaverina, alprostadilo, etc. Debería entenderse que, si se desea, aquellos expertos en el arte pueden seleccionar drogas adecuadas entre dichas drogas, y pueden usar otras drogas adicionales junto con dichas drogas.

10 La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse a un paciente antes de involucrarse en la actividad sexual, preferiblemente de 30 minutos a 3 horas antes de involucrase en la actividad sexual. El método de administración puede cambiarse dependiendo de las características del paciente.

15 Como se mencionó antes, la composición farmacéutica de la presente invención, que comprende clomipramina, sertralina y fluoxetina como ingredientes activos, ofrece un tratamiento efectivo y excelente contra la eyaculación precoz así como efectos secundarios reducidos, tales como náuseas, vómito, somnolencia, efecto de sedación, efecto de excitación, y pérdida de peso, etc.

20

Además, la composición es eficaz al incrementar los efectos de la dosis y la conformidad en los pacientes, minimizando los efectos secundarios que resultan de cada droga.

Por lo tanto, la presente invención también ofrece un método para el tratamiento de la eyaculación precoz que comprende administrar una composición que comprende clomipramina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, sertralina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma y fluoxetina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma como ingredientes activos, a un sujeto que necesita un tratamiento contra eyaculación precoz. El sujeto es preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano.

Los siguientes ejemplos pretenden además ilustrar la presente invención sin limitar su alcance.

Además, los porcentajes presentados abajo para mezclas de sólido en sólido, líquido en líquido, y sólido en líquido son en base p/p, vol/vol y p/vol, respectivamente, y todas las reacciones son llevadas a cabo a temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1: Estudio de farmacocinética

<1-1> Materiales y métodos

Ratas macho de 7 semanas de edad Crl:CD (SD) con un peso de alrededor de 200g fueron sometidas a ayuno por 16 horas, y luego se les introdujo una cánula con un tubo de polietileno (PE-50) en la arteria carótida y se dividieron en 4 grupos de 10 ratas. Las ratas del Grupo 1 recibieron por administración oral una sola dosis de clomipramina de 2.70 mg/kg; el Grupo 2, con sertralina de 6.02 mg/kg; Grupo 3, con fluoxetina de 2.41 mg/kg; y el Grupo 4, con una combinación triple (una dosis de

clomipramina de 2.70 mg/kg, sertralina de 6.02 mg/kg y fluoxetina de 2.41 mg/kg). Se tomaron muestras de sangre (cerca de 200 μ l) por medio de tubos de polietileno 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11 y 24 horas después de la administración de la droga. Las ratas recibieron un suplemento de cerca de 200 μ l de inyección de heparina en
5 solución salina (20 IU/ml) en cada momento en que se tomó muestras. Las muestras de sangre tomadas fueron centrifugadas (MicroMax, International Equipment Company, USA) a 10,000 rpm durante 1 minuto para obtener muestras de plasma, y luego las cantidades de clomipramina, sertralina y fluoxetina en las muestras plasma fueron determinadas usando el método LC/MS/MS simultáneo.

10

<1-2> Métodos de evaluación

La máxima concentración de plasma (C_{max}) y el tiempo para alcanzar la C_{max} (T_{max}) fueron obtenidos de la curva de concentración-tiempo del plasma. El área
15 bajo la curva de concentración-tiempo del plasma (AUC) fue calculada usando la regla trapezoidal.

<1-3> Resultados

20 La administración de la combinación de droga triple de la presente invención llevó a los incrementos en la C_{max} y AUC de la fluoxetina (conocida como un sustrato de CYP2C9, 2C19 y 2D6 (una enzima mayor)) en todos los animales, debido a la inhibición de CYP2D6 y CYP2C9 por la clomipramina y la sertralina. En el caso de la clomipramina, los incrementos de la C_{max} y AUC fueron detectados

debido a la inhibición de CYP2D6 por la fluoxetina y la sertralina. En el caso de la sertralina (conocida como un sustrato metabolizado por varias enzimas tales como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 3A4), la C_{max} y AUC fueron más elevadas que en los datos de aquellos con la administración de una sola droga, pero solo la AUC se incrementó significativamente.

De acuerdo con la presente invención, una administración oral de la combinación de triple droga resultó en una exposición sistémica incrementada de clomipramina, fluoxetina y sertralina en el cuerpo que con la administración de una sola droga, y la interacción droga a droga se mostró claramente en su orden de fluoxetina > clomipramina > sertralina.

Los resultados de la determinación de la AUC y C_{max} con la combinación de triple droga y drogas sencillas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Parámetro PK	Una Sola Droga	Combinación de triple droga	Tasa de incremento (%)
Clomipramina	2.70	AUC (ng·h/ml)	12.7	36.3	185.8
		C _{max} (ng/ml)	6.7	13.8	106.0
Sertralina	6.02	AUC (ng·h/ml)	476.2	803.6	68.8
		C _{max} (ng/ml)	81.1	95.8	18.1
Fluoxetina	2.41	AUC (ng·h/ml)	55.5	289.3	421.3
		C _{max} (ng/ml)	23.3	62.1	166.5

Como se muestra en la Tabla 1, la combinación de triple droga (clomipramina de 2.70 mg/kg, sertralina de 6.02 mg/kg y fluoxetina de 2.41 mg/kg) llevó a los incrementos en la AUC y $C_{\max}$ al compararse con los resultados de la administración de una sola droga. Estos resultados demuestran que la AUC y $C_{\max}$ se incrementaron por la integración droga a droga de la combinación de triple droga. Como resultado, el retraso efectivo de la eyaculación puede esperarse incluso con una dosis baja.

Ejemplo 2: Evaluación de efecto farmacológico (ratas)

10 <2-1> Materiales y métodos

De acuerdo con el método de *Brain Res Brain Res Protoc*, 1997, (1):203-9, este experimento se realizó empleando ratas macho y hembra Crl:CD (SD) de más de 20 semanas de edad como animales de prueba.

15

(1) Ooforectomía e inducción del celo

Las ratas hembra fueron anestesiadas mediante la inyección intraperitoneal de la combinación de ketamina de 75 mg/kg y xilazina de 25 mg/kg. Después de realizar una laparotomía, los ovarios fueron removidos y la pared peritoneal fue cerrada con suturas. Se inyectaron 2 ml de 10% de ampicilina intraperitonealmente y las ratas hembra tuvieron un período de recuperación de 7 días. A las hembras a las que se les realizó la ooforectomía se les indujo el celo artificialmente mediante inyección subcutánea de 20 µg/rata de estradiol benzoato, disuelto en 0.2 ml de aceite de sésamo, cerca de 52 horas antes de la administración de un compuesto de

prueba, seguida por una inyección s.c de 1 mg/rata de progesterona, disuelta en 0.2 ml de aceite de sésamo, cerca de 4 horas antes de la administración de un compuesto de prueba.

5 (2) Prueba de selección y experiencia de copulación

La prueba de selección se realizó en una jaula de observación (60x40x30 cm) con frontal de plexiglás. Antes de la prueba de selección, a las ratas macho se les permitió adaptarse a la jaula de observación durante 10 minutos y luego las ratas hembra con celo artificial fueron introducidas en la jaula. Si las ratas macho habían eyaculado dentro de 30 minutos, se estimaba que eran activas sexualmente. Las ratas macho seleccionada pasaron por una experiencia de copulación en 5 ocasiones de a intervalos de 3 días.

(3) Administración y evaluación

15 Los machos de la experiencia fueron divididos en 15 grupos de cerca de 10 animales de forma que el tiempo promedio de latencia de la eyaculación (ELT) de los grupos fuese similar. El compuesto de prueba fue administrado oralmente en una sola dosis.

20 Al grupo 1 siendo el de control negativo se le administró 0.5% de metilcelulosa 1500 (Sigma Co., en adelante referido como "MC 1500"). Los grupos 2 ~ 4 siendo los de administración de una sola droga, recibieron la administración con clomipramina, sertralina y fluoxetina, respectivamente. Los grupos 5 ~ 7 recibieron la administración de combinaciones de doble droga. Los grupos 8 ~ 15 recibieron la

administración con combinación de triple droga con varias dosis. Las dosis detalladas se presentan en la Tabla 2, abajo.

Después de 2 horas y 50 minutos desde la administración de los compuestos de prueba, a las ratas macho se les permitió adaptarse a la jaula de observación durante 10 minutos. Luego prueba de comportamiento en copulación se inició con la introducción de las ratas hembra con celo artificial en la jaula de observación. Se evaluó el tiempo de latencia de la eyaculación (ELT) como el tiempo desde la primera introducción hasta la eyaculación.

10

<2-2> Resultados

Los resultados del ELT en las ratas de los experimentos antes descritos se representan como el promedio±S.E.M y se muestran en la Tabla 2 y la Figura 1.

15 Tabla 2

Grupo		Comp. de Prueba & dosis (mg/kg)	Tiempo de latencia de la eyaculación, promedio±S.E.M. (seg)	Tasa de incremento (%)
1	Control negativo	0.5% MC 1500	206.8 ± 37.4	
2	Una sola droga	C: 2.70	177.2 ± 47.6	-14.3
3	Una sola droga	S: 6.02	185.8 ± 31.7	-10.2
4	Una sola droga	F: 2.41	141.3 ± 51.2	-31.7
5	Combinación doble de droga	C: 2.70 + F: 2.41	201.3 ± 54.8	-2.7
6	Combinación doble de droga	C: 2.70 + S: 6.02	116.1 ± 32.5	-43.9
7	Combinación doble	F: 2.41 + S: 6.02	219.4 ± 59.2	6.1

	de droga			
8	Combinación de triple droga (0.1X)	C:0.09 + S:0.14 + F:0.07	227.0 ± 40.1	9.8
9	Combinación de triple droga (0.3X)	C:0.27 + S:0.41 + F:0.21	375.5 ± 122.4	81.6
10	Combinación de triple droga (1X)	C:0.90 + S:1.36 + F:0.71	409.1 ± 158.2	97.8
11	Combinación de triple droga (2X)	C:1.80 + S:2.72 + F:1.42	350.1 ± 120.3	69.3
12	Combinación de triple droga (3X)	C:2.70 + S:4.08 + F:2.13	314.3 ± 92.1	52.0
13	Combinación de triple droga (4X)	C:3.60 + S:5.44 + F:2.84	300.1 ± 50.3	45.1
14	Combinación de triple droga (5X)	C:4.50 + S:6.80 + F:3.55	263.7 ± 42.2	27.5
15	Combinación de triple droga (10X)	C:9.00 + S:13.60 + F:7.10	260.8 ± 43.8	26.1

(C : clomipramina, S : sertralina, F : fluoxetina)

El ELT del Grupo 1 (grupo de control negativo) fue 206.8±37.4 seg. En el caso de los Grupos 2 ~ 4 (grupos de una sola droga), el ELT no fue mayor al del grupo de control negativo. Así mismo, no hubo incremento del ELT en los Grupos 5 y 6 (grupos de combinación doble de droga) en comparación con grupo de control negativo.

Sin embargo, el ELTs de la combinación de triple drogas (clomipramina + sertralina + fluoxetina) del Grupo 8 al Grupo 15 fue de 227.0 ± 40.1 seg, 375.5 ± 122.4 seg, 409.1 ± 158.2 seg, 350.1 ± 120.3 seg, 314.3 ± 92.1 seg, 300.1 ± 50.3 seg, 263.7 ± 42.2 5 seg y 260.8 ± 43.8 seg, respectivamente. La tasa de, incremento (%) de sus ELTs en comparación con el grupo de control negativo fue de 9.8%, 81.6%, 97.8%, 69.3%, 52.0%, 45.1%, 27.5% y 26.1%, respectivamente.

Considerando todos los resultados arriba, todos los grupos de la combinación 10 de triple drogas del Grupo 8 al Grupo 15 incrementaron el ELT en comparación con el grupo de control negativo en la dosis de $0.1X \sim 10X$. Especialmente, el Grupo 10 (la combinación de triple droga de dosis $1X$) mostraron una tasa de incremento sobresaliente (cerca de 98%) del ELT en comparación con el grupo de control negativo. Así mismo, se determinó que todos los grupos de la combinación de triple 15 drogas tenían excelentes efectos en el retraso de la eyaculación, en comparación con los de una sola droga y los de combinación doble de drogas.

En conclusión, la combinación de triple drogas (clomipramina, sertralina y fluoxetina) tienen excelentes efectos para el tratamiento de la eyaculación precoz en 20 comparación con los de una sola drogas y la combinación doble de drogas.

Ejemplo 3: Evaluación de efectos secundarios (ratas)

<3-1> Materiales y métodos

Las ratas macho de 7 semanas de edad Crl:CD (SD) se dividieron en cinco grupos de 10 ratas. A un grupo de control negativo se le administró 0.5% MC 1500, y una combinación de triple droga (clomipramina + fluoxetina + sertralina) grupo, con 4 dosis (indicadas con 3X, 5X, 7X y 10X) de la combinación de triple droga una vez al día durante 7 días. Las dosis detalladas se presentan en la Tabla 3 abajo. Luego se observaron los síntomas médicos de los animales dos veces al día, y sus pesos corporales se midieron antes de la iniciación del experimento y en el 1^{er}, 3^{er}, 5^o y 7^o día después de la iniciación.

10

<3-2> Métodos de evaluación

Los efectos tóxicos de la combinación de triple droga fueron evaluados comparando a los grupos tratados con el grupo de control negativo. Especialmente cuando el incremento o pérdida de peso corporal durante el período del experimento es significativo estadísticamente, se considera como efecto tóxico.

Se realizaron análisis estadísticos del peso corporal para comparación entre los grupos tratados y el grupo de control negativo. Las diferentes se consideraron significativas para hallazgos de $p < 0.05$, $p < 0.01$ y $p < 0.001$. Primero, un parámetro dado se examinó con la prueba Levene para la evaluación de homogeneidad de varianza. Si la varianza era homogénea, se usaba la prueba t de Dunnett para comparar cada grupo de dosis con el grupo de control negativo. Si la varianza de la prueba de Levene no fue homogénea, se usó la prueba de transformación de rango

para comparar cada grupo de dosis con el grupo de control negativo. Los datos transformados fueron reexaminados con la prueba de Levene para la evaluación de homogeneidad de varianza. Si la varianza era homogénea, la prueba t Dunnett se usó para comparar cada grupo de dosis con el grupo de control negativo.

5 <3-3> Resultados

Los cambios en el peso corporal de las ratas de los experimentos descritos arriba son representados como el promedio±S.D. y se muestran en la Tabla 3 y la Figura 2.

Tabla 3

Dosis (mg/kg/día)	Día					Cambio en el peso corporal (g)
	0	1	3	5	7	
Control negativo (0.5% MC 1500)	258.89 ±6.87	270.38 ±7.71	289.61 ±9.40	303.33 ±10.05	316.82 ±9.74	57.9
3X (C:2.70 + S:4.08 + F:2.13)	258.43 ±7.36	268.25 ±9.08	286.01 ±10.05	300.43 ±11.48	313.94 ±13.52	55.5
5X (C:4.50 + S:6.80 + F:3.55)	256.90 ±7.26	262.93 ±7.80	277.82 ±8.41	* 291.85 ±9.04	* 303.88 ±8.82	47.0
7X (C:6.30 + S:9.52 + F:4.97)	258.11 ±6.94	*** 253.57 ±9.82	*** 268.08 ±15.58	*** 286.89 ±7.38	*** 296.27 ±10.15	38.2
10X (C:9.00 + S:13.60 + F:7.10)	257.57 ±7.29	** 256.10 ±8.33	** 272.16 ±8.33	*** 283.92 ±10.88	*** 296.42 ±12.36	38.9

10 (C : clomipramina, S : sertralina, F : fluoxetina)

Cada valor del experimento se presentó como el promedio (peso, (g)) $\pm$ S.D.

*, **, *** : Significativamente diferente del control negativo en $p < 0.05$, $p < 0.01$ y $p < 0.001$, respectivamente.

5 El cambio en el peso corporal en comparación con un grupo de control negativo se ha usado como un factor representativo para evaluar un síntoma toxicológico de una droga. Cuando la combinación de triple droga se administró durante 7 días, el peso corporal se redujo en cerca de 4% en los días 5 y 7 en el Grupo 5X en comparación con el grupo de control negativo. Además, los pesos corporales se
10 redujeron significativamente en cerca de 6~8% en los días 1 a 7 en los Grupos 7X y 10X Grupo en comparación con el grupo de control negativo. Cuando el cambio en el peso corporal durante 7 días de cada uno de los grupos de tratamiento estuvo en comparación con el grupo de control negativo, el incremento en el peso corporal se redujo significativamente en cerca de -19%, -34% y -33% para los grupos 5X, 7X, y
15 10X, respectivamente. La dosis máxima tolerada (MTD) por lo general se elige basándose en la reducción de menos de 10% en el incremento en el peso corporal en comparación con un control negativo en el estudio de toxicidad. De acuerdo con los anteriores resultados, la MTD de la combinación de triple drogas en la presente invención se determinó que estaba por debajo de la dosis 5X.

20

Ejemplo 4: Evaluación del efecto farmacológico - estudio clínico

<4-1> Cálculo de dosis humana

Basándose en la dosis en ratas del Ejemplo 2, se puede calcular la dosis humana. Más específicamente, basándose en la guía de la FDA de Estados Unidos, “Estimación de la Máxima Dosis Inicial Segura en Pruebas Clínicas Iniciales para Terapéutica en Voluntarios Adultos Sanos” (en inglés, Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers), la dosis humana equivalente (HED) se puede calcular usando la formula abajo. El cálculo se basa en la suposición de que una rata pesa 150g, y una persona 60kg.

$$HED = \text{dosis animal(mg/kg)} \times (\text{peso animal(kg)}/\text{peso humano(kg)})^{0.33}$$

En cuanto a la combinación de triple droga de la presente invención, si la dosis 1X de una rata se convierte a la dosis para cuerpo humano, se calcula como clomipramina de 7.4mg, sertralina de 11.2mg, y fluoxetina de 6.0mg. Basándose en el Ejemplo 2, las dosis para ratas de los Grupos 8 ~ 15 se convierten en las dosis para el cuerpo humano para la combinación de triple droga. Las dosis detalladas para el cuerpo humano se presentan en la Tabla 4 abajo.

Tabla 4

Grupo	Comp. y Dosis (mg) de la Prueba		
	Clomipramina	Sertralina	Fluoxetina
0.1X	0.7	1.1	0.5
0.3X	2.2	3.3	1.7
1X	7.5	11.3	5.9
2X	15.0	22.6	11.8
3X	22.5	33.9	17.7
4X	30.0	45.2	23.6
5X	37.5	56.5	29.5
7X	52.5	79.1	41.3
10X	75.0	113.0	59.0

<4-2> Experimental método

Los pacientes con eyaculación precoz de 60 segundos o menos se dividieron en 4 grupos de veinte personas. Al grupo de pacientes 1 se le administró una dosis diaria con clomipramina de 22.4mg; el grupo de pacientes 2, con sertralina de 50.0mg; el grupo de pacientes 3, con fluoxetina de 20.0mg; y el grupo de pacientes 4, con la combinación de triple droga de la presente invención que incluye clomipramina de 7.5mg, sertralina de 11.3mg, y fluoxetina de 5.9mg. Se tomó una dosis 3 horas antes del inicio de la relación sexual, y el período de administración fue durante 3 semanas. El efecto de la administración de las drogas a los pacientes se examinó mediante entrevistas con los pacientes. Una droga se determinó era efectiva cuando el tiempo de latencia de la eyaculación del paciente había sido de 10 minutos o más.

<4-3> Resultados

Los resultados del efecto del tratamiento humano de los experimentos descritos arriba se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Grupo de pacientes y dosis	No. de Pacientes	No. de pacientes con ELT de 10 min o más	Efecto del tratamiento (%)
Clomipramina (22.4mg)	20	15	75
Sertralina (50.0mg)	20	8	40
Fluoxetina (20.0mg)	20	0	-
Invención con combinación de triple droga (C:7.5mg + S:11.3mg + F:5.9mg)	20	19	95

(C : clomipramina, S : sertralina, F : fluoxetina)

Como se muestra en la Tabla 5, los efectos curativos de las drogas se mostraban en 75% de los pacientes a los que se les administró clomipramina de 22.4mg y cerca de 40% de los pacientes a los que se les administró sertralina de 50.0mg. Sin embargo, el efecto curativo no se mostró en los pacientes a los que se les administró fluoxetina de 20.0mg. En un marcado contraste, en el caso de los pacientes a los que se les administró la combinación de triple droga, el efecto curativo se presentó sorprendentemente en 95% de ellos, a pesar de la reducción significativa de las dosis de cada droga.

Ejemplo 5: Evaluación de efectos secundarios - estudio clínico (náuseas)

La tasa de incidencia del efecto secundario de las náuseas se investigó entre los pacientes que tomaron cada droga en el Ejemplo 4. Como se muestra en la Tabla 6, las náuseas ocurrieron en 90% de los pacientes que tomaron sertralina de 50.0mg, mientras solo 5% de los pacientes que tomaron la combinación de triple droga experimentaron las náuseas. Este resultado demuestra el notable efecto reductor de las náuseas de la combinación de triple droga.

Los resultados del efecto secundario (náuseas) de los experimentos descritos arriba se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Grupo de pacientes y dosis	No. de Pacientes	No. of náuseas	Tasa de incidencia (%)
Sertralina (50.0mg)	20	18	90
Invencción con combinación de triple droga (C:7.5mg + S:11.3mg + F:5.9mg)	20	1	5

(C : clomipramina, S : sertralina, F : fluoxetina)

Ejemplo 6: Evaluación de efectos secundarios - estudio clínico (sedación)

5 La tasa de incidencia del efecto secundario de sedación se investigó entre los
pacientes que tomaron cada droga en el Ejemplo 4. Como se muestra en la Tabla 7,
la sedación ocurrió en 70% de los pacientes que tomaron clomipramina de 22.4mg,
mientras cerca de 5% de los pacientes que tomaron la combinación de triple droga
experimentaron la sedación. Este resultado demuestra el notable efecto reductor de la
10 sedación de la combinación de triple droga.

Los resultados del efecto secundario de los experimentos descritos arriba se
muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Grupo de pacientes y dosis	No. de Pacientes	No. of sedación	Tasa de incidencia (%)
Clomipramina (22.4mg)	20	14	70
Invencción con combinación de triple droga (C:7.5mg + S:11.3mg + F:5.9mg)	20	1	5

15 (C : clomipramina, S : sertralina, F : fluoxetina)

Ejemplo de Formulación 1: Preparación de tableta

Se mezclaron a fondo todos los ingredientes del núcleo de la tableta mostrados
20 en la Tabla 8, incluyendo clorhidrato de clomipramina, clorhidrato de sertralina y

clorhidrato de fluoxetina como ingredientes activos, y luego se comprimieron usando una sola prensa de tabletas para obtener las tabletas. Las tabletas se recubrieron con Opadry® (Opadry blanco 85F 18422, de Colorcon Corp) para obtener las tabletas recubiertas por película.

5

Tabla 8

	Componente	mg/tableta
Núcleo de la tableta	Clorhidrato de clomipramina (Clomipramina básica)	8.4 (7.5)
	Clorhidrato de sertralina (Sertralina básica)	12.6 (11.3)
	Clorhidrato de fluoxetina (Fluoxetina básica)	6.6 (5.9)
	Celulosa microcristalina	116.4
	D-mannitol	40.0
	Hidroxipropil celulosa	6.0
	Croscarmelosa de sodio	6.0
	Laurilsulfato sódico	2.0
	Estearato de magnesio	2.0
Revestimiento	Opadry®	6.0
Peso total		206.0

Ejemplo de Formulación 2: Preparación de tableta

10

Se mezclaron todos los ingredientes de al interior de los gránulos mostrados en la Tabla 9, incluyendo clorhidrato de clomipramina, clorhidrato de sertralina y clorhidrato de fluoxetina como ingredientes activos. Se agregó a lo anterior una solución fijadora preparada disolviendo hidroxipropil celulosa y polisorbato 80 en agua para obtener los gránulos. Se agregó estearato de magnesio a los gránulos y la

mezcla se comprimió para obtener tabletas. Las tabletas se recubrieron con Opadry® para obtener las tabletas recubiertas por película.

Tabla 9

		Componente	mg/tableta
Núcleo de la tableta	Interior de los gránulos	Clorhidrato de clomipramina (Clomipramina básica)	8.4 (7.5)
		Clorhidrato de sertralina (Sertralina básica)	12.6 (11.3)
		Clorhidrato de fluoxetina (Fluoxetina básica)	6.6 (5.9)
		Celulosa microcristalina	112.8
		Glicolato de fécula de sodio	8.0
	Solución fijadora	Hidroxipropil celulosa	6.0
		Polisorbato 80	4.0
	Exterior de los gránulos	Estearato de magnesio	1.6
	Revestimiento		Opadry®
Peso total			165.0

5

Ejemplo de Formulación 3: Preparación de la cápsula

Se mezclaron a fondo todos los ingredientes mostrados en la Tabla 10, incluyendo clorhidrato de clomipramina, clorhidrato de sertralina y clorhidrato de fluoxetina como ingredientes activos. La mezcla resultante se rellenó (gelatina) para producir las cápsulas.

Tabla 10

Componente	mg/cápsula
Clorhidrato de clomipramina (Clomipramina básica)	8.4 (7.5)
Clorhidrato de sertralina (Sertralina básica)	12.6 (11.3)
Clorhidrato de fluoxetina (Fluoxetina básica)	6.6 (5.9)
Celulosa microcristalina	113.4
Fécula de maíz	50.0
Glicolato de fécula de sodio	5.0
Laurilsulfato sódico	2.0
Estearato de magnesio	2.0
Peso total	200.0

Aunque la invención se describió con respecto a las anteriores presentaciones específicas, debería reconocerse que varias modificaciones y cambios pueden hacerse a la invención por aquellos expertos en el arte que también se encuentren dentro del alcance de la invención como lo definen las reivindicaciones adjuntas.

Reivindicaciones:

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la eyaculación precoz, que comprende clomipramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sertralina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y fluoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como ingredientes activos.

2. La composición de la reivindicación 1, en donde la clomipramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, la sertralina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la fluoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma están contenidas en la relación de peso de 1 : 1~2 : 0.5~1.

3. La composición de la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es un clorhidrato.

4. La composición de la reivindicación 1, que además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

5. La composición de la reivindicación 4, en donde el portador farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo compuesto por excipientes, disintegrantes, aglutinantes, lubricantes, emulsores, agentes suspensores, estabilizadores, endulzantes, agentes saborizantes y una combinación de los mismos.

6. La composición de la reivindicación 1, que además comprende una droga seleccionada de entre el grupo compuesto por agonistas de serotonina, antagonistas de serotonina, agonistas de adrenérgico, antagonistas de adrenérgico, bloqueadores neuronales de adrenérgico, drogas para el tratamiento de impotencia, inhibidores de fosfodiesterasa 5, inductores de erección y una combinación de los mismos.

7. Una dosis en forma de unidad oral para el tratamiento de la eyaculación precoz, que comprende la composición de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

8. La dosis en forma de unidad oral de la reivindicación 7, que se selecciona

de entre el grupo compuesto por tableta, cápsula, suspensión, gránulos, gel, píldora, tintura, decocción, infusión, alcohol, extracto de fluido, elixir, extracto, jarabe, polvo, agua aromática and limonada.

9. La dosis en forma de unidad oral de la reivindicación 7, que comprende 0.7~75.0 mg de clomipramina, 1.1~113.0 mg de sertralina y 0.5~59.0 mg de fluoxetina.

10. La dosis en forma de unidad oral de la reivindicación 7, que comprende 0.7~22.5 mg de clomipramina, 1.1~33.9 mg de sertralina y 0.5~17.7 mg de fluoxetina.

11. La dosis en forma de unidad oral de la reivindicación 7, que comprende 2.2~22.5 mg de clomipramina, 3.3~33.9 mg de sertralina y 1.7~17.7 mg de fluoxetina.

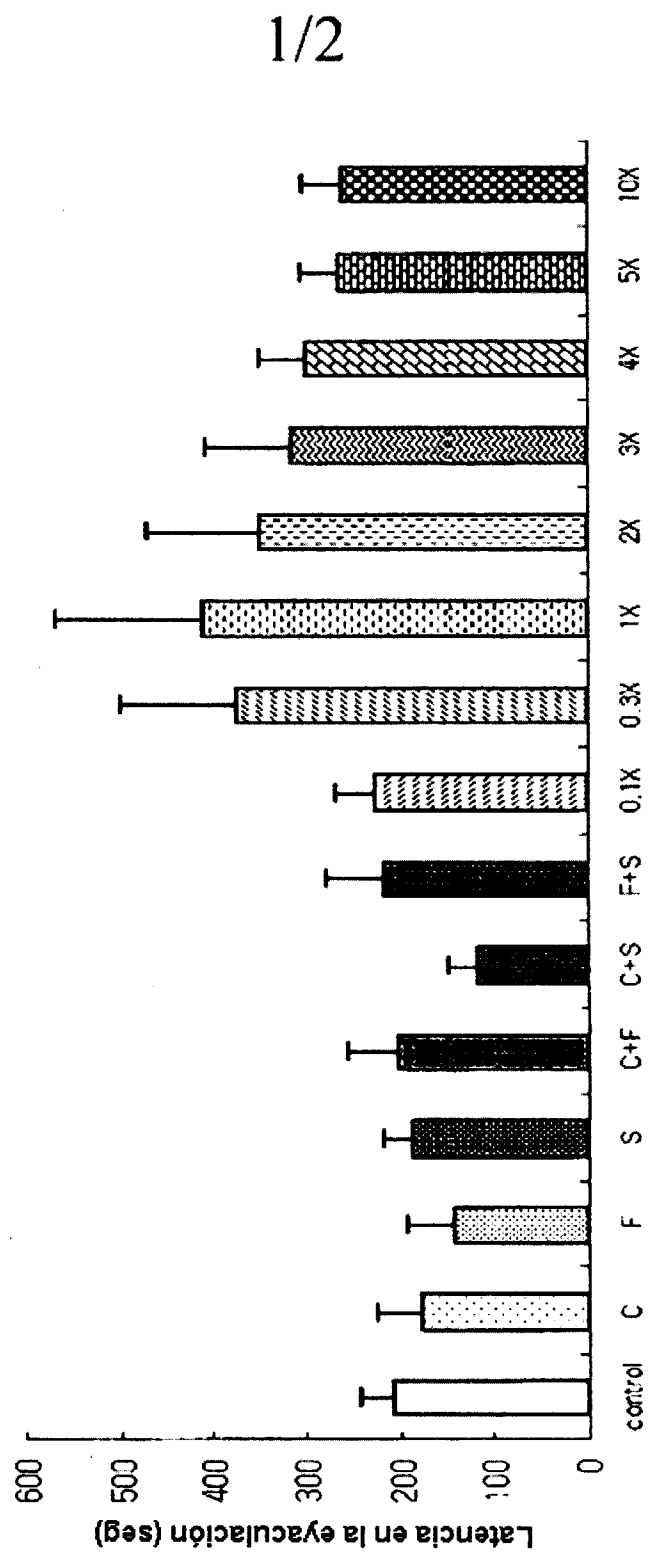
12. La dosis en forma de unidad oral de la reivindicación 7, en donde el portador farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo compuesto por excipientes, disintegrantes, aglutinantes, lubricantes, emulsores, agentes suspensores, estabilizadores, endulzantes, agentes saborizantes y una combinación de los mismos.

13. La dosis en forma de unidad oral de la reivindicación 7, que además comprende una droga seleccionada de entre el grupo compuesto por agonistas de serotonina, antagonistas de serotonina, agonistas de adrenérgico, antagonistas de adrenérgico, bloqueadores neuronales de adrenérgico, drogas para el tratamiento de impotencia, inhibidores de fosfodiesterasa 5, inductores de erección y una combinación de los mismos.

Resumen

La presente invención ofrece una composición farmacéutica oral para el tratamiento de la eyaculación precoz, y la composición ofrece el tratamiento efectivo y excelente contra la eyaculación precoz así como efectos secundarios reducidos tales como náuseas, vómito, somnolencia, efecto de sedación, efecto de excitación, y pérdida de peso, entre otros.

FIG. 1



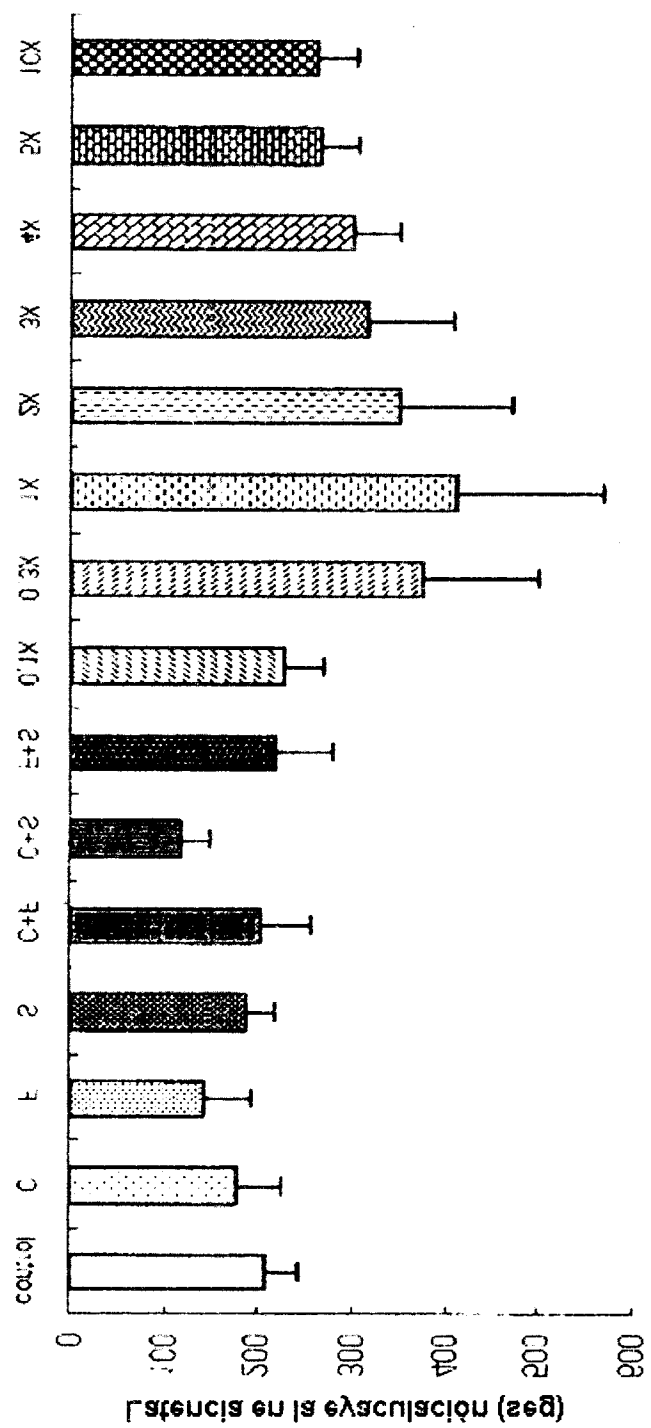
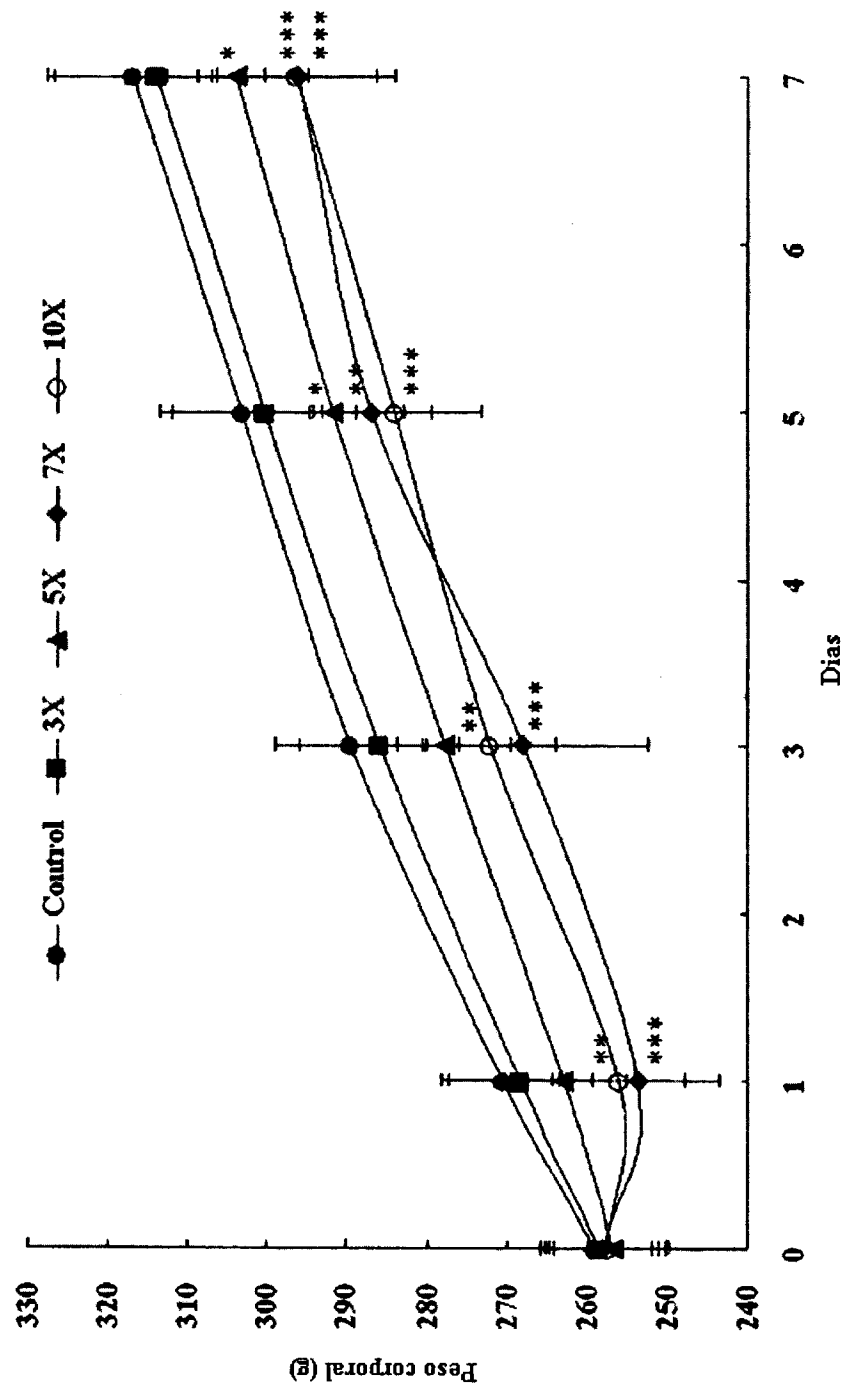


FIG. 1

1/5

FIG. 2



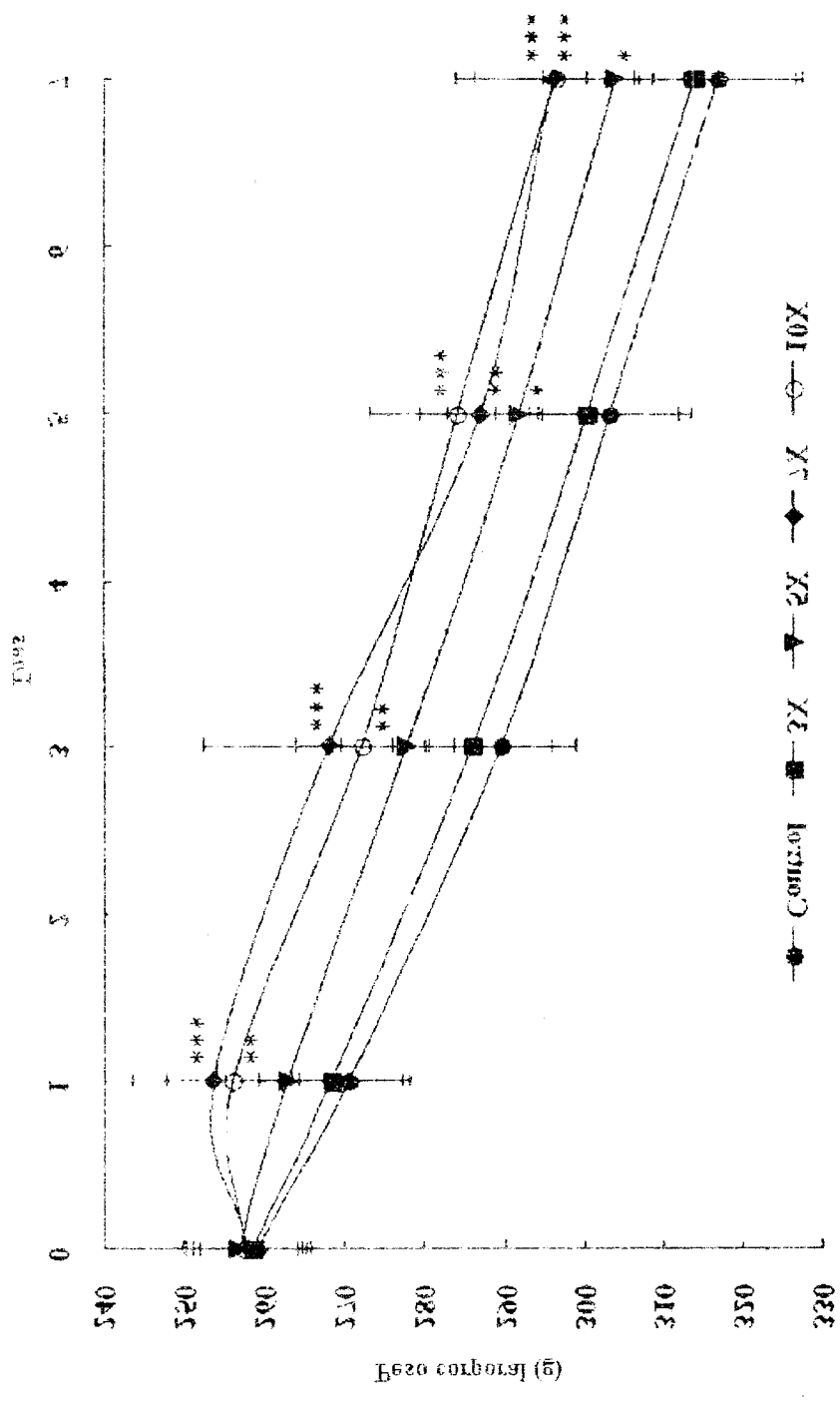


FIG. 5

FIG. 1

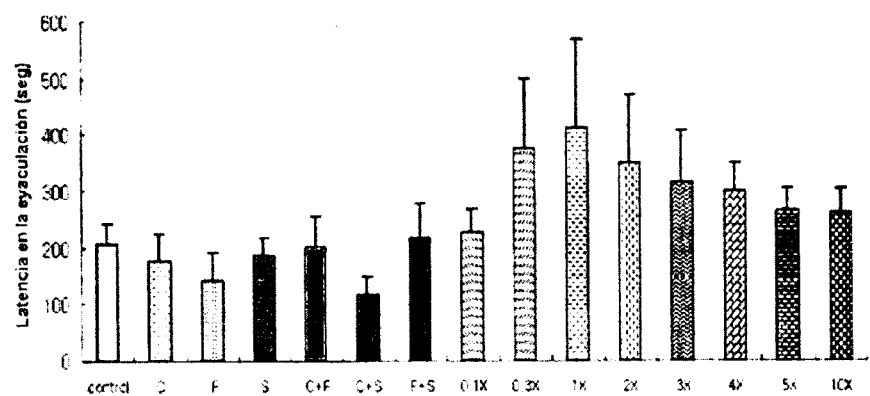


FIG. 1

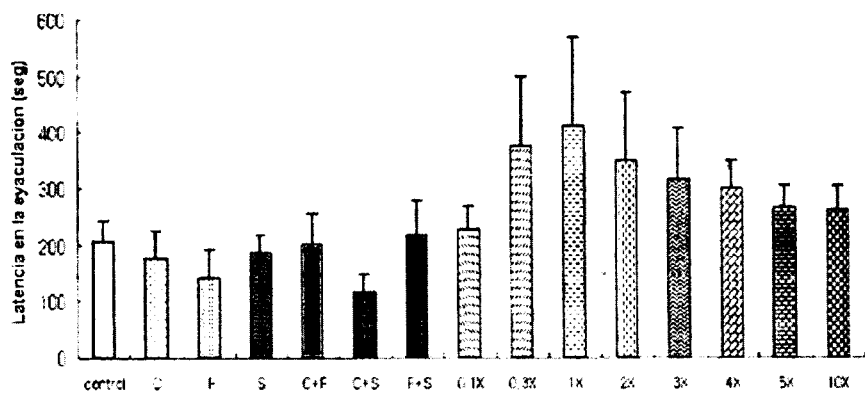


FIG. 1

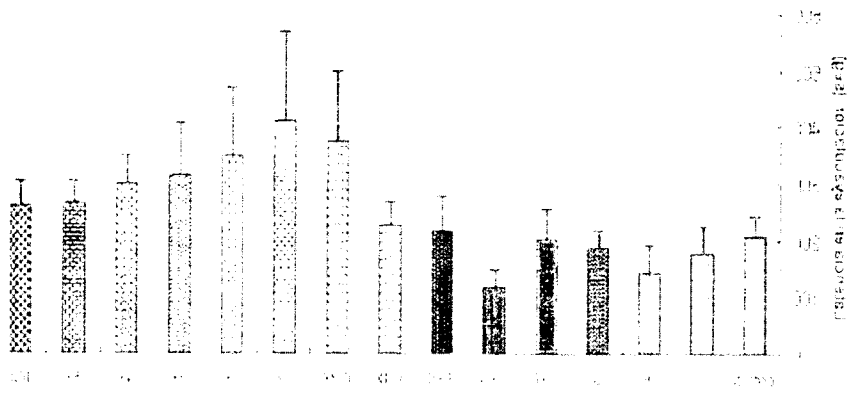
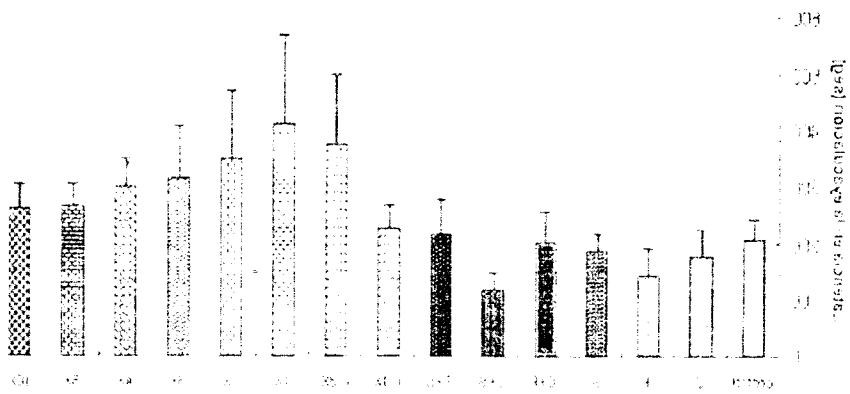


FIG. 1





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) **YUHAN CORPORATION y Hyun Uk SEOL**

(72) Inventor(es) **Hyun Uk SEOL; Young Sung LEE; Young Hun KIM; Kyeong Bae KIM; Jeong Min SEO y Kyoung Kyu AHN**

(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País

COREANA

10-2008-0046199

19/05/2008

COREA

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(36) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **26/11/2009**

Fecha de presentación de la solicitud: **19/05/2009**

N° publicación: **WO 2009/142428**

No. de solicitud: **PCT/KR2009/002636**

(54) Titulo: **"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA EYACULACIÓN PRECOZ"**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
 (51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) **YUHAN CORPORATION y Hyun Uk SEOL**

(72) Inventor(es) **Hyun Uk SEOL; Young Sung LEE; Young Hun KIM; Kyeong Bae KIM; Jeong Min SEO y Kyoung Kyu AHN**

(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	32)	Fecha	(33) País
COREANA		10-2008-0046199		19/05/2008	COREA

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
 Fecha de presentación de la solicitud: **19/05/2009**
 No. de solicitud: **PCT/KR2009/002636**

(87) Publicación internacional:

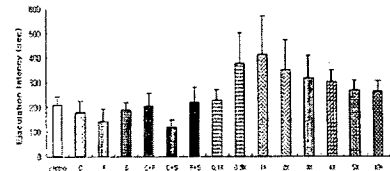
Fecha: **26/11/2009**
 No. de publicación: **WO 2009/142428**

(54) Título: **" COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA EYACULACIÓN PRECOZ "**

Resumen:

Una composición farmacéutica para el tratamiento de la eyaculación precoz, que comprende clomipramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sertralina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y fluoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como ingredientes activos.

FIG. 1





No. 10-159129-00000-0000

Fecha: 2010-12-17 17:15:08
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 69

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
 - ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
RUBIO CAMACHO HUMBERTO
Apoderado(a) y/o Representante de
YUHAN CORPORATION
SEOL HYUN UK

REFERENCIA	Radicación No.	10 159129
	Solicitud internacional	PCT/KR2009/002636
	Fecha inicio fase nacional	19/12/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	12443
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

14 MAR. 2011

adpall