

PETITORIO

AS: 92.895

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 112352 00

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Matrícula: 03112352 00000000 Folios: 160
Fecha (IMP): 2002-12-24 12:09:25
Trámite : 011 PCT-PRIME A/P FASE NAC: 411 PCT-NAC:
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

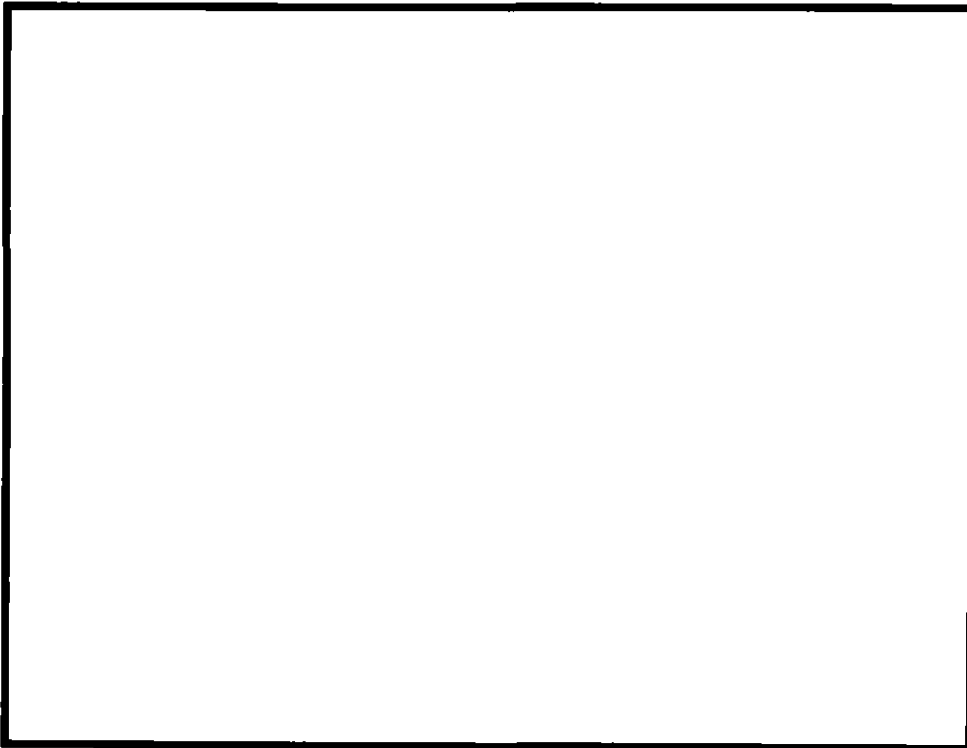
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: PHARMACIA CORPORATION Dirección: P.O. BOX 1027, Chesterfield, Missouri 63006, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos Lugar de Constitución: Estados Unidos Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>170.322 TP_1003</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Thomas C. Pinkerton Dirección: 2400 Ridgview Drive, Kalamazoo, MI 49008, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US02/20080</u> Fecha <u>24-06-2002</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/02094 A2</u> Fecha <u>09-01-2003</u>			
6 Título (54): <u>PERFIL FARMACOCINETICO MEJORADO DE SUSTANCIAS HIDROFOBAS</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K9/00</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>US</u>	<u>29-06-2001</u>	<u>09/897.801</u>
9 Comprobante de pago No. <u>03-11-463</u> Fecha: <u>24-12-2003</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10

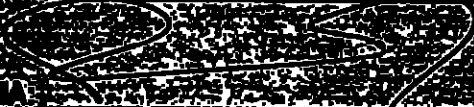
ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$400.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ 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.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ 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.
- ☒ Otros Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicitud de concesión de la patente:

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUCUE
 FIRMA: 
 C.C. 170322 de Bogotá - T.E. 1083 del C.S.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3

SUB-REGISTRARIA I (CUBA) 111
Radicacion : 04112.02 00000000 Folios: 160
Fecha (ano): 2004-12-24 12:59:25
Tramite : 031 MCI-PRIMI 1/9 FASE: MCI 411 MCI-SI-MI-MI
Dependencia: 2020 DIVISION DE MUEBLES 120-01-1100-5

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 81,468
FECHA : NOVIEMBRE 7 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	1374303	07/11/2003	15,620,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 January 2003 (09.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/002094 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/00

(21) International Application Number: PCT/US02/20080

(22) International Filing Date: 24 June 2002 (24.06.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/897,801 29 June 2001 (29.06.2001) US

(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier application:
US 09/897,801 (CIP)
Filed on 29 June 2001 (29.06.2001)

(71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA CORPORATION [US/US]; Corporate Patent Department, 800 North Lindergh Blvd., Mail Zone One, St. Louis, MO 63167 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): PINKERTON, Thomas, C. [US/US]; 2400 Ridgeview Drive, Kalamazoo, MI 49008 (US).

(74) Agents: HOLLAND, Donald, R. et al.; Harness, Dickey & Pierce, P.L.C., 7700 Bonhomme, Suite 400, St. Louis, MO 63105 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:
— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ENHANCED PHARMACOKINETIC PROFILE OF HYDROPHOBIC SUBSTANCES

(57) Abstract: A method for systemic administration of a hydrophobic substance to a mammal is disclosed. The method involves delivering the hydrophobic substance to the dermis of the mammal whereby improved systemic absorption is obtained compared to absorption produced upon delivering the substance subcutaneously by bolus administration.

WO 03/002094 A2

ENHANCED PHARMACOKINETIC PROFILE OF HYDROPHOBIC SUBSTANCES**CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS**

[0001] This application is a continuation-in-part of U.S. application No. 09/897,801 filed June 29, 2001.

BACKGROUND OF THE INVENTION**(1) Field Of The Invention**

[0002] The present invention relates to administration of substances into the dermis and, more particularly, to methods, compositions and devices for administration of hydrophobic substances into the dermis. Such administration results in systemic absorption, which is improved as compared to absorption obtained following subcutaneous administration.

(2) Description Of The Related Art

[0003] The importance of administering pharmaceutical substances such as diagnostic agents or drugs in a manner that results in good absorption and biologic effectiveness has long been recognized. Such biological effectiveness is dependent upon both systemic presentation of the substance as reflected in pharmacokinetic parameters and drug action as reflected in pharmacodynamic measurements (for review see Cawello et al, *J. Clin. Pharmacol.* 37:65S-69S, 1997; Wasan et al., *Arch. Med. Res.* 24:395-401 1993; Ratain, *Semin. Oncol.* 19:8-13, 1992).

[0004] Hydrophobic substances present a particular challenge in achieving desired biological effects due to difficulties in the preparation of delivery formulations coupled with the significant distribution of these substances into adipose tissue and storage in such tissue. (Steiner et al., *Drug Metab. Dispos.* 19:8-14, 1991; Xie et al, *Drug Metab. Dispos.* 19:15-19, 1991; Hough et al. *Life Sci.* 58:119-122, 1996). As a result, hydrophobic substances often show no more than limited systemic absorption following most conventional routes of administration. Commonly used routes for systemic administration have involved subcutaneous, intramuscular or intravenous delivery. All of these routes of administration can be considered transdermal administration, i.e. delivery

6

of substances through the skin to a site beneath the skin. Typically, conventional needles have been used for delivering substances transdermally although other approaches have also been used.

[0005] Anatomically, the outer surface of the body is made up of two major tissue layers, an outer epidermis and an underlying dermis, which together constitute the skin (for review, see *Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin, Second Edition*, L.A. Goldsmith, Ed., Oxford University Press, New York, 1991). The epidermis is subdivided into five layers or strata of a total thickness of between 75 and 150 μm . Beneath the epidermis lies the dermis, which contains two layers, an outermost portion referred to as the papillary dermis and a deeper layer referred to as the reticular dermis. The papillary dermis contains vast microcirculatory blood and lymphatic plexuses. In contrast, the reticular dermis is relatively acellular and avascular and made up of dense collagenous and elastic connective tissue. Beneath the epidermis and dermis is the subcutaneous tissue, also referred to as the hypodermis, which is composed of connective tissue and fatty tissue. Muscle tissue lies beneath the subcutaneous tissue.

[0006] As noted above, both the subcutaneous tissue and muscle tissue have been commonly used as sites for administration of pharmaceutical substances. The dermis, however, has rarely been targeted as a site for administration of substances, and this may be due, at least in part, to the difficulty of precise needle placement into the dermis. Furthermore, even though the dermis, in particular, the papillary dermis has been known to have a high degree of vascularity, it has not heretofore been appreciated that one could take advantage of this high degree of vascularity to obtain an improved absorption profile for hydrophobic substances compared to that achieved following subcutaneous administration. This is because small drug molecules are typically rapidly absorbed after administration into the subcutaneous tissue which has been far more easily and predictably targeted than the dermis has been. On the other hand, hydrophobic substances as well as large molecules such as proteins are typically not rapidly or entirely absorbed following subcutaneous administrations. Because hydrophobic substances tend to partition into subcutaneous adipose tissue the absorption of these substances into the vascular system would be expected to be limited following

subcutaneous administration (Walder, *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 13:101-119, 1991). Large proteins would also be expected to be slowly absorbed following subcutaneous administration and bioavailability has often been reported to be highly variable and incomplete (Porter et al., *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 50:157-171, 2001). Furthermore, hydrophobic proteins can show poor absorption following subcutaneous administration measured by standard pharmacokinetic parameters, as compared to values obtained for proteins which are not hydrophobic. (see for example Thomsen et al., *Pharmacol. Toxicol.* 74:351-358, 1994). In spite of this, hydrophobic substances have not typically been administered into the dermis.

[0007] Numerous reports in the literature have reported on what has been described as "intradermal" administration. Such references, however, have often used the term "intradermal" according to its commonly used meaning of "intracutaneous", i.e. within the substance of the skin. This would including, primarily, subcutaneous tissue. In other references, so called "intradermal" placement of injected substances is intended to achieve no more than local administration of the substance and no attempt is made to achieve systemic bioavailability of the injected substances.

[0008] One such approach for achieving local administration of substances has been routinely used in the Mantoux tuberculin test. In this procedure, a purified protein derivative is injected at a shallow angle to the skin surface using a 27 or 30 gauge needle (Flynn et al, *Chest* 106: 1463-5, 1994). A degree of uncertainty in placement of the injection can, however, result in some false negative test results. Moreover, the test has involved a localized injection to elicit a response at the site of injection and the Mantoux approach has not led to the injection of substances into the dermis for the purpose of achieving systemic delivery of substances.

[0009] Similarly, local, "intradermal" injections of anesthetic drugs have been used to diminish the pain associated with i.v. catheter insertion and with suturing of lacerations (see for example Criswell et al., *Anaesthesia* 46:691-692, 1991; Anderson et al., *Ann. Emerg. Med.* 19:519-22, 1990). Such usage of local anesthetic drugs is, however, intended to be localized at the site of injection and systemic delivery of the local anesthetic agents is not obtained.

X 8

[0010] Some groups have reported on systemic administration by what has been characterized as "intra-dermal" injection. In one such report, a comparison study of subcutaneous and what was described as "intra-dermal" injection was performed (Autret et al, *Therapie* 46:5-8, 1991). The pharmaceutical substance tested was calcitonin, a protein of a molecular weight of about 3600, which is highly water soluble in the injectable form, was used. Similarly, Bressolle et al. administered the water soluble substance, sodium ceftazidime in what was characterized as "intra-dermal" injection (Bressolle et al. *J. Pharm. Sci.* 82:1175-1178, 1993). Neither of these studies provide any predictive information about absorption of hydrophobic substances following administration to the dermis.

[0011] Another group reported on what was described as an "intra-dermal" drug delivery device (U.S. Patent No. 5,997,501 to Gross et al.). Injection was indicated to be at a slow rate and the injection site was intended to be in some region below the epidermis, i.e., the interface between the epidermis and the dermis or the interior of the dermis or subcutaneous tissue. This reference taught administration with a particular device by infusion at slow rates which would not be expected show any improved systemic absorption as measured by pharmacokinetic parameters, compared that obtained following subcutaneous administration. This is because at slow infusion rates, the rate of infusion would be the rate limiting determinate of absorption and not tissue absorption barriers. As such, dermal absorption would not be expected to be greater than subcutaneous absorption.

[0012] Thus there remains a continuing need for effective methods and devices for administration of hydrophobic substances in a manner that achieves rapid and complete systemic absorption of the compounds.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0013] Accordingly, the inventor herein has succeeded in discovering an approach for administration of hydrophobic substances in which improved absorption is achieved compared to that produced upon subcutaneous administration of the substances. The improved absorption is indicated by an improvement in at least one pharmacokinetic or pharmacodynamic parameter. The approach involves selectively delivering the

2D

9

hydrophobic substances into the dermis. Delivery of the hydrophobic substance is to the dermis or into a region in close proximity to the dermis such that absorption takes place predominantly in the dermis. Preferably, the hydrophobic substance is administered by bolus, i.e. within a short period of time of about 10 minutes to about 15 minutes or less and, more preferably within 2 minutes or less. Surprisingly, such delivery to the dermis results in an improvement in pharmacokinetic and/or pharmacodynamic measurements as compared to what is produced upon subcutaneous administration.

[0014] Thus, the present invention provides, in one embodiment, a method for systemic administration of a substance to a mammal. Preferably, the mammal is a human although companion animals such as dogs and cats, farm animals such as pigs and cows, exotic animals such as zoo animals and the like are also included within the scope of the present invention.

[0015] The term "hydrophobic" as used with respect to a substance administered into the dermis or subcutaneous tissue, is intended to mean that the substance tends to preferentially partition into lipophilic compartments such as can be found in subcutaneous adipose tissues rather than into aqueous extracellular fluids. The hydrophobicity of a substance can be assessed by standard methods such as, for example, by determining the oil-water distribution coefficient, preferably, the *n*-octanol/water distribution coefficient (see for example, Buchwald, *Curr Med Chem* 5:353-380, 1998). Values are typically expressed as the hydrophobicity or log value of partition coefficient, logP, under appropriate physiologic conditions. Such conditions will depend upon the conditions of the target region of administration in the mammal including temperature, pH, concentration and the like. Also, log of octanol-water partition coefficients can be estimated by using a variety of calculation programs, such as the one developed by Syracuse Research Corporation (Meylan and Howard, *J. Pharm. Sci.* 84: 83-92, 1995).

[0016] A threshold value of logP_{oct} which correlates with partitioning into adipose tissue is between 1.0 and 2.0 as has been shown by Steiner et al. for barbiturate compounds (Steiner et al., *Drug Metabolism and Disposition* 19:8-14, 1991; see, in particular, Fig. 4). This has also been shown for a number of basic drugs (Betschart et al, *Xenobiotica* 18:113-121, 1988; see, in particular, Fig. 2). Thus the hydrophobic

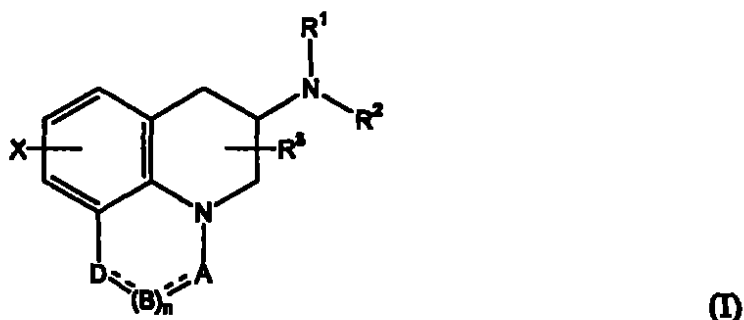
X

10

substances of the present invention have a threshold logP value greater than 1.00 preferably, at least about 1.5 or greater. A linear relationship has been shown between adipose tissue uptake and logP values up to 5 and greater for some compounds (Betschart et al., *supra*). Thus, in certain embodiments, it is desirable that the hydrophobic compound have a logP_{oct} of greater than 1.5, i.e., at least about 2.0 or greater, at least about 2.5 or greater, at least about 3.0 or greater, at least about 3.5 or greater, at least about 4.0 or greater, or at least about 5.0 or greater.

[0017] The hydrophobic substances of the present invention can be small molecular drugs or diagnostic agents or large molecules such as proteins, polysaccharides or other polymeric compounds. The hydrophobic substances of the present invention include the non-limiting examples, anticonvulsant hydantoins, barbituric acids, HIV protease inhibitors, antiviral nucleosides, tricyclic nitrogen-containing compounds for central nervous system and sexual dysfunction conditions as well as numerous other hydrophobic substances. The invention is particularly applicable to tricyclic nitrogen-containing compounds useful in treating sexual dysfunction in men and women as disclosed in International Patent Publication No. WO 00/40226. Compounds of this class were earlier disclosed in U.S. Patent No. 5,273,975 (both WO 00/40226 and U.S. Patent No. 5,273,975 are incorporated in their entireties, by reference).

Such compounds are of the formula (I)



or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

R¹, R² and R³ are the same or different and are H, C₁₋₆ alkyl (optionally phenyl substituted), C₃₋₅ alkenyl or alkynyl or C₃₋₁₀ cycloalkyl, or where R³ is as above and R¹ and R² are cyclized with the attached N atom to form pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, 4-methylpiperazinyl or imidazolyl

groups;

X is H, F, Cl, Br, I, OH, C₁₋₆ alkyl or alkoxy, CN, carboxamide, carboxyl or (C₁₋₆ alkyl)carbonyl;

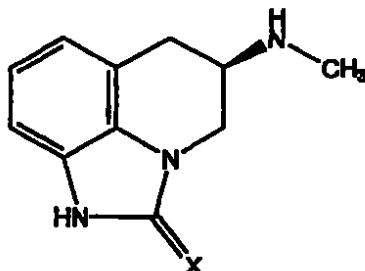
A is CH, CH₂, CHF, CHCl, CHBr, CHI, CHCH₃, C=O, C=S, CSCH₃, C=NH, CNH₂, CNHCH₃, CNHCOOCH₃, CNHCN, SO₂ or N;

B is CH, CH₂, CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, N, NH or NCH₃, and n is 0 or 1;
and

D is CH, CH₂, CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, O, N, NH or NCH₃;

with various provisos as indicated in WO 00/40226.

Preferred compounds useful in methods of the present invention are those disclosed generically or specifically in above-cited U.S. Patent No. 5,273,975. Especially preferred compounds are those of formula (II)



(II)

wherein X is O or S.

[0018] The improved systemic absorption produced by delivery to the dermis can be measured by any one of a number of standard pharmacokinetic and/or pharmacodynamic parameters such as, for example, increase in bioavailability, decrease in T_{max}, increase in C_{max}, decrease in T_{1/2}, or the like. By bioavailability is meant the total amount of a given dosage that reached the blood compartment. This is generally measured as the area under the curve in a plot of concentration vs. time, i.e. AUC. Although, bioavailability theoretically includes the total amount reaching the blood compartment over an infinite time period after dosage, as a practical matter, bioavailability is measured over a finite time interval of several hours after dosing, such as for example, about 2 hours, about 4, hours, about 6 hours, about 8, about 12 hours, about 14 hours or about 24 hours after dosing or longer.

3 12

[0019] By "lag time" or T_{lag} is meant the delay between the administration of a compound and time to measurable or detectable blood or plasma levels. Although T_{lag} will be dependent upon the sensitivity of the assay method measuring or detecting the blood or plasma levels of a substance, the decrease in T_{lag} is independent of assay method because the same assay method is used to measure blood or plasma levels under the comparator conditions to show the decrease in T_{lag} . For example, the same assay system is used to compare plasma levels after subcutaneous administration and after administration of a substance to the dermis. A shorter time for achieving detectable levels of the substance, following administering into the dermis compared to subcutaneous administration, indicates improved absorption.

[0020] T_{max} is a value representing the time to achieve maximal blood concentration of the compound, and C_{max} is the maximum blood concentration reached with a given dose and administration method. The time for onset of action is related to T_{lag} , T_{max} and C_{max} , inasmuch as all of these parameters influence the time necessary to achieve a blood (or target tissue) concentration necessary to realize a biological effect. T_{max} and C_{max} can be determined by visual inspection of graphical results and can often provide sufficient information to compare two methods of administration of a compound. However, numerical values can be determined more precisely by analysis using kinetic models (as described below) and/or other means known to those of skill in the art.

[0021] Delivery into the dermis can be with any of a wide variety of devices which produce a cutaneous micropore such as is produced by any solid projection, electromotive force, thermal energy or gas ballistics. Such devices are referenced herein as poration devices, in particular microporation devices, or dermal-access devices. Preferably delivery is through one or more hollow needles although needleless or needle-free ballistic injection of fluids or powders into the ID space, iontophoresis, electroporation, or direct deposition of fluid, solids, or other dosing forms into the skin and the like are also within the scope of the present invention so long at least one cutaneous micropore is established by the delivery device.

[0022] The methods of the present invention can involve, in one embodiment, a selective delivery of the hydrophobic substance to the dermis. Such selective delivery

involves intentional placement of the substance in the dermis or in the region of the dermis which will or does result in access to and unimpeded absorption of the substance in the dermis as compared to placement in any other region of the skin. The selective delivery can comprise, in whole or in part, a recognition that delivery of the substance is to the dermis. In one aspect of this embodiment, the delivery of the substance to the dermis results in systemic absorption and, preferably, improved systemic absorption is obtained. Such improved systemic absorption can comprise a substantially higher bioavailability and/or a substantially higher C_{max} , and/or a substantially shorter T_{max} and/or a substantially shorter T_{lag} . In a variation of the embodiment, the delivery is intended to achieve systemic absorption, and preferably, improved systemic absorption. Such selective delivery to obtain improved systemic absorption can comprise, in whole or in part, measurement of one or more pharmacokinetic parameters showing such improvement.

[0023] Among the several advantages achieved by the present invention, therefore, may be noted the provision of a new parenteral route of administration of hydrophobic substances which can achieve systemic delivery of the substances; the provision of a method of administration suitable for obtaining rapid onset of action of hydrophobic substances; the provision of methods suitable for obtaining repeated bolus administrations which mimic the pulsatile, rapid release of natural hormones; the provision of methods which allow intermittent and/or pulsatile administration of hydrophobic hormones or mimetics which avoids any receptor down regulation elicited by continuous blood levels of the hormones; the provision of a mode of administration which achieves a high absorption and bioavailability to allow less active drug to be used at a reduction in cost and a diminished likelihood of side effects; the provision of method of administration of a hydrophobic substance which can achieve higher blood levels than that achieved with subcutaneous administration of the same dose level; the provision of a method of administration which produces increases efficacy of the substance without altering systemic elimination rates and without altering pharmacodynamic effects; the provision of a method which avoids the substance being trapped in subcutaneous tissue lipophilic compartments to produce a depot effect; the provision of a method which is amenable to a regulated dose regimen as a result of rapid absorption of administered

14

substance; and the provision of a method of cutaneous administration which when implemented with a hollow needle device, places the substance directly in the dermis to avoid metabolic degradation and/or immunologic activity which can occur in the epidermis.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0024] In accordance with the present invention, it has been discovered that administration of a hydrophobic substance to the dermis results in improved systemic absorption of the substance.

[0025] The hydrophobic substances of the present invention tend to be of low water solubility or to be water insoluble, but soluble in non-polar solvents. Hydrophobicity of a substance can be assessed by standard methods such as, for example, by determining the oil-water distribution coefficient, preferably, the *n*-octanol/water distribution coefficient (see for example, Buchwald, *Curr Med Chem* 5:353-380, 1998). The oil-water distribution is the ratio of concentration of a compound in a water-immiscible non-polar solvent phase, such as *n*-octanol to the concentration in a water phase in contact with the solvent phase. Values are typically expressed as the log value of partition coefficient, logP, under appropriate physiologic conditions. Such conditions will depend upon the conditions of the target region of administration in the mammal including temperature, pH, concentration and the like.

[0026] For substances which are ionizable, the pK values or the negative log of the dissociation constant of such substances are a consideration and these values are sometimes determined at the same time that hydrophobicity is determined. This is because the partition coefficient is the ratio of concentration of a substance as the neutral molecule in a water-immiscible solvent to its concentration in an aqueous phase. Therefore, it is important to know the amount of neutral species present and this can be determined the pK of the substance and the pH of the aqueous solution. The pKa is the negative log of the equilibrium constant of an acid and the pKb is the negative log of the equilibrium constant of a base. As a practical matter, an acid having a pKa of one or more units greater than 7.4, i.e. 8.4 or greater, or a base having a pKb of one or more units less than 7.4, i.e. 6.4 or less are each predominantly in the form of the neutral

15
molecule at a physiologic pH of 7.4 and this neutral form will partition substantially into the oil phase in an oil-water distribution test.

[0027] Another factor which will influence the measured value of logP, in addition to pH, is the particular non-polar solvent used in the oil phase. Typically, *n*-octanol is the non-polar solvent because this substance has a carbon to oxygen ratio, which is similar to that of lipid material in animal fats. Thus, the *n*-octanol partition coefficient is believed to reflect the distribution of a substance administered to a subject into regions of the body containing a significant amount of adipose tissue.

[0028] The partition coefficient of a substance can be measured by any of a number of methods known in the art. These include, for illustrative purposes only, potentiometric methods such as with PCA101 of GlpKaTM devices (Sirius Analytical Instruments, Ltd, East Sussex, UK) which measure both pKa and partition coefficient, filter probe methods (Tomlinson, *J. Pharm. Sci* 71:602-604, 1982); reverse phase HPLC methods (see for example, Valko et al., *Curr. Med. Chem.* 8:1137-1146, 2001), flask shaking methods, predictive methods (see for example Buchwald et al., *Curr. Med. Chem.* 5:353-380, 1998) and the like.

[0029] The LogP has been shown to be related to aqueous solubility according to the following equation (Hansch et al., *J. Org. Chem.* 33:347-350, 1968):

$$\log S_w = - 1.34 \log P_{oct} + 0.99$$

where logS_w is the molar solubility and logP_{oct} is the water-oil partition coefficient. Using this equation, values for logP_{oct} can be calculated from solubility data.

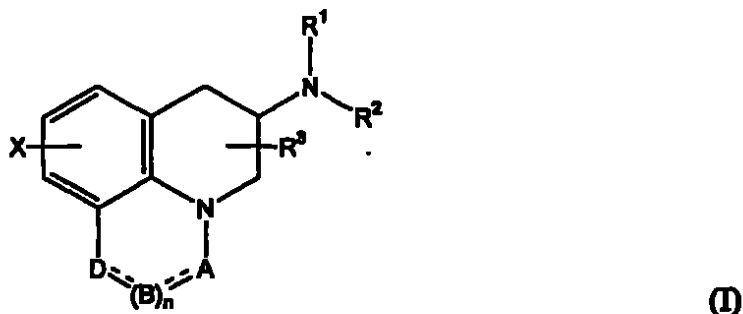
[0030] The hydrophobic substances of the present invention preferably show an *n*-octanol-water partition coefficient of at least about 1.5 or greater, more preferably at least about 2.0 or greater, and in certain embodiments, preferably at least about 2.5 or greater, at least about 3.0 or greater, at least about 3.5 or greater or at least about 4.0 or greater..

[0031] Hydrophobic substances that can be delivered into the dermis in accordance with the present invention are intended to include pharmaceutically or

biologically active substances including diagnostic agents, drugs, and other substances which provide therapeutic or health benefits such as for example nutraceuticals.

[0032] The hydrophobic substances of the present invention can be small molecular drugs or diagnostic agents or large molecules such as proteins, polysaccharides or other polymeric compounds. The hydrophobic substances of the present invention include the non-limiting examples, anticonvulsant hydantoins, barbituric acids, HIV protease inhibitors, antiviral nucleosides, cyclooxygenase inhibitors, tricyclic nitrogen-containing compounds for central nervous system and sexual dysfunction conditions as well as numerous other hydrophobic substances.

[0033] The invention is particularly applicable to tricyclic nitrogen-containing compounds of the formula (I)



or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

R^1 , R^2 and R^3 are the same or different and are H, C_{1-6} alkyl (optionally phenyl substituted), C_{3-5} alkenyl or alkynyl or C_{3-10} cycloalkyl, or where R^3 is as above and R^1 and R^2 are cyclized with the attached N atom to form pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, 4-methylpiperazinyl or imidazolyl groups;

X is H, F, Cl, Br, I, OH, C_{1-6} alkyl or alkoxy, CN, carboxamide, carboxyl or (C_{1-6} alkyl)carbonyl;

A is CH, CH_2 , CHF, CHCl, CHBr, CHI, $CHCH_3$, C=O, C=S, $CSCH_3$, C=NH, CNH_2 , $CNHCH_3$, $CNHCOOCH_3$, $CNHCN$, SO_2 or N;

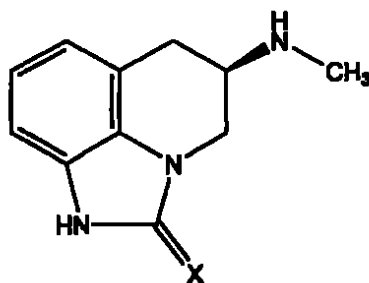
B is CH, CH_2 , CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, N, NH or NCH_3 , and n is 0 or 1; and

D is CH, CH_2 , CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, O, N, NH or NCH_3 ;

with various provisos as indicated in WO 00/40226.

17 17

Especially preferred compounds are those of formula (II)



(II)

wherein X is O (sumanirole) or S (compound III) (see WO 00/40226 and U.S. Patent No. 5,273,975 which are incorporated in their entireties; by reference).

Particularly preferred are compounds in the series useful for treatment of sexual dysfunction, especially, (*R*)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione and pharmaceutically acceptable salts as well as sumanirole which is (*R*)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-one and pharmaceutically acceptable salts.

[0034] Pharmaceutical acceptability refers to those properties which provide for suitability for administration to a subject including requirements of governmental agencies, patient acceptance and chemical and physical requirements which allow for manufacture, stability, bioavailability in a subject and the like. Pharmaceutically acceptable salts include salts of the following acids: maleic, methansulfonic, hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, phosphoric, nitric, benzoic, citric, tartaric, fumaric, and the like.

[0035] The LogP of (*R*)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione was estimated to be 1.62 using logKow software (Syracuse Research Corporation, North Syracuse, NY 13212; see also Meylan and Howard, *supra*). In accordance with the present invention, this compound would be expected to produce higher C_{max} values and shorter T_{max} values upon administration to the dermis than that obtained following subcutaneous administration.

[0036] Additional hydrophobic substances within the scope of the present invention include the non-limiting examples of anticonvulsant hydantoins, barbituric acids, HIV protease inhibitors, cyclooxygenase inhibitors, antiviral nucleosides and pinene and its derivatives as shown in Table 1 below.

19

18

Table 1. LogP Values Of Hydrophobic Substances.

Compound	LogS _w (moles/L)	LogP _{oct} [*]	Reference
ANTICONVULSANT HYDANTOINS			Stella et al, <i>J. Pharm. Sci.</i> , 88:775-79, 1999
5,5-diphenylhydantoin	-4.10	3.80	
3-pentanoyloxymethyl-5,5-diphenylhydantoin	-4.68	4.23	
3-octanoyloxymethyl-5,5-diphenylhydantoin	-6.52	5.60	
Anethole trithione	-5.80	5.07	
dithiolethione	-2.48	2.59	
5-phenyldithiolethione	-5.64	4.95	
dimethylthiolethione	-3.42	3.29	
BARBITURIC ACIDS			Prankerd et al/ <i>Int. J. Pharm.</i> 112:1-15,1994
5,5-dimethylbarbituric acid	-1.74	2.04	
5-Me-5-ethylbarbituric acid	-1.23	1.66	
5-Me-5-allylbarbituric acid	-1.16	1.60	
5-Me-5-phenylbarbituric acid	-2.38	2.51	
5-Me-5-(3-methylbut-2-enyl)barbituric acid	-2.60	2.68	
5,5-diethylbarbituric acid	-1.40	1.78	
5-Et-5-iPr-barbituric acid	-2.15	2.34	
5-Et-5-allyl-barbituric acid	-1.61	1.64	
5-Et-5-phenyl-barbituric acid	-2.32	2.47	
5-Et-5-(3-methylbut-2-enyl)-barbituric acid	-2.25	2.42	
5,5-diphenylbarbituric acid	-4.20	3.87	
5,5-di-iPr-barbituric acid	-2.77	2.81	
5-iPr-5-allyl-barbituric acid	-1.71	2.01	
5-iPr-5-(3-methylbut-2-enyl)-barbituric acid	-2.59	2.67	

5-tBu-5-(3-methylbut-2-enyl)-barbituric acid	-3.55	3.39	
5-diallyl-barbituric acid	-2.08	2.29	
5-allyl-5-phenylbarbituric acid	-2.37	2.51	
5-diethyl-2-thiobarbituric acid	-2.17	2.36	
5-Et-5-(1-methylbutyl)-2-thiobarbituric acid	-3.68	3.49	
5,5-(CH ₂) ₂ -barbituric acid	-1.89	2.15	
5,5-(CH ₂) ₃ -barbituric acid	-1.66	1.98	
5,5-(CH ₂) ₄ -barbituric acid	-2.35	3.97	
5,5-(CH ₂) ₅ -barbituric acid	-3.06	3.02	
5,5-(CH ₂) ₆ -barbituric acid	-3.17	3.10	
5,5-(CH ₂) ₇ -barbituric acid	-2.98	2.96	
5,5-(CH ₂) ₁₀ -barbituric acid	-4.59	4.16	
5,5-(CH ₂) ₅ -2-thiobarbituric acid	-3.46	3.32	
5,5-(CH ₂) ₁₁ -barbituric acid	-5.80	5.07	
HIV PROTEASE INHIBITORS			Williams et al., <i>Adv. Drug Del. Rev.</i> 39:211-238, 1999
Didanosine	-0.90	1.48	
delavirdine	-4.76	4.29	
Efavirenz	-4.57	4.15	
Indinavir	-3.94	3.68	
Ritonavir	-5.16	4.52	
Amprenavir	-4.00	3.72	
Saquinavir	-4.33	3.97	
N-(3{(1R)-1-[(6R)-4-hydroxy-2-oxo-6-phenethyl-6-propyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]propyl}phenyl)-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinesulfonamide	-8.00*	6.71	log P estimated using SRC program (Meylan, et al. <i>J.Pharm. Sci.</i> 84: 83-92, 1995.)
ANTIVIRAL NUCLEOSIDES			Kristl, <i>Med. Res.</i>

N2-acetylacyclovir	-1.92	2.17	Rev. 7:417-440, 1999.
O-acetylacyclovir	-0.86	1.38	
N2,O-diacetylacyclovir	-2.70	2.75	

21

PINENE AND DERIVATIVES			Fichan et al., <i>J. Chem. Eng. Data</i> 44:773-777, 1999
<i>α</i> -pinene	-3.66	3.47	
<i>β</i> -pinene	-3.91	3.66	
limonene	-3.41	3.28	
Myrcene	-3.58	3.41	
Borneol	-2.62	2.69	
fenchyl_alcohol	-2.27	2.43	
pinene_oxide	-2.59	2.67	
<i>α</i> -ionone	-3.06	3.02	
carveol	-1.88	2.14	
linalool	-2.00	2.23	
<i>α</i> -terpineol	-1.91	2.16	
Carvone	-1.67	1.99	
CYCLOOXYGENASE INHIBITORS			log P estimated using SRC program (Meylan, et al. <i>J.Pharm. Sci.</i> 84: 83-92, 1995.)
Celecoxib	-3.66*	3.47	
Valdecoxib	-2.59*	2.67	
Parecoxib	- 3.16*	3.10	

*Log P_{oct} was calculated as $\log P_{oct} = (0.99 - \log S_w)/1.34$ except where otherwise indicated.

23 22

[0037] The pharmacokinetic profile for individual compounds will vary according to the chemical properties of the compounds. For example, compounds which are hydrophobic small molecules having a molecular weight of no more than 1000 Daltons are expected to show significant changes compared to traditional parenteral methods of administration, such as intramuscular, subcutaneous or subdermal injection. Furthermore, compounds which are hydrophobic and relatively large, having a molecular weight of at least 1000 Daltons as well as larger compounds of at least 2000 Daltons, at least 4000 Daltons, at least 10,000 Daltons and larger are expected to show the most significant changes compared to traditional parenteral methods of administration, such as intramuscular, subcutaneous or subdermal injection.

[0038] The enhanced absorption profile is believed to be particularly evident for substances which are not well absorbed when injected subcutaneously such as, for example, hydrophobic substances and, in particular, hydrophobic macromolecules. Macromolecules and, in particular, hydrophobic macromolecules are, in general, not well absorbed subcutaneously and this may be due, not only to their size relative to the capillary pore size, it may also be due to their slow diffusion through the interstitium because of their size and hydrophobicity. It is to be understood that hydrophobic macromolecules can possess discrete hydrophobic domains. In contrast, small molecules which are hydrophilic are generally well absorbed when administered subcutaneously and it is possible that no enhanced absorption profile would be seen upon injection into the dermis compared to absorption following subcutaneous administration.

[0039] The hydrophobic substances within the scope of the present invention can include conjugates which are covalently linked. Such conjugates can include the non-limiting examples of high or low molecular weight molecules conjugated with polyethylene glycol (PEG) and other polymers (for review, see Veronese, *Biomaterials* 22:405-417, 2001). Covalent attachment of PEG to a protein can greatly increase the protein half-life in blood. Protein-protein conjugates, i.e. fusion proteins, are also included within the scope of the present invention such as, for example, single-chain Fv (sFv) conjugates with effector proteins (for review, see Huston et al, *Int. Rev. Immunol* 10:195-217, 1993). Single-chain Fv antibodies can also be conjugated with small

molecules such as imaging tags (see for example, Begen et al, *Nat. Med.* 2:979-984, 1996) and such conjugates are also within the scope of the present invention.

[0040] By "improved pharmacokinetics" it is meant that an enhancement of pharmacokinetic profile is achieved as measured, for example, by standard pharmacokinetic parameters such as time to maximal plasma concentration (T_{max}), the magnitude of maximal plasma concentration (C_{max}) or the time to elicit a minimally detectable blood or plasma concentration ($T_{1/2}$). By enhanced absorption profile, it is meant that absorption is improved or greater as measured by such pharmacokinetic parameters. The measurement of pharmacokinetic parameters and determination of minimally effective concentrations are routinely performed in the art. Values obtained are deemed to be enhanced by comparison with a standard route of administration such as, for example, subcutaneous administration or intramuscular administration. In such comparisons, it is preferable, although not necessarily essential, that administration into the dermis and administration into the reference site such as subcutaneous tissue, involve the same dose levels, i.e. the same amount and concentration of drug as well as the same carrier vehicle. Administration to the reference site can be at a bolus rate of administration method and/or administration can be at the at the same rate as administration to the dermis whether at a bolus rate of administration or at a slower, infusion rate of administration. Administration to the reference site at a bolus rate of administration is preferred for achieving a comparative enhancement of systemic absorption inasmuch as such bolus administration of hydrophobic substances to the subcutaneous tissue shows a diminished rate of systemic absorption compared to absorption of substances which are hydrophilic or substances which are less hydrophobic than the test substance (see for example, Fuji et al, *Exp. Anim.* 48:241-246, 1999). Thus, the improvement in systemic absorption as reflected in pharmacokinetic parameters is more pronounced following administration to the dermis as compared to values measured following bolus subcutaneous administration.

[0041] Comparison can also be at the same rate of administration in terms of amount and volume per unit time. Thus, for example, administration of a given pharmaceutical substance into the dermis at a concentration such as 100 $\mu\text{g/ml}$ and rate of 100 μL per minute over a period of 5 minutes would, preferably, be compared to

administration of the same pharmaceutical substance into the subcutaneous space at the same concentration of 100 µg/ml and rate of 100 µL per minute over a period of 5 minutes.

[0042] Administration of a hydrophobic substance to the dermis is intended to mean that the substance is placed in such a manner that the substance readily reaches the richly vascularized papillary dermis and is rapidly absorbed into the blood capillaries and/or lymphatic vessels to become systemically bioavailable. Such can result from placement of the substance in the upper region of the dermis, i.e. the papillary dermis or in the upper portion of the relatively less vascular reticular dermis such that the substance readily diffuses into the papillary dermis.

[0043] Mammalian skin contains two layers, as discussed above, specifically, the epidermis and dermis. The epidermis is made up of five layers, the stratum corneum, the stratum lucidum, the stratum granulosum, the stratum spinosum and the stratum germinativum and the dermis is made up of two layers, the upper papillary dermis and the deeper reticular dermis. The thickness of the dermis and epidermis in humans varies from individual to individual, and within an individual, at different locations on the body. For example, it has been reported that the epidermis varies in thickness from about 40 to about 90 µm and the dermis varies in thickness ranging from just below the epidermis to a depth of from less than 1 mm in some regions of the body to just under 2 to about 4 mm in other regions of the body depending upon the particular study report (Hwang et al., *Ann Plastic Surg* 46:327-331, 2001; Southwood, *Plast. Reconstr. Surg* 15:423-429, 1955; Rushmer et al., *Science* 154:343-348, 1966). The invention herein with respect to administration to humans, encompasses delivery of substances to the dermis at any desired location on the body. Thus the depth of placement of the substance will depend upon the depth of the dermis at the desired location. Such placement may be, for example, from up to about 1 mm in certain instances for abdominal skin (Hwang et al., *supra*) or up to about 4 mm in certain instances for skin of the back (Rushmer et al., *supra*).

[0044] For most areas of human skin, it is preferred that a substance be placed predominately at a depth of at least about 0.3 mm, more preferably, at least about 0.4 mm



and most preferably at least about 0.5 mm up to a depth of no more than about 2.5 mm, more preferably, no more than about 2.0 mm and most preferably no more than about 1.7 mm will result in rapid absorption of macromolecular and/or hydrophobic substances. Placement of the substance predominately at greater depths and/or into the lower portion of the reticular dermis is believed to result in the substance being slowly absorbed in the less vascular reticular dermis or in the subcutaneous region either of which would result in reduced absorption of macromolecular and/or hydrophobic substances. The controlled delivery of a substance to the dermis below the papillary dermis in the reticular dermis, but sufficiently above the interface between the dermis and the subcutaneous tissue, should enable an efficient (outward) migration of the substance to the (undisturbed) vascular and lymphatic microcapillary bed (in the papillary dermis), where it can be absorbed into systemic circulation via these microcapillaries without being sequestered in transit by any other cutaneous tissue compartment.

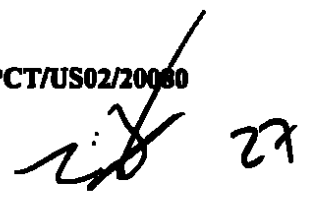
[0045] The present invention provides a method for therapeutic treatment by delivery of a hydrophobic drug or other substance to a human or non-human animal subject by directly targeting the dermis, wherein the drug or substance is administered through any one of a variety of dermal-access devices. Substances administered according to the methods of the invention have been found to exhibit improved pharmacokinetic parameters, and more clinically desirable than that observed for the same substance administered by subcutaneous injection, i.e. by bolus subcutaneous administration.

[0046] The microporation device or dermal-access device used for administration to the dermis according to the invention is not critical as long as it penetrates the skin of a subject to the desired targeted depth to the dermis without passing through the dermis to the subcutaneous tissue. In most cases, the device will penetrate the skin and to a depth of about 0.5-2 mm. The dermal-access means may comprise conventional injection needles, catheters or microneedles of all known types, employed singularly or in multiple needle arrays. The dermal-access means may comprise needleless devices including ballistic injection devices. The terms "needle" and "needles" as used herein are intended to encompass all such needle-like structures. The term microneedles as used herein are intended to encompass structures smaller than about 30 gauge, typically about 31-50

gauge when such structures are cylindrical in nature. Non-cylindrical structures encompass by the term microneedles would therefore be of comparable diameter and include pyramidal, rectangular, octagonal, wedged, and other geometrical shapes.

[0047] Microporation or dermal-access devices also include ballistic fluid injection devices, powder-jet delivery devices, piezoelectric, electromotive, electromagnetic assisted delivery devices, gas-assisted delivery devices, of which directly penetrate the skin to provide access for delivery or directly deliver substances to the targeted location within the dermal space. The targeted depth of delivery of substances by the dermal-access means may be controlled manually by the practitioner, or with or without the assistance of indicator means to indicate when the desired depth is reached. Preferably however, the device has structural means for controlling skin penetration to the desired depth within the dermis. This is most typically accomplished by means of a widened area or hub associated with the shaft of the dermal-access means that may take the form of a backing structure or platform to which the needles are attached. The length of microneedles as dermal-access means are, preferably, less than 2 mm length. They may be used in the invention as individual single microneedles or in an assembly of multiple microneedles in linear or two-dimensional arrays so as to increase the rate of delivery or the amount of substance delivered in a given period of time. Microneedles may be incorporated into a variety of devices such as holders and housings that may also serve to limit the depth of penetration. The dermal-access devices of the invention may also incorporate reservoirs to contain the substance prior to delivery or pumps or other means for delivering the drug or other substance under pressure. Alternatively, the device housing the dermal-access devices may be linked externally to such additional components.

[0048] Microneedles suitable for administration to the dermis may, for example, have the dimensions of about 250 micron outer diameter, and less than 2 mm exposed length. The microneedles can be constructed of steel, other metals such as copper, nickel, titanium or mixtures thereof, silicon, ceramic, plastic, or any suitable material or combinations thereof.



[0049] The intravenous-like pharmacokinetics are achieved by administering a substance to the dermis in intimate contact with the capillary microvasculature and lymphatic microvasculature of the papillary dermis. It should be understood that the terms microcapillaries or capillary beds of the dermis are intended to refer to either vascular or lymphatic drainage pathways within the dermis.

[0050] While not intending to be bound by any theoretical mechanism of action, it is believed that the rapid absorption observed upon administration into the dermis is achieved as a result of the rich plexuses of blood and lymphatic vessels in the dermis. However, the presence of blood and lymphatic plexuses in the dermis would not by itself be expected to produce an enhanced absorption of hydrophobic substances because the substances tend to partition into lipophilic compartments in a depot fashion to thereby diminish their availability for absorption. The enhanced absorption observed upon administration of a hydrophobic substance to the dermis may, however, result from the lack of fat cells and, hence, the substantial absence of lipophilic compartments in the dermis. Another possible contribution to the unexpected enhanced absorption achieved upon delivery of hydrophobic substances to the dermis may result from an increase in blood flow and capillary permeability caused by injection into the dermis. For example, it is known that a pinprick insertion to a depth of 3 mm produces an increase in blood flow and this has been postulated to be independent of pain stimulus and due to tissue release of histamine (Arildsson et al., *Microvascular Res.* 59:122-130, 2000). This is also consistent with the observation that an acute inflammatory response elicited in response to skin injury produces a transient increase in blood flow and capillary permeability (see *Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin, Second Edition*, L.A. Goldsmith, Ed., Oxford Univ. Press, New York, 1991, p. 1060; Wilhem, *Rev. Can. Biol.* 30:153-172, 1971). At the same time, the injection into the dermis would be expected to increase interstitial pressure. It is known that increasing interstitial pressure from values from a normal value of about -7 mmHg to about +2 mmHg distends lymphatic vessels and increases lymph flow (Skobe et al., *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 5:14-19, 2000). Thus, the increased interstitial pressure elicited by injection into the dermis is believed to elicit increased lymph flow and increased absorption of substances injected into the dermis.



[0051] The administration methods useful for carrying out the invention include both bolus and infusion delivery of drugs and other substances to humans or animals subjects. A bolus dose is a single dose delivered in a single volume unit over a relatively brief period of time, typically about 10 minutes or less, more preferably about 2 minutes or less. Administration by bolus administration can be by a device suitable for accessing the dermis which also contains a mechanism for propelling the substance into the dermis such as, for example, a needle or microneedle coupled to a syringe driven by a pump. Alternatively, the syringe and needle delivery can be used manually by push while monitoring the injection time, typically about 2 minutes or less, with the second hand of a clock or watch.

[0052] Infusion administration comprises administering a fluid at a selected rate that may be constant or variable, over a relatively more extended time period, typically greater than about 10 minutes. To deliver a substance the dermal-access device is placed adjacent to the skin of a subject providing directly targeted access within the dermis and the substance or substances are delivered or administered into the dermis where they can act locally or be absorbed into the bloodstream and be distributed systematically. The dermal-access device may be connected to a reservoir containing the substance or substances to be delivered. Delivery from the reservoir into the dermis may occur either passively, without application of the external pressure or other driving means to the substance or substances to be delivered, and/or actively, with the application of pressure or other driving method. Examples of preferred pressure generating devices include pumps, syringes, elastomer membranes, gas pressure, piezoelectric, electromotive, electro-magnetic pumping, or Belleville springs or washers or combinations thereof. If desired, the rate of delivery of the substance may be variably controlled by the pressure-generating means. As a result, the substance enters the dermis and is absorbed in an amount and at a rate sufficient to produce a clinically efficacious result. Clinically efficacious results, as referenced herein, are intended to include both diagnostically and therapeutically useful responses, resulting from administration of a substance or substances.

[0053] The hydrophobic substances of the present invention are in a formulation suitable for administration to the dermis. The hydrophobic substance can be in the form

of a solution in a non-aqueous vehicle or a vehicle which is a mixture of water and a co-solvent. Non-aqueous vehicles and/or cosolvents include sugars and high molecular weight hydrophylic polymers (see for example, Yalkowsky, *Solubility and Solubilization in Aqueous Media*, Oxford University Press, New York, 1999). Non-limiting examples of such cosolvents include ethanol, propylene glycol, glycerin, sorbitol, polyethylene glycol 400, polyethylene glycol 4000, poloxamer 188, propylene carbonate, polyvinylpyrrolidone, dimethylisosorbide, *N*-methylpyrrolidone and combinations thereof. Among such formulations, the carrier vehicle for the hydrophobic substance will contain at least one cosolvent at a concentration of from about 5% to about 95% on a weight/weight basis. Preferred formulations will contain at least one cosolvent at a concentration of at least about 10%, at least about 20%, at least about 30%, at least about 40% up to about 50% or greater in an aqueous medium, on a weight/weight basis. Mixtures of cosolvents can also be used.

[0054] Surface active agents, i.e. surfactants, can also be present in the formulation as solubilizing agents. Such surfactants can be anionic, cationic, zwitterionic or nonionic (See for example, Yalkowsky, *supra*, pp. 236-320). Non-limiting examples of suitable surfactants include phospholipids such as lecithin, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, cetylpyridinium chloride, dioctyl sodium sulfosuccinate, nonoxynol 9, nonoxynol 10, octoxynol 9, poloxamers, polyoxyethylene (8), caprylic/capric mono- and diglycerides (e.g., Labrasol™ of Gattefossé), polyoxyethylene (35) castor oil, polyoxyethylene (20) cetostearyl ether, polyoxyethylene (40) hydrogenated castor oil, polyoxyethylene (10) oleyl ether, polyoxyethylene (40) stearate, polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60, polysorbate 80 (e.g., Tween™ 80 of ICI), propylene glycol laurate (e.g., Lauroglycol™ of Gattefossé), sodium lauryl sulfate, sorbitan monolaurate, sorbitan monooleate, sorbitan monopalmitate, sorbitan monostearate, tyloxapol, and mixtures thereof.

[0055] Formulations containing surfactants comprise, preferably, from about 1% or less up to about 15% surfactant on a weight/weight basis. Preferred surfactant concentrations are at least about 2%, at least about 3%, at least about 4%, up to about 5% on a weight/weight basis.

30

3X

[0056] The hydrophobic substance can also be in the form of nanoparticles or nanocrystals dispersed or suspended in an aqueous medium. In such a formulation the hydrophobic substance is nanoparticulate, i.e., having D_{90} less than about $1\mu\text{m}$ (D_{90} being a diameter such that 90% by weight of the particles are smaller than this diameter in their longest dimension). In such nanoparticulate formulations, weight average particle size is typically about 100 nm to about 800 nm, for example about 150 nm to about 600 nm, or about 200 nm to about 400 nm. The nanoparticles can also have a D_{25} particle size of about 450 nm to about 1000 nm, and more preferably about 500 nm to about 900 nm (D_{25} being a diameter such that 25% by weight of the particles are smaller than this diameter in their longest dimension). Pharmaceutical compositions comprising any of such nanoparticulate formulations of the hydrophobic substance can be useful in methods of the present invention.

[0057] Numerous processes for preparation of nanoparticulate compositions of therapeutic agents are known. Some of these processes use mechanical means, such as milling, to reduce particle size to a nano range, and others precipitate nano-sized particles from solution. Illustrative processes are disclosed in the patent publications cited below.

U.S. Patent No. 4,826,689 to Violanto & Fischer.

U.S. Patent No. 5,145,684 to Liversidge *et al.*

U.S. Patent No. 5,298,262 to Na & Rajagopalan.

U.S. Patent No. 5,302,401 to Liversidge *et al.*

U.S. Patent No. 5,336,507 to Na & Rajagopalan.

U.S. Patent No. 5,340,564 to Illig & Sarpotdar.

U.S. Patent No. 5,346,702 to Na & Rajagopalan.

U.S. Patent No. 5,352,459 to Hollister *et al.*

U.S. Patent No. 5,354,560 to Lovrecich.

U.S. Patent No. 5,384,124 to Courteille *et al.*

U.S. Patent No. 5,429,824 to June.

U.S. Patent No. 5,503,723 to Ruddy *et al.*

U.S. Patent No. 5,510,118 to Bosch *et al.*

U.S. Patent No. 5,518,187 to Bruno *et al.*

U.S. Patent No. 5,518,738 to Hickhoff *et al.*

32

31

U.S. Patent No. 5,534,270 to De Castro.
U.S. Patent No. 5,536,508 to Canal *et al.*
U.S. Patent No. 5,552,160 to Liversidge *et al.*
U.S. Patent No. 5,560,931 to Eickhoff *et al.*
U.S. Patent No. 5,560,932 to Bagchi *et al.*
U.S. Patent No. 5,565,188 to Wong *et al.*
U.S. Patent No. 5,569,448 to Wong *et al.*
U.S. Patent No. 5,571,536 to Eickhoff *et al.*
U.S. Patent No. 5,573,783 to Desieno & Stetako.
U.S. Patent No. 5,580,579 to Ruddy *et al.*
U.S. Patent No. 5,585,108 to Ruddy *et al.*
U.S. Patent No. 5,587,143 to Wong.
U.S. Patent No. 5,591,456 to Franson *et al.*
U.S. Patent No. 5,622,938 to Wong.
U.S. Patent No. 5,662,883 to Bagchi *et al.*
U.S. Patent No. 5,665,331 to Bagchi *et al.*
U.S. Patent No. 5,718,919 to Ruddy *et al.*
U.S. Patent No. 5,747,001 to Wiedmann *et al.*
International Patent Publication No. WO 93/25190.
International Patent Publication No. WO 96/24336.
International Patent Publication No. WO 97/14407.
International Patent Publication No. WO 98/35666.
International Patent Publication No. WO 99/65469.
International Patent Publication No. WO 00/18374.
International Patent Publication No. WO 00/27369.
International Patent Publication No. WO 00/30615.

[0058] One of ordinary skill in the art will readily adapt the processes therein described to preparation of the hydrophobic substance in nanoparticulate form.

[0059] Illustrative examples are described below.

EXAMPLE 1

[0060] This example illustrates the improved systemic absorption of (R)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione upon administration to the dermis.

[0061] The compound (R)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione has an estimated logP value of 1.62 using logKow software (Syracuse Research Corporation, North Syracuse, NY 13212; see also Meylan and Howard, *supra*). In accordance with the invention herein, this compound is shown to give higher plasma levels and improved pharmacokinetic parameters upon administration to the dermis than that produced upon subcutaneous administration.

[0062] Six Yucatan mini-pigs weighing 20-25 kg were used. Solutions of (R)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione were prepared at 10 mg/mL concentrations at pH 5.5 in citrate/phosphate buffer with sufficient dextrose to achieve isotonicity received (R)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione by the following routes: (A) intravenous bolus, (B) subcutaneous injection, and (C) injection to the dermis by a microneedle array. A total of 6 animals were utilized in a full crossover design where each animal received a 1.0 mg dose by all administration routes in an injection volume of 0.1 mL.

[0063] The intravenous dose was administered an ear vein catheter.. Subcutaneous delivery was through a standard 0.5 inch, 30 gauge needle. Delivery to the dermis was through a three point microneedle array having three 34 gauge needles with 7 mm spacing and 1 mm depth to right flank of the animal between the rib cage and the rear leg. Subcutaneous and intravenous administration was by manual injection seconds. Administration to the dermis was at a rate of 90 μ L/min by a syringe pump.

[0064] The study design was a full crossover with each animal receiving intravenous, subcutaneous and dermal administration. Each animal received three treatments over a two-week period with a minimal washout period of 2 days between subsequent doses. Dosing was according to the schedule shown below in Table 2.

34

Table 2. Dosing Schedule*

Animal	Week 1		Week 2		Week 3		Week 4		Week 5
	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 4	Dose 5	Dose 6	Dose 7	Dose 8	Dose 9
1	IV	ID	SC						
2	ID	SC	IV						
3				SC	IV	ID			
4				IV	ID	SC			
5							ID	SC	IV
6							SC	IC	ID

* IV represents intravenous administration, SC represents subcutaneous administration and ID represents administration to the dermis.

[0065] Blood samples were obtained from the vena cava access port immediately before dosing and at 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 minutes and 2, 3, 4, 6, 8, 10, 14 and 24 hours after administration. Timing was started at the cessation of injection for a given method. The venous samples were collected into EDTA containing Vacutainer tubes, centrifuged at approximately 1000 g for 10 minutes at 4°C. After centrifugation, the plasma layer was transferred to plastic storage vials and stored frozen at -70°C until assayed.

[0066] Assay of the pig plasma samples was performed by HPLC analysis. Results are shown below in Tables 3

Table . Plasma Concentrations (ng/mL) of (R)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione Following Administration By Various Routes In Yucatan Mini-pigs.

TIME	IV*		ID		SC	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
5 min	29.8	7.0	24.8	12.4	10.0	2.2
10 min	20.5	4.5	22.5	9.0	15.3	3.0
15 min	18.5	4.2	16.4	6.2	16.0	1.7
20 min	15.3	2.2	18.0	6.6	14.5	1.8
30 min	13.1	2.4	14.0	2.4	14.0	0.9
45 min	10.7	2.3	9.9	2.7	9.9	3.1
1 hr	9.1	1.5	9.0	1.6	8.9	1.4
2 hr	6.7	1.4	5.7	1.9	5.6	1.4
3 hr	2.8	2.6	4.2	1.5	4.1	2.0
4 hr	1.6	1.5	3.6	1.4	2.2	1.9
6 hr	2.6	4.1	0.4	1.0	1.6	3.3
8 hr	0	0	0	0	0.6	1.6
10 hr	0	0	0	0	0	0
14 hr	0	0	0	0	0	0
24 hr	0	0	0	0	0	0

* Drug was given by intravenous administration (IV), subcutaneous administration (SC) and by administration to the dermis (ID). The intravenous dose was administered to the 1.0 mg dosing subgroup into an ear vein.

[0067] As shown in Tables 3, administration into the dermis tended to produce higher plasma levels of drug than that produce upon subcutaneous administration. Analysis of the data by Heterogeneity of Regression analysis revealed that values obtained following administration to the dermis and intravenous administration were not different from each other, but different from values obtained following subcutaneous administration.

[0068] Pharmacokinetic parameters were estimated using Watson Drug Metabolism Laboratory Information Management System, version 6.2.0.02 (Innaphase

Corp., Philadelphia, PA). Parameters determined were the maximal plasma concentration, C_{max} , time to maximal plasma concentration T_{max} , area under the curve estimated to $t = \infty$, T_{max} and the half-life for decrease in plasma concentration, $T_{1/2}$.

[0069] Pharmacokinetic parameters are shown in Table 4 below.

Table 4. Mean Pharmacokinetic Parameters ($\pm$ standard deviation) of (R)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione Following Administration By Various Routes^a In Yucatan Mini-pigs.

PARAMETER	1.0 mg Dose		
	IV (n=6)	ID (n=6)	SC (n=6)
Dose ($\mu\text{g/kg}$)	40.9 (3.2)	41.3 (3.9)	40.3 (3.4)
C_{max} (ng/mL)	29.8 (7.0)	26.7 (10.2)	16.9 (2.6)
T_{max} (hr)	0.083 (0.000)	0.139 (0.101)	0.222 (0.068)
AUC _(0-∞) (ng*hr/mL)	32.4 (8.2)	33.6 (9.0)	32.1 (9.2)
$T_{1/2}$ (hr)	1.45 (0.38)	1.61 (0.70)	1.5 (0.53)

^a Drug was given by intravenous administration (IV), subcutaneous administration (SC) and by administration to the dermis (ID).

[0070] As shown in the table, the C_{max} values were consistently greater and the T_{max} values were consistently lesser following administration to the dermis than values for the same parameters obtained following subcutaneous administration of the hydrophobic substance, (R)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione.

[0071] As various changes could be made in the above methods and compositions without departing from the scope of the invention, it is intended that all matter contained in the above description be interpreted as illustrative and not in a limiting sense.

[0072] All references cited in this specification are hereby incorporated by reference. The discussion of the references herein is intended merely to summarize the assertions made by their authors and no admission is made that any reference constitutes prior art relevant to patentability. Applicant reserves the right to challenge the accuracy and pertinency of the cited references.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method for systemic administration of a hydrophobic substance to a mammal, the method comprising delivering the substance to the dermis of the mammal, wherein improved systemic absorption is produced as compared to absorption produced upon delivering the substance subcutaneously by bolus injection.
2. The method of claim 1 wherein the bolus subcutaneous injection is delivered in not more than 10 minutes.
3. The method of claim 2 wherein the bolus subcutaneous injection is delivered in not more than 2 minutes.
4. The method of claim 1 wherein the hydrophobic substance is delivered to the dermis by bolus injection.
5. The method of claim 4 wherein the hydrophobic substance is delivered to the dermis in not more than 10 minutes.
6. The method of claim 5 wherein the hydrophobic substance is delivered to the dermis in not more than 2 minutes.
7. The method of claim 1 wherein the hydrophobic substance is delivered to the dermis by repeated bolus injection.
8. The method of claim 1 wherein at least one pharmacokinetic parameter is improved upon delivery of the substance to the dermis as compared to the same pharmacokinetic parameter upon delivering the substance subcutaneously by bolus injection.
9. The method of claim 8, wherein the improved pharmacokinetic parameter comprises increased bioavailability of the substance.

10. The method of claim 8, wherein the improved pharmacokinetic parameter comprises a decrease in T_{max} .

11. The method of claim 8, wherein the improved pharmacokinetic parameter comprises an increase in C_{max} .

12. The method of claim 8, wherein the improved pharmacokinetic parameter comprises a decrease in T_{lag} .

13. The method of claim 1 wherein the delivering is through a cutaneous micropore created by any solid projection, electromotive force, thermal energy or gas ballistics.

14. The method of claim 13 wherein the delivering is through at least one hollow needle.

15. The method of claim 14 wherein the at least one hollow needle comprises an array of microneedles.

16. The method of claim 13 wherein the substance is delivered by infusion pump, piezoelectric pump, electromotive pump, electromagnetic pump, Belleville spring, iontophoresis, or sonophoresis.

17. The method of claim 1 wherein the hydrophobic substance has a $\log P$ of greater than 1.5.

18. The method of claim 1 wherein the substance has a molecular mass of 1000 daltons or less.

19. The method of claim 18 wherein the hydrophobic substance is (R)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione .
20. The method of claim 18 wherein the substance is HIV protease inhibitor, N-(3{(1R)-1-[(6R)-4-hydroxy-2-oxo-6-phenethyl-6-propyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]propyl}phenyl)-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinesulfonamide.
21. The method of claim 18 wherein the substance is epirubicin
22. The method of claim 18 wherein the substance is valdecoxib, celecoxib, or parecoxib.
23. The method of claim 1 wherein the substance has a molecular mass greater than 1000 daltons.
24. The method of claim 23 wherein the substance comprises a protein.
25. The method of claim 1 wherein the substance comprises a covalently linked conjugate.
26. The method of claim 25 wherein the substance is selected from the group consisting of a PEG-protein conjugate and an sFv-protein conjugate.
27. The method of claim 1 wherein the substance is in the form of nanoparticles or nanocrystals.
28. A method for administration of a hydrophobic substance to a mammal, the method comprising selectively delivering the substance to the dermis of the mammal to obtain systemic absorption of the substance from the dermis.

29. The method of claim 28 wherein improved systemic absorption of the substance is produced upon delivering the substance to the dermis as compared to absorption produced upon delivering the substance subcutaneously by bolus injection.

30. The method of claim 29 wherein the bolus subcutaneous injection is delivered in not more than 10 minutes.

31. The method of claim 30 wherein the bolus subcutaneous injection is delivered in not more than 2 minutes.

32. The method of claim 29 wherein the hydrophobic substance is delivered to the dermis by bolus injection.

33. The method of claim 32 wherein the hydrophobic substance is delivered to the dermis in not more than 10 minutes.

34. The method of claim 33 wherein the hydrophobic substance is delivered to the dermis in not more than 2 minutes.

35. The method of claim 32 wherein the hydrophobic substance is delivered to the dermis by repeated bolus injection.

36. The method of claim 29 wherein at least one pharmacokinetic parameter is improved upon delivery of the substance to the dermis as compared to the same pharmacokinetic parameter upon delivering the substance subcutaneously by bolus injection.

37. The method of claim 36, wherein the improved pharmacokinetic parameter comprises increased bioavailability of the substance.

38. The method of claim 36, wherein the improved pharmacokinetic parameter comprises a decrease in T_{max} .
39. The method of claim 36, wherein the improved pharmacokinetic parameter comprises an increase in C_{max} .
40. The method of claim 36, wherein the improved pharmacokinetic parameter comprises a decrease in T_{lag} .
41. The method of claim 29 wherein the delivering is through a cutaneous micropore created by any solid projection, electromotive force, thermal energy or gas ballistics.
42. The method of claim 41 wherein the delivering is through at least one hollow needle.
43. The method of claim 42 wherein the at least one hollow needle comprises an array of microneedles.
44. The method of claim 41 wherein the substance is delivered by infusion pump, piezoelectric pump, electromotive pump, electromagnetic pump, Belleville spring, iontophoresis, or sonophoresis.
45. The method of claim 29 wherein the hydrophobic substance has a logP of greater than 1.5.
46. The method of claim 29 wherein the substance has a molecular mass of 1000 daltons or less.
47. The method of claim 46 wherein the hydrophobic substance is (R)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione .

43

42

48. The method of claim 46 wherein the substance is HIV protease inhibitor. N-(3{(1R)-1-[(6R)-4-hydroxy-2-oxo-6-phenethyl-6-propyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]propyl}phenyl)-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinesulfonamide.
49. The method of claim 46 wherein the substance is epirubicin
50. The method of claim 46 wherein the substance is valdecoxib, celecoxib, or parecoxib.
51. The method of claim 29 wherein the substance has a molecular mass greater than 1000 daltons.
52. The method of claim 51 wherein the substance comprises a protein.
53. The method of claim 29 wherein the substance comprises a covalently linked conjugate.
54. The method of claim 53 wherein the substance is selected from the group consisting of a PEG-protein and a sFv-protein.
55. The method of claim 29 wherein the substance is in the form of nanoparticles or nanocrystals.
56. A method for administration of a hydrophobic substance to a mammal, the method comprising selectively delivering the substance to the dermis of the mammal wherein systemic absorption of the substance from the dermis is obtained.
57. The method of claim 56 wherein improved systemic absorption of the substance is produced upon delivering the substance to the dermis as compared to absorption produced upon delivering the substance subcutaneously by bolus injection.

44 43

58. The method of claim 57 wherein the bolus subcutaneous injection is delivered in not more than 10 minutes.
59. The method of claim 58 wherein the bolus subcutaneous injection is delivered in not more than 2 minutes.
60. The method of claim 59 wherein the hydrophobic substance is delivered to the dermis by bolus injection.
61. The method of claim 60 wherein the hydrophobic substance is delivered to the dermis in not more than 10 minutes.
62. The method of claim 61 wherein the hydrophobic substance is delivered to the dermis in not more than 2 minutes.
63. The method of claim 57 wherein the hydrophobic substance is delivered to the dermis by repeated bolus injection.
64. The method of claim 57 wherein at least one pharmacokinetic parameter is improved upon delivery of the substance to the dermis as compared to the same pharmacokinetic parameter upon delivering the substance subcutaneously by bolus injection.
65. The method of claim 64, wherein the improved pharmacokinetic parameter comprises increased bioavailability of the substance.
66. The method of claim 64, wherein the improved pharmacokinetic parameter comprises a decrease in T_{max} .

44

44

67. The method of claim 64, wherein the improved pharmacokinetic parameter comprises an increase in C_{max} .

68. The method of claim 64, wherein the improved pharmacokinetic parameter comprises a decrease in T_{lag} .

69. The method of claim 57 wherein the delivering is through a cutaneous micropore created by any solid projection, electromotive force, thermal energy or gas ballistics.

70. The method of claim 69 wherein the delivering is through at least one hollow needle.

71. The method of claim 70 wherein the at least one hollow needle comprises an array of microneedles.

72. The method of claim 71 wherein the substance is delivered by infusion pump, piezoelectric pump, electromotive pump, electromagnetic pump, Belleville spring, iontophoresis, or sonophoresis.

73. The method of claim 57 wherein the hydrophobic substance has a $\log P$ of greater than 1.5.

74. The method of claim 57 wherein the substance has a molecular mass of 1000 daltons or less.

75. The method of claim 74 wherein the hydrophobic substance is (R)-5,6 dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione .

45

81. The method of claim 74 wherein the substance is HIV protease inhibitor, N-(3{(1R)-1-[(6R)-4-hydroxy-2-oxo-6-phenethyl-6-propyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]propyl}phenyl)-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinesulfonamide.
82. The method of claim 74 wherein the substance is epirubicin
83. The method of claim 74 wherein the substance is valdecoxib, celecoxib, or parecoxib.
84. The method of claim 57 wherein the substance has a molecular mass greater than 1000 daltons.
85. The method of claim 84 wherein the substance comprises a protein.
86. The method of claim 57 wherein the substance comprises a covalently linked conjugate.
87. The method of claim 86 wherein the substance is selected from the group consisting of a PEG-protein and a sFv-protein.
88. The method of claim 57 wherein the substance is in the form of nanoparticles or nanocrystals.
84. A method for administration of a hydrophobic substance to a mammal, the method comprising selectively delivering the substance to the dermis of the mammal to achieve a substantially higher bioavailability and/or a substantially higher C_{max} and/or a substantially shorter T_{max} and/or a substantially shorter $T_{1/2}$, and/or a substantially greater K_a as compared to that produced upon bolus subcutaneous administration of the substance at an identical dose.

47

46

85. The method of claim 84 wherein the bolus subcutaneous injection is delivered in not more than 10 minutes.
86. The method of claim 85 wherein the bolus subcutaneous injection is delivered in not more than 2 minutes.
87. The method of claim 84 wherein the hydrophobic substance is delivered to the dermis by bolus injection.
88. The method of claim 87 wherein the hydrophobic substance is delivered to the dermis in not more than 10 minutes.
89. The method of claim 87 wherein the hydrophobic substance is delivered to the dermis in not more than 2 minutes.
90. The method of claim 87 wherein the hydrophobic substance is delivered to the dermis by repeated bolus injection.
91. The method of claim 87, wherein the substance is delivered to the dermis to achieve a substantially higher bioavailability than that produced upon bolus subcutaneous administration of the substance at an identical dose.
92. The method of claim 87, wherein the substance is delivered to the dermis to achieve a substantially higher C_{max} than that produced upon bolus subcutaneous administration of the substance at an identical dose.
93. The method of claim 87, wherein the substance is delivered to the dermis to achieve a substantially shorter T_{max} than that produced upon bolus subcutaneous administration of the substance at an identical dose.

48

47

94. The method of claim 87, wherein the substance is delivered to the dermis to achieve a substantially shorter T_{lag} than that produced upon bolus subcutaneous administration of the substance at an identical dose.

95. The method of claim 94 wherein the delivering is through a cutaneous micropore created by any solid projection, electromotive force, thermal energy or gas ballistics.

96. The method of claim 95 wherein the delivering is through at least one hollow needle.

97. The method of claim 96 wherein the at least one hollow needle comprises an array of microneedles.

98. The method of claim 97 wherein the substance is delivered by infusion pump, piezoelectric pump, electromotive pump, electromagnetic pump, Belleville spring, iontophoresis, or sonophoresis.

99. The method of claim 84 wherein the hydrophobic substance has a LogP of greater than 1.5.

100. The method of claim 84 wherein the substance has a molecular mass of 1000 daltons or less.

101. The method of claim 100 wherein the hydrophobic substance is (*R*)-5,6 dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione .

102. The method of claim 100 wherein the substance is HIV protease inhibitor. N-(3{(1*R*)-1-[(6*R*)-4-hydroxy-2-oxo-6-phenethyl-6-propyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]propyl}phenyl)-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinesulfonamide.

UH

48

103. The method of claim 100 wherein the substance is epirubicin
104. The method of claim 100 wherein the substance is valdecoxib, celecoxib, or parecoxib.
105. The method of claim 84 wherein the substance has a molecular mass greater than 1000 daltons.
106. The method of claim 105 wherein the substance comprises a protein.
107. The method of claim 84 wherein the substance comprises a covalently linked conjugate.
108. The method of claim 107 wherein the substance is selected from the group consisting of a PEG-protein and an sFv-protein.
109. The method of claim 84 wherein the substance is in the form of nanoparticles or nanocrystals.
107. A method for administration of a hydrophobic substance to a mammal, the method comprising selectively delivering the substance to the dermis of the mammal wherein a substantially higher bioavailability and/or a substantially higher C_{max} and/or a substantially shorter T_{max} and/or a substantially shorter $T_{1/2}$, and/or a substantially greater K_a is produced as compared to that produced upon bolus subcutaneous administration of the substance at an identical dose.
108. The method of claim 107 wherein the bolus subcutaneous injection is delivered in not more than 10 minutes.
109. The method of claim 108 wherein the bolus subcutaneous injection is delivered in not more than 2 minutes.



49

110. The method of claim 107 wherein the hydrophobic substance is delivered to the dermis by bolus injection.

111. The method of claim 110 wherein the hydrophobic substance is delivered to the dermis in not more than 10 minutes.

112. The method of claim 111 wherein the hydrophobic substance is delivered to the dermis in not more than 2 minutes.

113. The method of claim 110 wherein the hydrophobic substance is delivered to the dermis by repeated bolus injection.

114. The method of claim 107, wherein a substantially higher bioavailability is produced than that produced upon bolus subcutaneous administration of the substance at an identical dose.

115. The method of claim 107, wherein a substantially higher C_{max} is produced than that produced upon bolus subcutaneous administration of the substance at an identical dose.

116. The method of claim 107, wherein substantially shorter T_{max} is produced than that produced upon bolus subcutaneous administration of the substance at an identical dose.

117. The method of claim 107, wherein a substantially shorter T_{lag} is produced than that produced upon bolus subcutaneous administration of the substance at an identical dose.

118. The method of claim 107 wherein the delivering is through a cutaneous micropore created by any solid projection, electromotive force, thermal energy or gas ballistics.

119. The method of claim 118 wherein the delivering is through at least one hollow needle.

120. The method of claim 119 wherein the at least one hollow needle comprises an array of microneedles.

121. The method of claim 118 wherein the substance is delivered by infusion pump, piezoelectric pump, electromotive pump, electromagnetic pump, Belleville spring, iontophoresis, or sonophoresis.

122. The method of claim 107 wherein the hydrophobic substance has a logP of about 1.5 or greater.

123. The method of claim 107 wherein the substance has a molecular mass of 1000 daltons or less.

124. The method of claim 123 wherein the hydrophobic substance is (R)-5,6 dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*b*]-quinoline-2(1H)-thione .

125. The method of claim 123 wherein the substance is HIV protease inhibitor, N-(3{(1R)-1-[(6R)-4-hydroxy-2-oxo-6-phenethyl-6-propyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]propyl}phenyl)-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinesulfonamide.

126. The method of claim 123 wherein the substance is Epirubicin

127. The method of claim 123 wherein the substance is valdecoxib, celecoxib, or parecoxib.

128. The method of claim 107 wherein the substance has a molecular mass greater than 1000 daltons.

129. The method of claim 128 wherein the substance comprises a protein.

130. The method of claim 128 wherein the substance comprises a covalently linked conjugate.

131. The method of claim 130 wherein the substance is selected from the group consisting of a PEG-protein and an aFv-protein.

132. The method of claim 107 wherein the substance is in the form of nanoparticles or nanocrystals.

53 52

DECLARATION OF NON-ESTABLISHMENT OF INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 17(2)(a), Rules 13ter.1(c) and Rule 39)

Applicant's or agent's file reference 6794S-023POA	IMPORTANT DECLARATION	Date of mailing (day/month/year) 07/11/2002
International application No. PCT/US 02/ 20080	International filing date (day/month/year) 24/06/2002	(Earliest) Priority date (day/month/year) 29/06/2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61N 1/30		
Applicant PHARMACIA CORPORATION		

This International Searching Authority hereby declares, according to Article 17(2)(a), that no international search report will be established on the international application for the reasons indicated below

1. ☒ The subject matter of the international application relates to:
 - a. ☐ scientific theories.
 - b. ☐ mathematical theories
 - c. ☐ plant varieties.
 - d. ☐ animal varieties.
 - e. ☐ essentially biological processes for the production of plants and animals, other than microbiological processes and the products of such processes.
 - f. ☐ schemes, rules or methods of doing business.
 - g. ☐ schemes, rules or methods of performing purely mental acts.
 - h. ☐ schemes, rules or methods of playing games.
 - i. ☒ methods for treatment of the human body by surgery or therapy.
 - j. ☒ methods for treatment of the animal body by surgery or therapy.
 - k. ☐ diagnostic methods practised on the human or animal body.
 - l. ☐ mere presentations of information.
 - m. ☐ computer programs for which this International Searching Authority is not equipped to search prior art.

2. ☐ The failure of the following parts of the international application to comply with prescribed requirements prevents a meaningful search from being carried out:

☐ the description
☐ the claims
☐ the drawings

3. ☐ The failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions prevents a meaningful search from being carried out:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
 ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

4. Further comments: see further information continued

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 203

A meaningful search is not possible on the basis of all claims because all claims are directed to - Method for treatment of the human or animal body by therapy - Rule 39.1(iv) PCT

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

PERFIL FARMACOCINETIC MEJORADO DE SUSTANCIAS HIDROFOBAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 Esta solicitud es una continuación en parte de la solicitud de E.U.A. No. 09/897,801 presentada el 29 de junio del 2001.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 **CAMPO DE LA INVENCION**

- La presente invención se refiere a la administración de sustancias en la dermis y, más particularmente, a métodos, composiciones y dispositivos para administración de sustancias hidrófobas en la dermis. Dicha administración da como resultado la absorción sistémica, que se mejora en comparación con la absorción obtenida después de la administración subcutánea.
- 15

DESCRIPCION DE LA TECNICA RELACIONADA

20

La importancia de administrar sustancias farmacéuticas tales como agentes de diagnóstico o fármacos en una manera que da como resultado una buena absorción y efectividad biológica se ha reconocido

durante mucho tiempo. Dicha efectividad biológica depende tanto de la presentación sistémica de la sustancia como se refleja en los parámetros farmacocinéticos como de la acción del fármaco como se refleja en las mediciones farmacodinámicas (para revisión véase Cawello et al, *J. Clin. Pharmacol.* 37:65S-69S, 1997; Wasan et al., *Arch. Med. Res.* 24:395-401 1993; Ratain, *Semin. Oncol.* 19:8-13, 1992).

Las sustancias hidrófobas presentan un desafío particular para lograr los efectos biológicos deseados debido a las dificultades en la preparación de formulaciones de suministro acopladas con la distribución importante de estas sustancias en el tejido adiposo y almacenamiento en dicho tejido. (Steiner et al., *Drug Metab. Dispos.* 19:8-14, 1991; Xie et al, *Drug Metab. Dispos.* 19:15-19, 1991; Hough et al. *Life Sci.* 58:119-122, 1996). Como resultado, las sustancias hidrófobas con frecuencia no muestran más de la absorción sistémica limitada después de vías más convencionales de administración. Las vías comúnmente utilizadas para administración sistémica han implicado suministro subcutáneo, intramuscular o intravenoso. Todas estas vías de administración pueden considerarse administración transdérmica es decir, el suministro de sustancias a través de la piel a un sitio por debajo de la piel. Típicamente, las agujas convencionales han sido utilizadas para suministrar sustancias transdérmicamente aunque se han utilizado otros enfoques.

Anatómicamente, la superficie exterior del cuerpo se conforma de dos capas de tejido principal, una epidermis exterior y una dermis

subyacente, que juntas constituyen la piel (para revisión véase *Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin, Second Edition*, L.A. Goldsmith, Ed., Oxford University Press, New York, 1991). La epidermis se subdivide en cinco capas o estratos de un espesor total de entre 75 y 150 μm .

- 5 Abajo de la epidermis yace la dermis, que contiene dos capas, una porción más exterior que se refiere a la dermis papilar y una capa más profunda que se refiere a la dermis reticular. La dermis papilar contiene una gran cantidad de sangre microcirculatoria y plexos linfáticos. En contraste, la dermis reticular es relativamente acelular y avascular y se conforma de colágeno denso y
- 10 tejido conectivo elástico. Debajo de la epidermis y la dermis se encuentra el tejido subcutáneo, también mencionado como la hipodérmis, que se compone de tejido conectivo y tejido graso. El tejido muscular yace debajo del tejido subcutáneo.

- Como se notó anteriormente, tanto el tejido subcutáneo como el
- 15 tejido muscular han sido utilizados comúnmente como sitios para administración de sustancias farmacéuticas. La dermis, sin embargo, rara vez se ha dirigido rara vez como un sitio para administración de sustancias, y esto puede deberse, al menos en parte, a la dificultad de la colocación precisa de la aguja en la dermis. Además, aunque la dermis, en particular, la dermis
- 20 papilar ha sido conocida por tener un alto grado de vascularidad, no se ha apreciado hasta la fecha que uno pueda tomar ventaja de este alto grado de vascularidad para obtener un perfil de absorción mejorado para sustancias hidrófobas en comparación con las que se lograron después de la

administración subcutánea. Esto se debe a que las pequeñas moléculas del fármaco típicamente se absorben en forma rápida después de la administración en el tejido subcutáneo que ha sido más fácilmente y en forma predecible dirigido que lo que ha sido la dermis. Por otro lado, las sustancias

5 hidrófobas como también las moléculas grandes tales como proteínas no se absorben típicamente más rápidamente o totalmente después de las administraciones subcutáneas. Ya que las sustancias hidrófobas tienden a dividirse en tejido adiposo subcutáneo, no se espera que la absorción de estas sustancias en el sistema vascular se limite después de la administración

10 subcutánea (Walder, *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 13:101-119, 1991). También se espera que las proteínas grandes se absorban lentamente después de la administración subcutánea y con frecuencia se ha reportado que la biodisponibilidad es altamente variable e incompleta (Porter et al., *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 50:157-171, 2001). Además, las proteínas hidrófobas

15 pueden mostrar una absorción deficiente después de la administración subcutánea medida mediante parámetros farmacocinéticos estándares, en comparación con los valores obtenidos para proteínas que no son hidrófobas. (véase por ejemplo Thomsen et al., *Pharmacol. Toxicol* 74:351-358, 1994). A pesar de esto, las sustancias hidrófobas no se han administrado típicamente

20 en la dermis.

Numerosos reportes en la literatura se han reportado en lo que se ha descrito como administración "intradérmica". Dichas referencias, sin embargo, con frecuencias han utilizado el término "intradérmico" de

conformidad con su significado comúnmente utilizado "intracutáneo", es decir, dentro de la sustancia de la piel. Esto puede incluir, principalmente, tejido subcutáneo. En otras referencias, la colocación "intradérmica" así llamada de sustancias inyectadas pretende lograr no más de la administración local de la sustancia y no se ha hecho ningún intento por lograr una biodisponibilidad sistémica de las sustancias inyectadas.

Un enfoque para lograr la administración local de sustancias se ha utilizado en forma común en las pruebas de tuberculina de Mantoux. En este procedimiento, un derivado de proteína purificada se inyecta en un ángulo poco profundo a la superficie de la piel utilizando una aguja con calibre 27 ó 30 (Flynn et al, *Chest* 106: 1463-5, 1994). Un grado de incertidumbre en la colocación de la inyección puede, sin embargo, dar como resultado algunos resultados de prueba negativos. Además, la prueba ha implicado una inyección localizada para inducir una respuesta en el sitio de inyección y el enforque de Mantoux no ha resultado en la inyección de sustancias en la dermis para el propósito de lograr suministro sistémico de sustancias.

De igual manera, las inyecciones "intradérmicas" locales de fármacos anestésicos han sido utilizadas para disminuir el dolor relacionado con la inserción de catéter i.v. y con la sutura de heridas (véase por ejemplo, Criswell et al., *Anaesthesia* 46:691-692, 1991, Anderson et al., *Ann. Emerg. Med.* 19:519-22, 1990). Dicho uso de fármacos de anestésicos locales, sin embargo, pretende ubicarse en el sitio de inyección y no se obtiene el suministro sistémico de los agentes anestésicos locales.

Algunos grupos reportaron administración sistémica lo que se ha caracterizado como "inyección" intradérmica. En dicho reporte, se realizó un estudio de comparación de inyección subcutánea y lo que se describe como inyección "intradérmica" (Autret et al, *Thérapie* 46:5-8, 1991). La sustancia farmacéutica analizada fue calcitonina, se utilizó una proteína de un peso molecular de alrededor de 3600, que es altamente soluble en agua en forma inyectable. De igual manera, Bresolle et al. administró la sustancia soluble en agua, ceftazidima de sodio en lo que se caracterizó como inyección "intradérmica" (Bresolle et al. *J. Pharm. Sci.* 82:1175-1178, 1993). Ninguno de estos estudios provee información de predicción sobre la absorción de las sustancias hidrófobas después de la administración a la dermis.

Otro grupo reportó lo que se describió como un dispositivo de suministro de fármaco "intradérmico" (patente de E. U. A. No. 5,997,501 para Gross et al.). La inyección se indicó a una velocidad baja y el sitio de inyección pretendía encontrarse en alguna región por debajo de la epidermis, es decir, la interfaz entre la epidermis y la dermis o el interior de la dermis o tejido subcutáneo. Esta referencia enseña la administración con un dispositivo particular mediante infusión a bajas velocidades que no se espera que muestre ninguna absorción sistémica mejorada a medida que se mide mediante parámetros farmacocinéticos, en comparación con la que se obtuvo después de la administración subcutánea. Esto es porque a velocidades bajas de infusión, la velocidad de infusión sería la velocidad que limita la determinación de absorción y no las barreras de absorción de tejido. Como tal,

no se esperaría que la absorción dérmica sea mayor a la absorción subcutánea.

De este modo, permanece una necesidad continua para métodos efectivos y dispositivos para administración de sustancias hidrófobas en una manera que logre una absorción sistémica completa y rápida de los compuestos.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

10 Por lo tanto, el inventor en la presente ha tenido éxito en descubrir un enfoque para administración de sustancias hidrófobas en donde se logra la absorción mejorada en comparación con la que se produjo después de la administración subcutánea de las sustancias. La absorción mejorada se indica mediante una mejora en al menos un parámetro

15 farmacocinético o farmacodinámico. El enfoque implica suministrar selectivamente las sustancias hidrófobas en la dermis. El suministro de la sustancia hidrófoba es a la dermis o a la región en proximidad cercana a la dermis de manera que la absorción se lleve a cabo predominantemente en la dermis. Preferiblemente, la sustancia hidrófoba se administra mediante el

20 bolo, es decir, dentro de un período corto de tiempo de alrededor de 10 minutos a aproximadamente 15 minutos o menos y, más preferiblemente 2 minutos o menos. Sorprendentemente, dicho suministro a la dermis da como resultado una mejora en las mediciones farmacocinéticas y/o

farmacodinámicas en comparación con la que se produjo mediante la administración subcutánea.

De este modo, la presente invención provee, en una modalidad, un método para administración sistémica de una sustancia a un mamífero.

- 5 Preferiblemente, el mamífero es un humano aunque animales de compañía tales como perros y gatos, animales de granja tales como cerdos y vacas, animales exóticos tales como animales de zoológico y similares también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

- El término "hidrófobo" como se utiliza con respecto a una
- 10 sustancia administrada en la dermis o tejido subcutáneo, significa que la sustancia tiende a dividirse preferencialmente en compartimentos lipófilos como los que se pueden encontrar en los tejidos adiposos subcutáneos en lugar de en fluidos extracelulares acuosos. La hidrofobicidad de una sustancia puede evaluarse mediante métodos estándares, tales como, por ejemplo, al
- 15 determinar el coeficiente de distribución aceite-agua, preferiblemente el coeficiente de distribución de n-octanol/agua (véase por ejemplo, Buchwald, *Curr Med Chem* 5:353-380, 1998). Los valores típicamente se expresan como la hidrofobicidad o valor log de coeficiente de división, logP, bajo condiciones fisiológicas apropiadas. Dichas condiciones dependerán de las condiciones de
- 20 la región objetivo de administración en el mamífero, incluyendo temperatura, pH, concentración y similares. También, el log del coeficiente de división octanol/agua puede estimarse al utilizar una variedad de programas de

cálculo, tales como uno desarrollado por Syracuse Research Corporation (Meyland and Howard, *J. Pharm. Sci.* 84:83-92, 1995).

Un valor umbral de $\log P_{\text{oa}}$ que se correlaciona con la división en tejido adiposo se encuentra entre 1.0 y 2.0 como se muestra por medio de

5 Steiner et al. para compuestos de barbiturato (Steiner et al., *Drug Metabolism and Disposition* 19:8-14, 1991; véase, en particular, figura 4). Esto también se ha mostrado para un número de fármacos básicos Betschart et al, *Xenobiotica* 18:113-121, 1988; véase, en particular, figura 2). De este modo, las sustancias hidrófobas de la presente invención tienen un valor $\log P$ umbral

10 mayor a 1.00 preferiblemente, al menos alrededor de 1.5 o mayor. Una relación lineal se ha mostrado entre la absorción de tejido adiposo y los valores $\log P$ hasta 5 y mayor para algunos compuestos (Betschart et al., *supra*). De este modo, en ciertas modalidades, se desea que el compuesto hidrófobo tenga un $\log P_{\text{oa}}$ de más de 1.5, es decir, al menos de alrededor de

15 2.0 o mayor, al menos alrededor de 2.5 o mayor, al menos alrededor de 3.0 o mayor, al menos alrededor de 3.5 o mayor, al menos alrededor de 4.0 o mayor, o al menos alrededor de 5.0 o mayor.

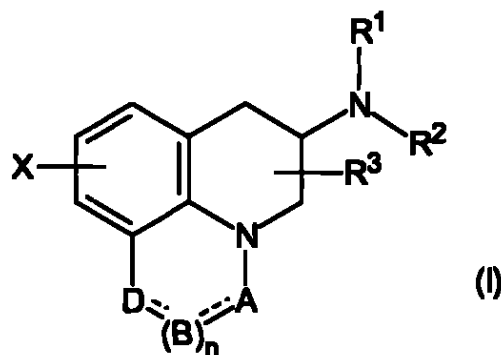
Las sustancias hidrófobas de la presente invención pueden ser pequeños fármacos moleculares o agentes de diagnóstico o grandes

20 moléculas tales como proteínas, polisacáridos u otros compuestos poliméricos. Las sustancias hidrófobas de la presente invención incluyen ejemplos no limitativos, hidantoinas anticonvulsionante, ácidos barbitúricos, inhibidores de proteasa de VIH, nucleósidos antivirales, compuestos que

contienen nitrógeno tricíclico para el sistema nervioso central y condiciones de disfunción sexual como también numerosas sustancias hidrófobas diferentes. La invención se aplica particularmente a los compuestos que contienen nitrógeno tricíclico útiles para tratar disfunción sexual en hombres y mujeres
 5 como se describe en la publicación de patente internacional No. WO 00/40226. Los compuestos de esta clase se describieron anteriormente en la patente de E.U.A. No. 5,273,975 (tanto WO 00/40226 como la patente de E.U.A. No. 5,273,975 se incorporan en su totalidad, por referencia).

Dichos compuestos tienen la fórmula (I)

10



15

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R^1 , R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son H, alquilo de C_{1-6} (opcionalmente fenilo sustituido), alquenilo de C_{3-6} o alquinilo o cicloalquilo de C_{3-10} , o en donde R^3 es como se describió anteriormente y R^1 y R^2 se ciclizan
 20 con el átomo de N unido para formar pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-metilpiperazinilo o grupos imidazolilo;

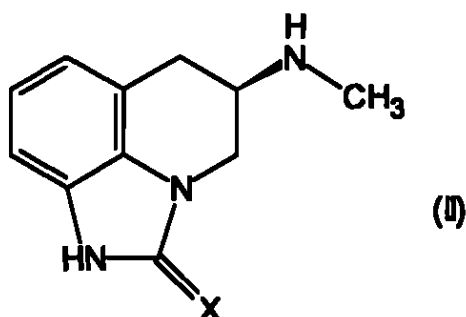
X es H, F, Cl, Br, I, OH, alquilo de C_{1-6} o alcoxi, CN, carboxamida, carboxilo o alquilcarbonilo de C_{1-6} ;

A es CH, CH₂, CHF, CHCl, CHBr, CHI, CHCH₃, C=O, C=S, CSCH₃, C=NH, CNH₂, CNHCH₃, CNHCOOCH₃, CNHCN, SO₂, o N;

B es CH, CH₂, CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, N, NH, o NCH₃, y n es 0 ó 1; y

5 D es CH, CH₂, CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, O, N, NH, o NCH₃, con varias condiciones como se indica en WO 00/40226.

Los compuestos preferidos útiles en los métodos de la presente invención son aquellos descritos generalmente o específicamente en la patente de E.U.A. anteriormente citada No. 5,273,975. Especialmente los
10 compuestos preferidos son aquellos de fórmula (II)



15

en donde X es O o S.

La absorción sistémica mejorada producida mediante el suministro a la dermis puede medirse mediante cualquier número de
20 parámetros farmacocinéticos y/o farmacodinámicos estándares tales como, por ejemplo, incremento en la biodisponibilidad, disminución en T_{max}, incremento en C_{max}, disminución en T_{lag}, o similares. La biodisponibilidad significa la cantidad total de una dosis dada que alcanzó el compartimiento

sanguíneo. Esto generalmente se mide como el área bajo la curva en una gráfica de concentración vs tiempo, es decir AUC. Aunque, la biodisponibilidad teóricamente incluye la cantidad total que alcanza el compartimiento sanguíneo sobre un tiempo infinito después de la dosis, como una materia
5 práctica, la biodisponibilidad se mide sobre un intervalo de tiempo finito de varias horas después de la dosificación, tal como, por ejemplo, alrededor de 2 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 8 horas, alrededor de 12 horas, alrededor de 14 horas o alrededor de 24 horas después de la dosificación o más.

10 "Tiempo lag" o T_{lag} significa el retraso entre la administración de un compuesto y el tiempo para medir o detectar niveles de plasma o sangre. Aunque T_{lag} , dependerá de la sensibilidad del método de prueba que mide o detecta los niveles de sangre o plasma de una sustancia, la disminución en T_{lag} , es independiente del método de prueba ya que el mismo método de
15 prueba se utiliza para medir los niveles de sangre o plasma bajo las condiciones comparativas para mostrar la disminución en T_{lag} . Por ejemplo, el mismo sistema de prueba se utiliza para comparar niveles de plasma después de la administración subcutánea y después de la administración de una sustancia a la dermis. Un tiempo más corto para lograr niveles detectables de
20 la sustancia, después de administrar en la dermis en comparación con la administración subcutánea, indica absorción mejorada.

T_{max} , es un valor que representa el tiempo para lograr la concentración de sangre máxima del compuesto, y C_{max} es la concentración

de sangre máxima alcanzada con una dosis dada y un método de administración. El tiempo para que surja una acción se relaciona con T_{lag} , T_{max} , y C_{max} , ya que todos estos parámetros influyen en el tiempo necesario para lograr una concentración de sangre (o tejido objetivo) necesaria para realizar el efecto biológico. T_{max} y C_{max} pueden determinarse mediante inspección visual de resultados gráficos y con frecuencia pueden proveer suficiente información para comparar dos métodos de administración de un compuesto. Sin embargo, valores numéricos pueden determinarse más precisamente mediante análisis utilizando modelos cinéticos (como se describió a continuación) y/u otros medios conocidos por los expertos en la técnica.

El suministro en la dermis puede ser con cualquiera de una amplia variedad de dispositivos que producen un microporo cutáneo tal como se produce mediante una proyección sólida, fuerza electromotriz, energía térmica o ballística de gas. Dichos dispositivos se mencionan en la presente como dispositivos de poración, en particular dispositivos de microporación, o dispositivo de acceso dérmico. Preferiblemente el suministro es a través de una de las agujas huecas aunque la inyección ballística libre de aguja o sin aguja de fluidos o polvos en el espacio ID, iontoforesis, electroporación, o posición directa de fluidos, sólidos, u otras formas de dosificación en la piel y similares también se encuentran dentro del alcance de la presente invención siempre que al menos un microporo cutáneo se establezca mediante el dispositivo de suministro.

67 67

Los métodos de la presente invención pueden implicar, en una modalidad, un suministro selectivo de la sustancia hidrófoba a la dermis. Dicho suministro selectivo implica la colocación intencional de una sustancia en la dermis o en la región de la dermis que dará como resultado o da como resultado un acceso hacia y una absorción no impedida de la sustancia en la dermis en comparación con la colocación en cualquier otra región de la piel. El suministro selectivo puede comprender, en todo o en parte, un reconocimiento de que el suministro de la sustancia es a la dermis. En un aspecto de esta modalidad, el suministro de la sustancia a la dermis da como resultado la absorción sistémica y, preferiblemente, se obtiene absorción sistémica mejorada. Dicha absorción sistémica mejorada puede comprender una biodisponibilidad sustancialmente elevada y/o C_{max} , sustancialmente elevada, y/o T_{max} sustancialmente más corta y/o T_{lag} sustancialmente más corta. En una variación de la modalidad, el suministro pretende lograr una absorción sistémica, y preferiblemente, absorción sistémica mejorada. Dicho suministro selectivo para obtener absorción sistémica mejorada puede comprender, en un todo o en parte, medición de uno o más parámetros farmacocinéticos que muestran dicha mejora.

Entre varias ventajas logradas por la presente invención, por lo tanto, debe notarse la provisión de una nueva vía parenteral de administración de sustancias hidrófobas que pueden lograr suministro sistémico de las sustancias; la provisión de un método de administración adecuado para obtener una aparición rápida de acción de las sustancias hidrófobas; la

provisión de métodos adecuados para obtener administraciones de bolo repetidas que imitan la liberación rápida, pulsátil de hormonas naturales; la provisión de métodos que permiten la administración intermitente y/o pulsátil de hormonas hidrófobas o miméticos que evitan cualquier subregulación del receptor inducida por niveles de sangre continuos de las hormonas; la

5 provisión de un modo de administración que logra una alta absorción y biodisponibilidad para permitir que se utilicen fármacos menos activos en una reducción en costo y una probabilidad disminuida de efectos secundarios; la provisión de un método de administración de una sustancia hidrófoba que

10 puede lograr altos niveles de sangre en comparación con los logrados con la administración subcutánea del mismo nivel de dosis; la provisión de un método de administración que produce eficacia incrementada de la sustancia sin alterar las velocidades de eliminación sistémicas y sin alterar los efectos farmacodinámicos; la provisión de un método que evita que la sustancia

15 quede atrapada en compartimiento lipófilos de tejido subcutáneo para producir un efecto de depósito; la provisión de un método que es dócil hacia un régimen de dosis regulada como resultado de una rápida absorción de sustancia administrada; y la provisión de un método de administración cutánea que cuando se implementa con un dispositivo de aguja hueca, coloca

20 la sustancia directamente en la dermis para evitar la degradación metabólica y/o actividad inmunológica que puede ocurrir en la epidermis.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto que la administración de una sustancia hidrófoba a la dermis da como resultado una absorción sistémica mejorada de la sustancia.

Las sustancias hidrófobas de la presente invención tienden a ser de baja solubilidad en agua o son insolubles en agua, pero solubles en solventes no polares. La hidrofobicidad de una sustancia puede evaluarse mediante métodos estándares tales como, por ejemplo, al determinar el coeficiente de distribución aceite-agua, preferiblemente, el coeficiente de distribución *n*-octanol/agua (véase por ejemplo, Buchwald, *Curr Med Chem* 5:353-380, 1998). La distribución aceite-agua es la relación de la concentración de un compuesto en una fase de solvente no polar inmiscible en agua, tal como *n*-octanol a la concentración en una fase en agua en contacto con la fase de solvente. Los valores se expresan típicamente como el valor log del coeficiente de división, logP, bajo condiciones fisiológicas apropiadas. Dichas condiciones dependerán de las condiciones de la región objetivo de administración en el mamífero incluyendo temperatura, pH, concentración y similares.

Para sustancias que son ionizables, los valores pK o el log negativo de la constante de disociación de dichas sustancias son una consideración y estos valores algunas veces son determinados al mismo que se determina la hidrofobicidad. Esto se debe a que el coeficiente de división

es la relación de la concentración de una sustancia como la molécula neutral en un solvente inmiscible en agua con su concentración en una fase acuosa. Por lo tanto, es importante conocer la cantidad de especies neutrales presentes y esto puede determinarse mediante pK de la sustancia y el pH de la solución acuosa. El pKa es el log negativo de la constante de equilibrio de un ácido y el pKb es el log negativo de la constante de equilibrio de una base. Como un asunto práctico, un ácido que tiene un pKa de una o más unidades mayores a 7.4 es decir, 8.4 o mayores, o una base que tiene un pKb de una o más unidades menores a 7.4, es decir, 6.4 o menores cada uno se encuentra predominantemente en forma de la molécula neutral en un pH fisiológico de 7.4, y su forma neutral se dividirá sustancialmente en la fase oleosa en una prueba de distribución aceite-agua.

Otro factor que influirá en el valor medido de logP, además del pH, es el solvente no polar particular utilizado en la fase oleosa. Típicamente, *n*-octanol es el solvente no polar ya que esta sustancia tiene una relación carbono a oxígeno, que es similar a la del material lípido en grasas de animales. De este modo, el coeficiente de división de *n*-octanol se cree que refleja la distribución una sustancia administrada a un sujeto en regiones del cuerpo que contienen una cantidad importante del tejido adiposo.

El coeficiente de división de una sustancia puede medirse mediante cualquier número de métodos conocidos en la técnica. Estos incluyen, para propósitos ilustrativos únicamente, métodos potenciométricos tales como PCA101 de dispositivos GlpKaTM (Sirius Analytical Instruments,

72 71

Ltd, East Sussex. UK) que miden tanto pKa como el coeficiente de división, métodos de sonda de filtro (Tomilinson, *J. Pharm. Sci* 71:602-604, 1982); métodos de CLAR de fase inversa (véase por ejemplo, Valko et al., *Curr. Med. Chem.* 8:1137-1146, 2001), métodos de agitación de matraz, métodos de predicción (véase por ejemplo Buchwald et al., *Curr. Med. Chem.* 5:353-380, 1998) y similares.

El LogP ha mostrado estar relacionado con la solubilidad acuosa de conformidad con la siguiente ecuación (Hansch et al., *J. Org. Chem* 33:347-350, 1968):

10
$$\text{LogS}_w = - 1.34 \log P_{\text{oct}} + 0.99$$

en donde $\log S_w$ es la solubilidad molar y $\log P_{\text{oct}}$ es el coeficiente de división agua-aceite. Utilizando esta ecuación, los valores para $\log P_{\text{oct}}$ pueden calcularse a partir de los datos de solubilidad.

Las sustancias hidrófobas de la presente invención preferiblemente muestran un coeficiente de división *n*-octanol-agua de al menos alrededor de 1.5 o mayor, más preferiblemente al menos 2.0 o mayor, y en ciertas modalidades, preferiblemente al menos alrededor de 2.5 o mayor al menos alrededor de 3.0 o mayor, al menos alrededor de 3.5 o mayor o al menos alrededor de 4.0 o mayor.

20 Las sustancias hidrófobas que pueden suministrarse en la dermis de conformidad con la presente invención pretenden incluir sustancias farmacéutica o biológicamente activas que incluyen agentes de diagnóstico,

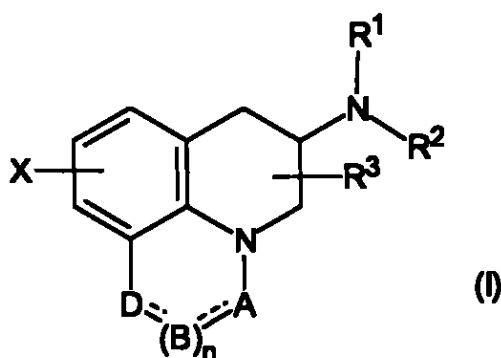
23 22

fármacos y otras sustancias que proveen beneficios terapéuticos o de salud tales como por ejemplo nutracéuticos.

Las sustancias hidrófobas de la presente invención puede ser pequeños fármacos moleculares o agentes de diagnóstico o grandes moléculas tales como proteínas, polisacáridos u otros compuestos poliméricos. Las sustancias hidrófobas de la presente invención incluyen ejemplos no limitativos, hidantoinas anticonvulsiantes, ácidos barbitúricos, inhibidores de proteasa de VIH, nucleósidos antivirales, inhibidores de ciclooxigenasa, compuestos que contienen hidrogeno tricíclico para el sistema nervioso central y condiciones de disfunción sexual como también numerosas sustancias hidrófobas.

La invención se aplica particularmente a los compuestos que contienen nitrógeno tricíclico de la fórmula (I)

15



20 o sales farmacéuticamente aceptables del mismos, en donde

R^1 , R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son H, alquilo de C_{1-8} (opcionalmente fenilo sustituido), alquenilo de C_{3-5} o alquinilo o cicloalquilo de C_{3-10} , o en donde R^3 es como se mostró anteriormente y R^1 y R^2 se ciclizan

con el átomo de N unido para formar grupos pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-metilpiperazinilo o imidazolilo;

X es H, F, Cl, Br, I, OH, alquilo de C₁₋₆ o alcoxi, CN, carboxamida, carboxilo o alquilcarbonilo de C₁₋₆;

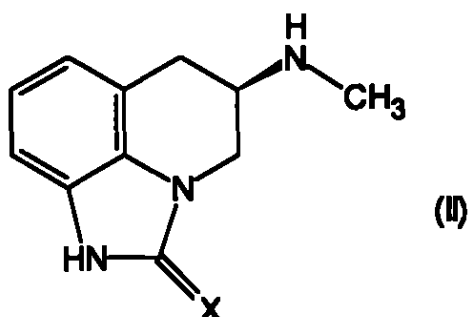
5 A es CH, CH₂, CHF, CHCl, CHBr, CHI, CHCH₃, C=O, C=S, CSCH₃, C=NH, CNH₂, CNHCH₃, CNHCOOCH₃, CNHCN, SO₂ o N;

 B es CH, CH₂, CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, N, NH o NCH₃ y n es 0 ó 1, y

 D es CH, CH₂, CHF, CHCl, CHBr, CHI, C=O, O, N, NH o NCH₃;
10 con varias condiciones como se indica en WO 00/40226.

 Especialmente los compuestos preferidos son aquellos de fórmula (II)

15



en donde X es O (sumanirol) o S (compuesto III) (véase WO 00/40226 y
patente de E.U.A. No. 5,273,975 que se incorpora en su totalidad, por
20 referencia). Particularmente se prefieren los compuestos en las series útiles
para el tratamiento de disfunción sexual, especialmente (R)-5,6-dihidro-5-
(metilamino)-4H-imidazo[4,5-j]-quinolin-2(1H)-tione y sales farmacéuticamente

24

aceptables como también sumanirol que es (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-quinolin-2(1H)-ona y sales farmacéuticamente aceptables.

Aceptabilidad farmacéutica se refiere a aquellas propiedades que proveen adaptabilidad para administración a un sujeto que incluye
5 requerimientos de agencias gubernamentales, aceptación del paciente y requerimientos químicos y físicos que permiten la fabricación, estabilidad, biodisponibilidad en un sujeto y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de los siguientes ácidos: maleico, metansulfónico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, benzoico, cítrico, tartárico,
10 fumárico y similares.

El LogP de (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-quinolin-2(1H)-ona se estimó en 1.62 utilizando el software logKow (Syracuse Research Corporation, North Syracuse, NY 13212; véase también Meylan and Howard, supra). De acuerdo con la presente invención, se espera que este
15 compuesto produzca valores C_{max} superiores y valores T_{max} inferiores al momento de la administración a la dermis que los que se obtienen mediante administración subcutánea.

Las sustancias hidrófobas adicionales dentro del alcance de la presente invención incluyen ejemplos no limitativos de hidantoinas
20 anticonvulsionantes, ácidos barbitúricos, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de ciclooxigenasa, nucleósidos antivirales y pineno y sus derivados como se muestra en el cuadro 1 a continuación.

25

CUADR 1

Valores LogP de sustancias hidrófobas

	Compuesto	LogS _w (moles/L)	LogP _{oct} *	Referencia
5	HIDANTOINAS ANTICONVULSIONANTES			Stella et al, J. Pharm. Sci, 88:775- 79, 1999
	5,5-difenilhidantoina	-4.10	3.80	
	3-pentanoiloximetil-5,5-difenilhidantoina	-4.68	4.23	
	3-octanoiloximetil-5,5-difenilhidantoina	-6.52	5.60	
	Anetoltritiona	-5.80	5.07	
	Ditioletona	-2.48	2.59	
	5-fenilditioletona	-5.64	4.95	
	Dimetiltioletona	-3.42	3.29	
10	ACIDOS BARBITURICOS			Pranker et al Int. J. Pharm. 112:1-15, 1994
	Acido 5,5-dimetilbarbitúrico	-1.74	2.04	
	Acido 5-Me-5-etilbarbitúrico	-1.23	1.66	
	Acido 5-Me-5-alilbarbitúrico	-1.16	1.60	
	Acido 5-Me-5-fenilbarbitúrico	-2.38	2.51	
	Acido 5-Me-5-(3-metilbut-2-enil)barbitúrico	-2.60	2.68	
	Acido 5,5-dietilbarbitúrico	-1.40	1.78	
	Acido 5-Et-5-iPr-barbitúrico	-2.15	2.34	
	Acido 5-Et-5-alil-barbitúrico	-1.61	1.64	
15	Acido 5-Et-5-fenil-barbitúrico	-2.32	2.47	
	Acido 5-Et-5-(3-metilbut-2-enil)-barbitúrico	-2.25	2.42	
	Acido 5,5-difenilbarbitúrico	-4.20	3.87	
	Acido 5,5-di-iPr-barbitúrico	-2.77	2.81	
	Acido 5-iPr-5-alil-barbitúrico	-1.71	2.01	
	Acido 5-iPr-5-(3-metilbut-2-enil)-barbitúrico	-2.59	2.67	

5

10

15

Acido 5-tBut-5-(3-metilbut-2-enil)-barbitúrico	-3.55	3.39	
Acido 5-dialil-barbitúrico	-2.08	2.29	
Acido 5-alil-5-fenilbarbitúrico	-2.37	2.51	
Acido 5-dietil-2-tiobarbitúrico	-2.17	2.36	
Acido 5-Et-5-(1-metilbutil)-2-tiobarbitúrico	-3.68	3.49	
Acido 5,5-(CH ₂) ₂ -barbitúrico	-1.89	2.15	
Acido 5,5-(CH ₂) ₃ -barbitúrico	-1.66	1.98	
Acido 5,5-(CH ₂) ₄ -barbitúrico	-2.35	3.97	
Acido 5,5-(CH ₂) ₅ -barbitúrico	-3.06	3.02	
Acido 5,5-(CH ₂) ₆ -barbitúrico	-3.17	3.10	
Acido 5,5-(CH ₂) ₇ -barbitúrico	-2.98	2.96	
Acido 5,5-(CH ₂) ₁₀ -barbitúrico	-4.59	4.16	
Acido 5,5-(CH ₂) ₅ -2-tiobarbitúrico	-3.46	3.32	
Acido 5,5-(CH ₂) ₁₁ -barbitúrico	-5.80	5.07	
INHIBIDORES DE PROTEASA DE VIH			Williams et al., Adv. Drug Del. Rev. 39:211-238, 1999
Didanosina	-0.90	1.48	
Delavirdina	-4.76	4.29	
Efavirenz	-4.57	4.15	
Indinavir	-3.94	3.68	
Ritonavir	-5.16	4.52	
Amprenavir	-4.00	3.72	
Saquinavir	-4.33	3.97	
N-(3((1R)-1-[(6R)-4-hidroxi-2-oxo-6-feniltil-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]propil)fenil)-5-(trifluorometil)-2-piridinsulfonamida	-8.00*	6.71	log P estimado utilizando el programa SRC (Meylan, et al. J. Pharm. Sci. 84:83-92, 1995.)
NUCLEOSIDOS ANTIVIRALES			Kristl, Med. Res. Rev. 7:417-440, 1999
N2-acetilaciclovir	-1.92	2.17	
O-acetilaciclovir	-0.86	1.38	
N2,O-diacetilaciclovir	-2.70	2.75	

20

28 27

5

10

PINENO Y DERIVADOS			Fichan et al., J. Chem. Eng. Data 44:773-777, 1999
α-pineno	-3.66	3.47	
β-pineno	-3.91	3.66	
Limoneno	-3.41	3.28	
Myrceno	-3.58	3.41	
Borneol	-2.62	2.69	
Alcohol fenchílico	-2.27	2.43	
Oxido de pineno	-2.59	2.67	
α-ionona	-3.06	3.02	
Carveol	-1.88	2.14	
Linalool	-2.00	2.23	
α-terpineol	-1.91	2.16	
Carvona	1.67	1.99	
INHIBIDORES DE CICLOOXIGENASA			Log P estimado utilizando el programa SRC (Meylan, et al. J. Pharm. Sci. 84: 83-92, 1995.)
Celecoxib	-3.66*	3.47	
Valdecoxib	-2.59*	2.67	
Parecoxib	-3.16*	3.10	

*Log P_{oct} se calculó como *Log P_{oct} = (0.99 – logSw)/1.34 salvo en donde se indique de otra forma.

El perfil farmacocinético para compuestos individuales variará de conformidad con las propiedades químicas de los compuestos. Por ejemplo, los compuestos que son pequeñas moléculas hidrófobas que tienen un peso molecular de no más de 1000 Daltons se espera que muestren cambios importantes en comparación con los métodos parenterales tradicionales de administración, tal como inyección intramuscular, subcutánea o subdérmica. Además, los compuestos que son hidrófobos y relativamente grandes, que tienen un peso molecular de al menos 1000 Daltons como también grandes compuestos de al menos 2000 Daltons, al menos 4000 Daltons, al menos 10,000 Daltons y superiores muestran los cambios más importantes en

comparación con los métodos parenterales tradicionales de administración, tales como inyección intramuscular, subcutánea o subdérmica.

Se cree que el perfil de absorción mejorado es particularmente evidente para sustancias que no son bien absorbidas cuando se inyectan subcutáneamente tal como, por ejemplo, sustancias hidrófobas y, en particular, macromoléculas hidrófobas. Las macromoléculas y, en particular, macromoléculas hidrófobas son, en general, no bien absorbidas subcutáneamente y esto puede deberse, no solamente a su tamaño con relación al tamaño de poro capilar, también puede deberse a su difusión lenta a través del intersticio debido a su tamaño e hidrofobicidad. Debe entenderse que las macromoléculas hidrófobas pueden poseer dominios hidrófobos discretos. En contraste, las pequeñas moléculas que son hidrófilas generalmente se absorben bien cuando se administran subcutáneamente y es posible que ningún perfil de absorción mejorado pueda observarse al momento de la inyección en la dermis en comparación con la absorción después de la administración subcutánea.

Las sustancias hidrófobas dentro del alcance de la presente invención pueden incluir conjugados que se unen covalentemente. Dichos conjugados pueden incluir ejemplos no limitativos de moléculas de alto o bajo peso molecular conjugadas con polietilenglicol (PEG) y otros polímeros (para revisión, véase Veronese, *Biomaterials* 22:405-417, 2001). La unión covalente de PEG a una proteína puede incrementar en gran medida la vida media de la proteína en la sangre. Los conjugados proteína-proteína, es decir proteínas de

fusión, también se incluyen dentro del alcance de la presente invención, tales como, por ejemplo, conjugados Fv de una sola cadena (sFv) con proteínas efectoras (para revisión, véase Huston et al, *Int. Rev. Immunol* 10:195-217,1993). Los anticuerpos Fv de una sola cadena también pueden
5 conjugarse con pequeñas moléculas tales como marcas para formación de imágenes (véase por ejemplo, Begen et al, *Nat. Med* 2:979-984, 1996) y dichos conjugados también están dentro del alcance de la presente invención.

Por "farmacocinética mejorada", se refiere que se obtiene una mejora del perfil farmacocinético como se mide, por ejemplo, a través de
10 parámetros farmacocinéticos estándares tales como tiempo para máxima concentración en plasma (T_{max}), la magnitud de máxima concentración en plasma (C_{max}) o el tiempo para producir una concentración en plasma o sangre mínimamente detectable (T_{lag}). Por perfil de absorción mejorado, se refiere que la absorción es mejorada o es mayor como se mide por muchos
15 parámetros farmacocinéticos. La medición de parámetros farmacocinéticos y determinación de concentraciones mínimamente efectivas se realizan de manera rutinaria en la técnica. Se considera que los valores obtenidos son mejorados en comparación con una vía estándar de administración tal como por ejemplo, administración subcutánea o administración intramuscular. En
20 dichas comparaciones, es preferible, aunque no necesariamente esencial, que la administración en la dermis y administración en el sitio de referencia tal como tejido subcutáneo, implique los mismos niveles de dosis, es decir, la misma cantidad y concentración de fármaco, así como el mismo vehículo

portador. La administración al sitio de referencia puede ser a una velocidad de bolo de método de administración y/o la administración puede ser a la misma velocidad que la administración a la dermis ya sea a una velocidad de bolo de administración o a una velocidad de administración de infusión más lenta. La

5 administración al sitio de referencia a una velocidad de bolo de administración es preferible para obtener una mejora comparativa de absorción sistémica, en tanto que dicha administración de bolo de sustancias hidrófobas al tejido subcutáneo muestre una velocidad disminuida de absorción sistémica en comparación con la absorción de sustancias las cuales son hidrófilas o

10 sustancias las cuales son menos hidrófobas que la sustancia de prueba (véase por ejemplo, Fuji et al., *Exp. Anim.* 48:241-246, 1999). De esta forma, la mejora en la absorción sistémica según se refleja en parámetros farmacocinéticos, es más pronunciada siguiendo la administración a la dermis en comparación con valores medidos siguiendo la administración subcutánea

15 de bolo.

La comparación también puede ser a la misma velocidad de administración en términos de cantidad y volumen por unidad de tiempo. Así, por ejemplo, la administración de una sustancia farmacéutica determinada a la dermis a una concentración tal como 100 $\mu\text{g/ml}$ y velocidad de 100 μL por

20 minutos durante un período de 5 minutos, de preferencia, sería comparada con la administración de la misma sustancia farmacéutica en el espacio subcutáneo a la misma concentración de 100 $\mu\text{g/ml}$ y velocidad de 100 μL por minuto durante un período de 5 minutos.



La administración de una sustancia hidrófoba a la dermis se refiere a que la sustancia se coloca de tal manera que la sustancia fácilmente llega a la dermis papilar altamente vascularizada y se absorbe rápidamente hacia los capilares sanguíneos y/o vasos linfáticos para hacerse

5 sistémicamente biodisponible. Esto puede resultar de la colocación de la sustancia en la región superior de la dermis, es decir, la dermis papilar o en la porción superior de la dermis reticular relativamente menos vascular, de modo que la sustancia se disperse fácilmente hacia la dermis papilar.

La piel de mamífero contiene dos capas, como se discutió

10 anteriormente, específicamente, la epidermis y dermis. La epidermis está conformada de cinco capas, el estrato córneo, el estrato lúcido, el estrato granuloso, el estrato espinoso y el estrato germinativo y la dermis está conformada de dos capas, la dermis papilar superior y la dermis reticular más profunda. El grosor de la dermis y epidermis en humanos varía de individuo a

15 individuo, y dentro de un individuo, en diferentes lugares en el cuerpo. Por ejemplo, se ha reportado que la epidermis varía en grosor de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 μm y la dermis varía en grosor oscilando justo debajo de la epidermis a una profundidad de menos de 1 mm en algunas regiones del cuerpo hasta justo debajo de 2 a aproximadamente 4

20 mm en otras regiones del cuerpo dependiendo del reporte de estudio particular (Hwang et al., *Ann Plastic Surg* 46:327-331, 2001; Southwood, *Plast. Reconstr. Surg* 15:423-429, 1955; Rushmer et al., *Science* 154:343-348, 1966). La presente invención con respecto a la administración a humanos,

abarca el suministro de sustancias a la dermis en cualquier lugar deseado en el cuerpo. De esta forma, la profundidad de colocación de la sustancia dependerá de la profundidad de la dermis en el lugar deseado. Dicha colocación, puede ser por ejemplo desde hasta aproximadamente 1 mm en
5 ciertos casos para piel abdominal (Hwang et al., *supra*) o hasta aproximadamente 4 mm en ciertos caso para piel del dorso (Rushmer et al., *supra*).

Para la mayoría de las áreas de la piel humana, se prefiere colocar una sustancia primordialmente a una profundidad de por lo menos
10 aproximadamente 0.3 mm, de preferencia, por lo menos aproximadamente 0.4 mm y particularmente por lo menos aproximadamente 0.5 mm hasta una profundidad de no más de aproximadamente 2.5 mm, preferiblemente, no más de aproximadamente 2.0 mm y de preferencia no más de aproximadamente 1.7 mm, lo cual dará como resultado rápida absorción de sustancias
15 macromoleculares y/o hidrófobas. Se considera que la colocación de la sustancia principalmente a mayores profundidades y/o en la porción inferior de la dermis reticular, da como resultado que la sustancia sea lentamente absorbida en la dermis reticular menos vascular o en la región subcutánea con lo cual daría como resultado una absorción reducida de sustancias
20 macromoleculares y/o hidrófobas. El suministro controlado de un sustancia a la dermis debajo de la dermis papilar en la dermis reticular, pero suficientemente encima de la interfaz entre la dermis y el tejido subcutáneo, debe permitir una migración suficiente (hacia fuera) de la sustancia hacia el

lecho microcapilar (en la dermis papilar) linfático y vascular (no alterado), en donde puede ser absorbida hacia una circulación sistémica a través de estos microcapilares sin ser secuestrada en tránsito por cualquier otro compartimiento de tejido cutáneo.

5 La presente invención provee un método para el tratamiento terapéutico mediante el suministro de un fármaco hidrófobo u otra sustancia a un sujeto humano o animal no humano al dirigir directamente la dermis, en donde el fármaco o sustancia es administrado a través de cualquiera de una variedad de dispositivos de acceso dérmico. Se ha encontrado que las

10 sustancias administradas de acuerdo con los métodos de la invención, presentan parámetros farmacocinéticos mejorados, y son más aconsejables desde el punto de vista clínico que las observadas para la misma sustancia administrada por inyección subcutánea, es decir, por administración subcutánea de bolo.

15 El dispositivo de microporación o dispositivo de acceso dérmico utilizado para administración a la dermis de acuerdo con la invención, no es crítico siempre que penetre la piel de un sujeto en la profundidad dirigida deseada a la dermis sin pasar a través de la dermis hacia el tejido subcutáneo. En la mayoría de los casos, el dispositivo penetrará la piel y a

20 una profundidad de aproximadamente 0.5-2 mm. El medio de acceso dérmico puede comprender agujas de inyección convencionales, catéteres o microagujas de todos tipos conocidos, empleadas individualmente o en disposiciones de agujas múltiples. El medio de acceso dérmico puede

comprender dispositivos sin agujas que incluyen dispositivos de inyección balística. Los términos "aguja" y "agujas" como se utilizan en la presente, pretenden abarcar cualquier estructura de tipo agua. El término microagujas como se utiliza en la presente, pretende abarcar estructuras más pequeñas a

5 aproximadamente calibre 30, por lo regular a aproximadamente calibre 31-50 cuando dichas estructuras son de naturaleza cilíndrica. Las estructuras no cilíndricas abarcadas por el término microaguja, por lo tanto, serían de un diámetro comparable e incluyen formas piramidales, rectangulares, octagonales, acufiadas, y otras formas geométricas.

10 Los dispositivos de microporación o acceso dérmico también incluyen dispositivos de inyección de fluido ballístico, dispositivos de suministro de polvo por inyección, dispositivos de suministro piezoeléctricos, electromotores, electromagnéticos, dispositivos de suministro asistidos por gas, los cuales penetran directamente la piel para proveer acceso para

15 suministro o directamente suministran sustancias al lugar dirigido dentro del espacio dérmico. La profundidad dirigida de suministro de sustancias a través del medio de acceso dérmico puede ser controlada manualmente por el médico, o con o sin la asistencia de medios indicadores para indicar el momento en que se alcanza la profundidad deseada. Sin embargo, de

20 preferencia, el dispositivo tiene medios estructurales para controlar la penetración en la piel a la profundidad deseada dentro de la dermis. Esto se realiza por lo regular por medio de un área ensanchada o cubo asociado con el eje del medio de acceso dérmico que puede tener la forma de una

estructura de refuerzo o plataforma a la cual se fijan las agujas. La longitud de microagujas como medio de acceso dérmico, de preferencia son inferiores a 2 mm de longitud. Se pueden utilizar en la invención como microagujas individuales o en un ensamble de microagujas múltiples en disposiciones lineales o bidimensionales a manera de incrementar la velocidad de suministro o la cantidad de sustancia suministrada en un período determinado. Las microagujas pueden ser incorporadas en una variedad de dispositivos tales como soportes y alojamientos que también pueden servir para limitar la profundidad de penetración. Los dispositivos de acceso dérmico de la invención también pueden incorporar depósitos para contener la sustancia antes de suministro o bombas u otros medios para suministrar el fármaco u otra sustancia bajo presión. Alternativamente, el dispositivo que aloja los dispositivos de acceso dérmico pueden estar enlazados externamente a dichos componentes adicionales.

Las microagujas adecuadas para administración a la dermis, por ejemplo, pueden tener las dimensiones de aproximadamente 250 micras de diámetro externo, y menos de 2 mm de longitud expuesta. Las microagujas pueden estar construidas de acero, otros metales tales como cobre, níquel, titanio o mezclas de los mismos, silicio, cerámica, plástico, o cualquier material adecuado o combinaciones de los mismos.

La farmacocinética de tipo intravenoso se obtiene al administrar una sustancia a la dermis en contacto íntimo con la microvasculatura capilar y microvasculatura linfática de la dermis capilar. Se entenderá que los términos

microcapilares o lechos capilares de la dermis pretenden referirse a trayectorias de drenaje ya sea vascular o linfático dentro de la dermis.

Sin la intención de limitarse a cualquier mecanismo teórico de acción, se considera que la rápida absorción observada tras la administración en la dermis, se obtiene como resultado de los abundantes plexos de vasos sanguíneos y linfáticos en la dermis. Sin embargo, no se espera que la presencia de plexos sanguíneos y linfáticos en la dermis produzca una absorción mejorada de sustancias hidrófobas debido a que las sustancias tienden a dividirse en compartimentos lipófilos en una manera de depósito para así disminuir su disponibilidad para absorción. La absorción mejorada observada tras la administración de una sustancia hidrófoba a la dermis, sin embargo, puede resultar de la falta de células grasas, y por lo tanto, la ausencia sustancial de compartimentos lipófilos en la dermis. Otra posible contribución a la absorción mejorada inesperada obtenida tras el suministro de sustancias hidrófobas a la dermis, puede resultar de un incremento en flujo sanguíneo y permeabilidad capilar causada por inyección en la dermis. Por ejemplo, se sabe que una inserción por pinchazo a una profundidad de 3 mm produce un incremento en flujo sanguíneo y se ha postulado que esto es independiente del estímulo de dolor y debido a liberación de tejido de histamina (Arildsson et al., *Microvascular Res.* 59:122-130, 2000). Esto también es consistente con la observación de que una respuesta inflamatoria aguda producida en respuesta a lesión en la piel produce un incremento transitorio en flujo sanguíneo y permeabilidad capilar (véase *Physiology*,

Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin, Segunda Edición, L.A. Goldsmith, Ed., Oxford Univ. Press, New York, 1991, p. 1060; Wilhem, Rev. Can. Biol. 30:153-172, 1971). Al mismo tiempo, se esperaría que la inyección en la dermis incrementa la presión intersticial. Se sabe que incrementar la

5 presión intersticial a partir de valores desde un valor normal de aproximadamente -7 mmHg a aproximadamente +2 mmHg distiende los vasos linfáticos e incrementa el flujo linfático (Skobe et al., *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 5:14-19, 2000). De esta forma, se cree que la presión intersticial incrementada producida por inyección en la dermis genera flujo linfático

10 incrementado y absorción incrementada de sustancias inyectadas en la dermis.

Los métodos de administración útiles para llevar a cabo la invención, incluyen tanto suministro de bolo e infusión de fármacos y otras sustancias a sujetos humanos o animales. Una dosis de bolo es una sola

15 dosis suministrada en una sola unidad de volumen durante un período relativamente breve, por lo regular aproximadamente 10 minutos o menos, preferiblemente aproximadamente 2 minutos o menos. La administración mediante administración de bolo puede ser a través de un dispositivo adecuado para acceder a la dermis que también contiene un mecanismo para

20 impulsar la sustancia hacia la dermis, tal como por ejemplo una aguja o microaguja acoplada a una jeringa accionada por una bomba. Alternativamente, el suministro con jeringa y aguja puede ser utilizado manualmente mediante presión y al mismo tiempo monitorear el tiempo de

inyección, por lo regular aproximadamente 2 minutos o menos, con la segunda manecilla de un reloj.

La administración por infusión comprende administrar un fluido a una velocidad seleccionada que puede ser constante o variable, durante un

5 período relativamente más extenso, por lo regular mayor a aproximadamente 10 minutos. Para suministrar una sustancia, el dispositivo de acceso dérmico se coloca adyacente a la piel de un sujeto proveyendo acceso directamente dirigido dentro de la dermis y la sustancia o sustancias son suministradas o administradas en la dermis en donde pueden actuar localmente o pueden ser

10 absorbidas en la corriente sanguínea y ser distribuidas sistemáticamente. El dispositivo de acceso dérmico puede estar conectado a un depósito que contiene la sustancia o sustancias que serán suministradas. El suministro desde el depósito en la dermis puede ocurrir ya sea de manera pasiva, sin la aplicación de la presión externa u otros medios de accionamiento a la

15 sustancia o sustancias que serán suministradas, y/o de manera activa, con la aplicación de presión u otro método de accionamiento. Ejemplos de dispositivos generadores de presión preferidos incluyen bombas, jeringas, membranas elastoméricas, presión de gas, bombeo piezoeléctrico, electromotriz, electromagnético, o resortes o arandelas Belleville o

20 combinaciones de los mismos. Si se desea, la velocidad de suministro de la sustancia puede ser controlada de manera variable a través de los medios generadores de presión. Como resultado, la sustancia ingresa a la dermis y es absorbida en una cantidad y a una velocidad suficiente para producir un

resultado clínicamente eficaz. Los resultados clínicamente eficaces, como se hace referencia en la presente, pretenden incluir respuestas diagnóstica y terapéuticamente útiles, que resultan de la administración de una sustancia o sustancias.

5 Las sustancias hidrófobas de la presente invención están en una formulación adecuada para administración a la dermis. La sustancia hidrófoba puede tener forma de una solución en un vehículo no acuoso o un vehículo el cual es una mezcla de agua y un cosolvente. Los vehículos no acuosos y/o cosolventes incluyen azúcares y polímeros hidrófilos de alto peso molecular
10 (véase por ejemplo, Yalkowsky, *Solubility and Solubilization in Aqueous Media*, Oxford University Press, New York, 1999). Ejemplos no limitativos de dichos cosolventes incluyen etanol, propilenglicol, glicerina, sorbitol, polietilenglicol 400, polietilenglicol 4000, poloxámero 188, carbonato de propileno, polivinilpirrolidona, dimetil isosorbide, *N*-metilpirrolidona y
15 combinaciones de los mismos. Entre estas formulaciones, el vehículo portador para la sustancia hidrófoba contendrá por lo menos un cosolvente a una concentración de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% sobre una base de peso/peso. Las formulaciones preferidas contendrán por lo menos un cosolvente a una concentración de por lo menos aproximadamente 10%, por
20 lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 40% hasta aproximadamente 50% o más en un medio acuoso, sobre una base de peso/peso. También se pueden utilizar mezclas de cosolventes.

Los agentes activos de superficie, es decir, agentes tensioactivos, también pueden estar presentes en la formulación como agentes de solubilización. Dichos agentes tensioactivos pueden ser aniónicos, catiónicos, zwitteriónicos o no iónicos, (véase por ejemplo, Yalkowsky, *supra*, pp. 236-320). Ejemplos no limitativos de agentes tensioactivos adecuados incluyen fosfolípidos tales como lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, sulfosuccinato de dioctilsodio, nonoxinol 9, nonoxinol 10, octoxinol 9, poloxámeros, poliexileno (8), mono- y diglicéridos caprílicos/cápricos (por ejemplo, Labrasol™ de Gattefossé), polioxietilen (35)-aceite de ricino, polioxietilen (20)-éter cetoestearílico, polioxietilen (40)-aceite de ricino hidrogenado, polioxietilen (10)-éter oleílico, polioxietilen (40)-estearato, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80 (por ejemplo, Tween™ 80 de ICI), laurato de propilenglicol (por ejemplo, Lauroglicol™ de Gattefossé), laurilsulfato de sodio, monolaurato de sorbitan, monooleato de sorbitan, monopalmitato de sorbitan, monoestearato de sorbitan, tiloxapol, y mezclas de los mismos.

Las formulaciones que contienen agentes tensioactivos comprenden, de preferencia, de aproximadamente 1% o menos hasta aproximadamente 15% de agente tensioactivo sobre una base de peso/peso. Las concentraciones de agente tensioactivo preferidas son de por lo menos aproximadamente 2%, por lo menos aproximadamente 3%, por lo menos aproximadamente 4% hasta aproximadamente 5% sobre una base de peso/peso.

La sustancia hidrófoba también puede estar en forma de nanopartículas o nanocristales dispersos o suspendidos en un medio acuoso. En dicha formulación, la sustancia hidrófoba es un material en nanopartículas, es decir, que tiene D_{90} inferior a aproximadamente $1\ \mu\text{m}$ (D_{90} siendo un diámetro para que 90% en peso de las partículas sean más pequeñas que este diámetro en su dimensión más extensa). En dichas formulaciones de material en nanopartículas, el tamaño de partícula promedio en peso, por lo regular es de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 800 nm, por ejemplo aproximadamente 150 nm a aproximadamente 600 nm, o aproximadamente 200 nm a aproximadamente 400 nm. Las nanopartículas también pueden tener un tamaño de partícula D_{25} de aproximadamente 450 nm a aproximadamente 1000 nm y preferiblemente aproximadamente 500 nm a aproximadamente 900 nm, (D_{25} siendo un diámetro de modo que 25% en peso de las partículas sean más pequeñas que este diámetro en su dimensión más extensa). Las composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de dichas formulaciones de material en nanopartículas de la sustancia hidrófoba pueden ser útiles en los métodos de la presente invención.

Se conocen numerosos procedimientos para la preparación de composiciones en nanopartículas de agentes terapéuticos. Algunos de estos procedimientos utilizan medios mecánicos, tales como molienda, para reducir el tamaño de partícula a una escala nano, y otros precipitan partículas de tamaño nano a partir de solución. Los procedimientos ilustrativos se describen en las publicaciones de patentes mencionadas a continuación.

- Patente de E.U.A. No. 4,826,689 para Violanto & Fischer.
- Patente de E.U.A. No. 5,145,684 para Liversidge *et al.*
- Patente de E.U.A. No. 5,298,262 para Na & Rajagopalan.
- Patente de E.U.A. No. 5,302,401 para Liversidge *et al.*
- 5 Patente de E.U.A. No. 5,336,507 para Na & Rajagopalan.
- Patente de E.U.A. No. 5,340,564 para Illig & Sarpotdar.
- Patente de E.U.A. No. 5,346,702 para Na & Rajagopalan.
- Patente de E.U.A. No. 5,352,459 para Hollister *et al.*
- Patente de E.U.A. No. 5,354,560 para Lovrecich.
- 10 Patente de E.U.A. No. 5,384,124 Courteille *et al.*
- Patente de E.U.A. No. 5,429,824 para June.
- Patente de E.U.A. No. 5,503,723 para Ruddy *et al.*
- Patente de E.U.A. No. 5, 510,118 para Bosch *et al.*
- Patente de E.U.A. No. 5,518,187 para Bruno *et al.*
- 15 Patente de E.U.A. No. 5,518,738 para Eickhoff *et al.*
- Patente de E.U.A. No. 5,5534,270 para De Castro.
- Patente de E.U.A. No. 5,536,508 para Canal *et al.*
- Patente de E.U.A. No. 5,552,160 para Liversidge *et al.*
- Patente de E.U.A. No. 5,560,931 para Eickhoff *et al.*
- 20 Patente de E.U.A. No. 5,560,932 para Bagchi *et al.*
- Patente de E.U.A. No. 5,565,188 para Wong *et al.*
- Patente de E.U.A. No. 5,569,448 para Wong *et al.*
- Patente de E.U.A. No. 5,571,536 para Eickhoff *et al.*

Patente de E.U.A. No. 5,573,783 para Desieno & Stetsko.

Patente de E.U.A. No. 5,580,579 para Ruddy *et al.*

Patente de E.U.A. No. 5,585,108 para Ruddy *et al.*

Patente de E.U.A. No. 5,587,143 para Wong.

5 Patente de E.U.A. No. 5,591,456 para Franson *et al.*

Patente de E.U.A. No. 5,622,938 para Wong.

Patente de E.U.A. No. 5,662,883 para Bagchi *et al.*

Patente de E.U.A. No. 5,665,331 para Bagchi *et al.*

Patente de E.U.A. No. 5,718,919 para Ruddy *et al.*

10 Patente de E.U.A. No. 5,747,001 para Wiedmann *et al.*

Publicación de Patente Internacional No. WO 93/25190.

Publicación de Patente Internacional No. WO 96/24336.

Publicación de Patente Internacional No. WO 97/14407.

Publicación de Patente Internacional No. WO 98/35666.

15 Publicación de Patente Internacional No. WO 99/65469.

Publicación de Patente Internacional No. WO 00/18374.

Publicación de Patente Internacional No. WO 00/27369.

Publicación de Patente Internacional No. WO 00/30615.

20 Un experto en la técnica adaptará fácilmente los procedimientos descritos en la presente para la preparación de la sustancia hidrófoba en forma de nanopartícula.

Los ejemplos ilustrativos se describen a continuación.

EJEMPL 1

Este ejemplo ilustra la absorción sistémica mejorada de (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-tione tras la administración a la dermis.

El compuesto (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-tione tiene un valor logP estimado de 1.62 utilizando software logKow (Syracuse Research Corporation, North Syracuse, NY 13212, ver también Meylan y Howard, *supra*). De acuerdo con la presente invención, este compuesto muestra tener niveles de plasma más altos y parámetros farmacocinéticos mejorados tras la administración a la dermis que aquel producido tras la administración subcutánea.

Se utilizaron seis mini-cerdos de Yucatán con un peso de 20-25 kg. Se prepararon soluciones de (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-tione a concentraciones de 10 mg/mL a pH 5.5 en regulador de citrato/fosfato con dextrosa suficiente para obtener la isotonicidad, y recibieron (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-tione a través de las siguientes vías: (A) bolo intravenoso, (B) inyección subcutánea, y (C) inyección a la dermis a través de una disposición de microagujas. Se utilizó un total de seis animales en un diseño de cruzamiento completo en donde cada animal recibió una dosis de 1.0 mg a través de todas las vías de administración en un volumen de inyección de 0.1 mL.

95

La dosis intravenosa se administró en un catéter en una vena del oído. El suministro subcutáneo fue a través de una aguja de calibre 30 estándar de 1.27 cm. El suministro a la dermis fue a través de una disposición de microagujas de tres puntos que tiene tres agujas de calibre 34 con una separación de 7 mm y profundidad de 1 mm al costado derecho del animal entre la caja torácica y la pata posterior. La administración subcutánea intravenosa fue a través de inyección manual en segundos. La administración a la dermis fue a una velocidad de 90 µL/min a través de una bomba de jeringa.

El diseño del estudio fue un cruzamiento completo, con cada animal recibiendo administración intravenosa, subcutánea y dérmica. Cada animal recibió tres tratamientos durante un período de dos semanas con un período de lavado mínimo de 2 días entre dosis posteriores. La dosificación fue de acuerdo al programa mostrado a continuación en el cuadro 2.

CUADRO 2

Programa de dosificación*

Animal	Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4		Semana 5
	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Dosis 4	Dosis 5	Dosis 6	Dosis 7	Dosis 8	Dosis 9
1	IV	ID	SC						
2	ID	SC	IV						
3				SC	IV	ID			
4				IV	ID	SC			
5							ID	SC	IV
6							SC	ID	IV

IV representa administración intravenosa, SC representa administración subcutánea e ID representa administración a la dermis.

Se obtuvieron muestras sanguíneas del puerto de acceso de la vena cava inmediatamente antes de dosificación y 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 minutos y 2, 3, 4, 6, 8, 10, 14 y 24 horas después de administración. La temporización se inició en el cese de inyección para un método determinado.

- 5 Se recolectaron muestras venosas en tubos Vacutainer que contiene EDTA, centrifugados a aproximadamente 1000 g durante 10 minutos a 4°C. Después de centrifugación, la capa de plasma se transfirió a frascos de almacenamiento de plástico y se almacenaron congelados a -70°C hasta que fueron analizados.
- 10 La prueba de las muestras en plasma de cerdo se realizó a través de análisis de CLAR. Los resultados se muestran a continuación en el cuadro 3.

ASB 92

CUADR 3

Concentraciones de plasma (ng/mL) de (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*f*]-quinolin-2(1H)-tione después de administración a través de diversas vías en mini-cerdos de Yucatán.

5

10

Tiempo	IV		ID		SC	
	Promedio	DE	Promedio	DE	Promedio	DE
5 min	29.8	7.0	24.8	12.4	10.0	2.2
10 min	20.5	4.5	22.5	9.0	15.3	3.0
15 min	18.5	4.2	16.4	6.2	16.0	1.7
20 min	15.3	2.2	18.0	6.6	14.5	1.8
30 min	13.1	2.4	14.0	2.4	14.0	0.9
45 min	10.7	2.3	9.9	2.7	9.9	3.1
1 hr	9.1	1.5	9.0	1.6	8.9	1.4
2 hr	6.7	1.4	5.7	1.9	5.6	1.4
3 hr	2.8	2.8	4.2	1.5	4.1	2.0
4 hr	1.8	1.5	3.8	1.4	2.2	1.9
6 hr	2.6	4.1	0.4	1.0	1.6	3.3
8 hr	0	0	0	0	0.6	1.8
10 hr	0	0	0	0	0	0
14 hr	0	0	0	0	0	0
24 hr	0	0	0	0	0	0

*El fármaco se dio a través de administración intravenosa (IV), administración subcutánea (SC y administración a la dermis (ID). La dosis intravenosa se administró al subgrupo de dosificación de 1.0 mg en una vena del oído.

15

Como se muestra en el cuadro 3, la administración en la dermis tendió a producir niveles de plasma más altos de fármaco que aquel producido tras administración subcutánea. El análisis de los datos mediante heterogeneidad de análisis de regresión reveló que los valores obtenidos después de administración a la dermis y administración intravenosa no fueron diferentes entre sí, pero sí deferentes a los valores obtenidos después de administración subcutánea.

20

98

Los parámetros farmacocinéticos se estimaron utilizando Watson Drug Metabolism Laboratory Information Management System, versión 6.2.0.02 (Innaphase Corp., Filadelfia, PA). Los parámetros determinados fueron la máxima concentración de plasma C_{max} , tiempo para máxima concentración de plasma T_{max} , área bajo la curva estimada para $t = \infty$, T_{max} y la vida media para disminución en concentración de plasma, $T_{1/2}$.

Los parámetros farmacocinéticos se muestran a continuación en el cuadro 4.

10

CUADRO 4

Parámetros farmacocinéticos promedio ($\pm$ desviación estándar) de (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*f*]-quinolina-2(1H)-tione después de administración a través de diversas vías^a, en mini-cerdos de Yucatán

15

PARAMETRO	Dosis de 1.0 mg		
	IV (n=6)	ID (n=6)	SC (n=6)
Dosis (μ g/kg)	40.9 (3.2)	41.3 (3.9)	40.3 (3.4)
C_{max} (ng/mL)	29.8 (7.0)	26.7 (10.2)	16.9 (2.6)
T_{max} (hr)	0.083 (0.000)	0.139 (0.101)	0.222 (0.068)
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng*hr/mL)	32.4 (8.2)	33.6 (9.0)	32.1 (9.2)
$T_{1/2}$ (hr)	1.45 (0.38)	1.61 (0.70)	1.5 (0.53)

20

^aEl fármaco se dio mediante administración intravenosa (IV), administración subcutánea (SC) y mediante administración a la dermis (ID).

Como se muestra en el cuadro, los valores C_{max} fueron consistentemente mayores y los valores T_{max} fueron consistentemente menores después de administración a la dermis que los valores para los mismos parámetros obtenidos después de administración subcutánea de la

5 sustancia hidrófoba, (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolina-2(1H)-tione.

Debido a que se pueden hacer diversos cambios en los métodos y composiciones anteriores sin apartarse del alcance de la invención, se pretende que toda la materia contenida en la descripción anterior sea

10 interpretada como ilustrativa y no en un sentido limitativo.

Todas las referencias citadas en esta especificación se incorporan como referencia. La discusión de las referencias está destinada simplemente a resumir las aserciones hechas por sus autores y no se hace admisión de que alguna referencia constituya una técnica anterior pertinente

15 para patentabilidad. El solicitante se reserva el derecho a desafiar la precisión y relevancia de las referencias citadas.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REVINDICACIONES**

- 5 1.- Un método para administración sistémica de una sustancia hidrófoba a un mamífero, el método comprende suministrar la sustancia a la dermis del mamífero, en donde la absorción sistémica mejorada se produce en comparación con la absorción producida después de suministrar la sustancia subcutáneamente a través de inyección de bolo.
- 10 2.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la inyección subcutánea de bolo es suministrada en no más de 10 minutos.
- 3.- El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque la inyección subcutánea de bolo es
- 15 suministrada en no más de 2 minutos.
- 4.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es suministrada a la dermis mediante inyección de bolo.
- 5.- El método de conformidad con la reivindicación 4,
- 20 caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es suministrada a la dermis en no más de 10 minutos.

6.- El método de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es suministrada a la dermis en no más de 2 minutos.

5 7.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es suministrada a la dermis a través de inyección de bolo repetida.

8.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque por lo menos se mejora un parámetro farmacocinético después del suministro de la sustancia a la dermis en
10 comparación con el mismo parámetro farmacocinético después de la administración de la sustancia subcutáneamente a través de inyección de bolo.

9.- El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque el parámetro farmacocinético mejorado
15 comprende biodisponibilidad incrementada de la sustancia.

10.- El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque el parámetro farmacocinético mejorado comprende una disminución en T_{max} .

11.- El método de conformidad con la reivindicación 8,
20 caracterizado además porque el parámetro farmacocinético mejorado comprende un incremento en C_{max} .

✓ 102

12.- El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque el parámetro farmacocinético mejorado comprende una disminución en $T_{1/2}$.

5 13.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el suministro es a través de un microporo cutáneo creado por alguna proyección sólida, fuerza electromotriz, energía térmica o balística de gas.

10 14.- El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque el suministro es a través de por lo menos una aguja hueca.

15 15.- El método de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque por lo menos la aguja hueca comprende una disposición de microagujas.

16.- El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque la sustancia es suministrada mediante bomba de infusión, bomba piezoeléctrica, bomba electromotriz, bomba electromagnética, resorte Belleville, iontoforesis, o sonoforesis.

20 17.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba tiene un $\log P$ mayor a 1.5.

18.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la sustancia tiene una masa molecular de 1000 daltons o menos.

19.- El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es (*R*)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4-H-imidazo[4,5-*h*]-quinolina-2(1H)-tionea.

5 20.- El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque la sustancia es inhibidor de proteasa de VIH, N-(3-((1*R*)-1-((6*R*)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenetil-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)propil)fenil)-5-(trifluorometil)-2-piridinsulfonamida.

21.- El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque la sustancia es epirubicina.

10 22.- El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque la sustancia es valdecoxib, celecoxib o parecoxib.

23.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la sustancia tiene una masa molecular superior
15 a 1000 daltons.

24.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque la sustancia comprende una proteína.

25.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la sustancia comprende un conjugado
20 covalentemente unido.

26.- El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque la sustancia se selecciona del grupo que consta de un conjugado de proteína PEG y un conjugado de proteína sFv.

27.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la sustancia está en forma de nanopartículas o nanocristales.

5 28.- Un método de administración de una sustancia hidrófoba a un mamífero, el método comprende suministrar selectivamente la sustancia a la dermis del mamífero para obtener absorción sistémica de la sustancia desde la dermis.

29.- El método de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado además porque la absorción sistémica mejorada de la sustancia
10 se produce después de suministrar la sustancia a la dermis en comparación con la absorción producida después de suministrar la sustancia subcutáneamente a través de inyección de bolo.

30.- El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque la inyección subcutánea de bolo es
15 suministrada en no más de 10 minutos.

31.- El método de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado además porque la inyección subcutánea de bolo es suministrada en no más de 2 minutos.

32.- El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es suministrada a la
20 dermis mediante inyección de bolo.

33.- El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es suministrada a la dermis en no más de 10 minutos.

5 34.- El método de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es suministrada a la dermis en no más de 2 minutos.

35.- El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es suministrada a la dermis a través de inyección de bolo repetida.

10 36.- El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque por lo menos se mejora un parámetro farmacocinético después del suministro de la sustancia a la dermis en comparación con el mismo parámetro farmacocinético después de la administración de la sustancia subcutáneamente a través de inyección de
15 bolo.

37.- El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque el parámetro farmacocinético mejorado comprende biodisponibilidad incrementada de la sustancia.

20 38.- El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque el parámetro farmacocinético mejorado comprende una disminución en T_{max} .

39.- El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque el parámetro farmacocinético mejorado comprende un incremento en C_{max} .

5 40.- El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque el parámetro farmacocinético mejorado comprende una disminución en T_{lag} .

41.- El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque el suministro es a través de un microporo cutáneo creado por alguna proyección sólida, fuerza electromotriz, energía
10 térmica o balística de gas.

42.- El método de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado además porque el suministro es a través de por lo menos una aguja hueca.

43.- El método de conformidad con la reivindicación 42,
15 caracterizado además porque por lo menos la aguja hueca comprende una disposición de microagujas.

44.- El método de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado además porque la sustancia es suministrada mediante bomba de infusión, bomba piezoeléctrica, bomba electromotriz, bomba
20 electromagnética, resorte Belleville, iontoforesis, o sonoforesis.

45.- El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba tiene un $\log P$ mayor a 1.5.

108
107

46.- El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque la sustancia tiene una masa molecular de 1000 daltons o menos.

47.- El método de conformidad con la reivindicación 46,
5 caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4-H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolina-2(1H)-tione.

48.- El método de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque la sustancia es inhibidor de proteasa de VIH, N-(3-((1R)-1-[(6R)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenetil-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-3-
10 il]propil)fenil)-5-(trifluorometil)-2-piridinsulfonamida.

49.- El método de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque la sustancia es epirubicina.

50.- El método de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque la sustancia es valdecoxib, celecoxib o
15 parecoxib.

51.- El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque la sustancia tiene una masa molecular superior a 1000 daltons.

52.- El método de conformidad con la reivindicación 51,
20 caracterizado además porque la sustancia comprende una proteína.

53.- El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque la sustancia comprende un conjugado covalentemente unido.

54.- El método de conformidad con la reivindicación 53, caracterizado además porque la sustancia se selecciona del grupo que consta de una proteína PEG y una proteína sFv.

55.- El método de conformidad con la reivindicación 29,
5 caracterizado además porque la sustancia está en forma de nanopartículas o nanocristales.

56.- Un método de administración de una sustancia hidrófoba a un mamífero, el método comprende suministrar selectivamente la sustancia a la dermis del mamífero en donde se obtiene absorción sistémica de la
10 sustancia desde la dermis.

57.- El método de conformidad con la reivindicación 56, caracterizado además porque la absorción sistémica mejorada de la sustancia se produce después de suministrar la sustancia a la dermis en comparación con la absorción producida después de suministrar la sustancia
15 subcutáneamente a través de inyección de bolo.

58.- El método de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque la inyección subcutánea de bolo es suministrada en no más de 10 minutos.

59.- El método de conformidad con la reivindicación 58,
20 caracterizado además porque la inyección subcutánea de bolo es suministrada en no más de 2 minutos.

60.- El método de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es suministrada a la demis mediante inyección de bolo.

5 61.- El método de conformidad con la reivindicación 60, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es suministrada a la demis en no más de 10 minutos.

62.- El método de conformidad con la reivindicación 61, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es suministrada a la demis en no más de 2 minutos.

10 63.- El método de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es suministrada a la demis a través de inyección de bolo repetida.

64.- El método de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque por lo menos se mejora un parámetro
15 farmacocinético después del suministro de la sustancia a la demis en comparación con el mismo parámetro farmacocinético después de la administración de la sustancia subcutáneamente a través de inyección de bolo.

20 65.- El método de conformidad con la reivindicación 64, caracterizado además porque el parámetro farmacocinético mejorado comprende biodisponibilidad incrementada de la sustancia.

66.- El método de conformidad con la reivindicación 64, caracterizado además porque el parámetro farmacocinético mejorado comprende una disminución en T_{max} .

5 67.- El método de conformidad con la reivindicación 64, caracterizado además porque el parámetro farmacocinético mejorado comprende un incremento en C_{max} .

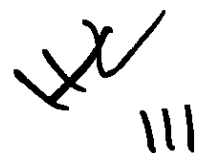
68.- El método de conformidad con la reivindicación 64, caracterizado además porque el parámetro farmacocinético mejorado comprende una disminución en T_{lag} .

10 69.- El método de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque el suministro se hace a través de un microporo cutáneo creado por cualquier proyección sólida, fuerza electromotriz, energía térmica o balística de gas.

70.- El método de conformidad con la reivindicación 69,
15 caracterizado además porque el suministro se hace a través de al menos una aguja hueca.

71.- El método de conformidad con la reivindicación 70, caracterizado además porque al menos una aguja hueca comprende una disposición de microagujas.

20 72.- El método de conformidad con la reivindicación 71, caracterizado además porque la sustancia se suministra mediante bomba de infusión, bomba piezoeléctrica, bomba electromotriz, bomba electromagnética, resorte Belleville, iontoforesis o sonoforesis.



73.- El método de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba tiene un logP mayor a 1.5.

74.- El método de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque la sustancia tiene una masa molecular de 1000 daltons o menos.

75.- El método de conformidad con la reivindicación 74, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-quinolina-2(1H)-tione.

81.- El método de conformidad con la reivindicación 74, caracterizado además porque la sustancia es inhibidor de proteasa de VIH, N-(3((1R)-1-[(6R)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenetil-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]propil)fenil)-5-(trifluorometil)-2-piridinsulfonamida.

82.- El método de conformidad con la reivindicación 74, caracterizado además porque la sustancia es epirubicina.

83.- El método de conformidad con la reivindicación 74, caracterizado además porque la sustancia es valdecoxib, celecoxib, o parecoxib.

84.- El método de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque la sustancia tiene una masa molecular mayor a 1000 daltons.

85.- El método de conformidad con la reivindicación 84, caracterizado además porque la sustancia comprende una proteína.

86.- El método de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque la sustancia comprende un conjugado covalentemente unido.

5 87.- El método de conformidad con la reivindicación 86, caracterizado además porque la sustancia se selecciona del grupo que consiste en una proteína PEG y una proteína sFv.

88.- El método de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque la sustancia se encuentra en forma de nanopartículas o nanocristales.

10 84.- Un método para la administración de una sustancia hidrófoba a un mamífero, el método comprende suministrar selectivamente la sustancia a la dermis del mamífero para lograr una biodisponibilidad sustancialmente elevada y/o una C_{max} sustancialmente elevada y/o una T_{max} sustancialmente corta y/o una T_{lag} sustancialmente corta y/o un K_a
15 sustancialmente elevado en comparación con la que se produjo al momento de la administración subcutánea de bolo de la sustancia en una dosis idéntica.

85.- El método de conformidad con la reivindicación 84, caracterizado además porque la inyección subcutánea de bolo es suministrada en no más de 10 minutos.

20 86.- El método de conformidad con la reivindicación 85, caracterizado además porque la inyección subcutánea de bolo es suministrada en no más de 2 minutos.

87.- El método de conformidad con la reivindicación 84, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es suministrada a la dermis mediante inyección de bolo.

5 88.- El método de conformidad con la reivindicación 87, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es suministrada a la dermis en no más de 10 minutos.

89.- El método de conformidad con la reivindicación 87, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es suministrada a la dermis en no más de 2 minutos.

10 90.- El método de conformidad con la reivindicación 87, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es suministrada a la dermis mediante inyección de bolo repetida.

91.- El método de conformidad con la reivindicación 87, caracterizado además porque la sustancia es suministrada a la dermis para
15 lograr una biodisponibilidad sustancialmente elevada que la que se produjo mediante la administración subcutánea de bolo de la sustancia en una dosis idéntica.

92.- El método de conformidad con la reivindicación 87, caracterizado además porque la sustancia es suministrada a la dermis para
20 lograr una C_{max} sustancialmente elevada que la que se produjo al momento de la administración subcutánea de bolo de la sustancia en una dosis idéntica.

93.- El método de conformidad con la reivindicación 87, caracterizado además porque la sustancia es suministrada a la dermis para

lograr una T_{max} sustancialmente más corta que la que se produjo al momento de la administración subcutánea de bolo de la sustancia en una dosis idéntica.

94.- El método de conformidad con la reivindicación 87, caracterizado además porque la sustancia es suministrada en la dermis para
5 lograr una T_{lag} sustancialmente más corta que la que se produjo al momento de la administración subcutánea de bolo de la sustancia en una dosis idéntica.

95.- El método de conformidad con la reivindicación 94, caracterizado además porque el suministro se hace a través de un microporo cutáneo creado por cualquier proyección sólida, fuerza electromotriz, energía
10 térmica o balística de gas.

96.- El método de conformidad con la reivindicación 95, caracterizado además porque el suministro se hace a través de al menos una aguja hueca.

97.- El método de conformidad con la reivindicación 96,
15 caracterizado además porque al menos una aguja hueca comprende una disposición de microagujas.

98.- El método de conformidad con la reivindicación 97, caracterizado además porque la sustancia se suministra mediante bomba de infusión, bomba piezoeléctrica, bomba electromotriz, bomba electromagnética,
20 resorte Belleville, iontoforesis o sonoforesis.

99.- El método de conformidad con la reivindicación 84, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba tiene un logP mayor a 1.5.

116
115

100.- El método de conformidad con la reivindicación 84, caracterizado además porque la sustancia tiene una masa molecular de 1000 daltons o menos.

5 101.- El método de conformidad con la reivindicación 100, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-quinolina-2(1H)-tione.

10 102.- El método de conformidad con la reivindicación 100, caracterizado además porque la sustancia es inhibidor de proteasa de VIH, N-(3((1R)-1-[(6R)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenetil-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-3-
il]propil)fenil)-5-(trifluorometil)-2-piridinsulfonamida.

103.- El método de conformidad con la reivindicación 100, caracterizado además porque la sustancia es epirubicina.

15 104.- El método de conformidad con la reivindicación 100, caracterizado además porque la sustancia es valdecocix, celecoxib, o parecoxib.

105.- El método de conformidad con la reivindicación 84, caracterizado además porque la sustancia tiene una masa molecular mayor a 1000 daltons.

20 106.- El método de conformidad con la reivindicación 105, caracterizado además porque la sustancia comprende una proteína.

107.- El método de conformidad con la reivindicación 84, caracterizado además porque la sustancia comprende un conjugado covalentemente unido.

108.- El método de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado además porque la sustancia se selecciona del grupo que consiste en una proteína PEG y una proteína sFv.

5 109.- El método de conformidad con la reivindicación 84, caracterizado además porque la sustancia se encuentra en forma de nanopartículas o nanocristales.

10 107.- Un método para la administración de una sustancia hidrófoba a un mamífero, el método comprende suministrar selectivamente la sustancia a la dermis del mamífero en donde se produce una biodisponibilidad sustancialmente elevada y/o una C_{max} sustancialmente elevada y/o una T_{max} sustancialmente corta y/o una $T_{1/2}$ sustancialmente corta y/o un K_e sustancialmente elevado en comparación con la que se produjo al momento de la administración subcutánea de bolo de la sustancia en una dosis idéntica.

15 108.- El método de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado además porque la inyección subcutánea de bolo es suministrada en no más de 10 minutos.

109.- El método de conformidad con la reivindicación 108, caracterizado además porque la inyección subcutánea de bolo es suministrada en no más de 2 minutos.

20 110.- El método de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es suministrada a la dermis mediante inyección de bolo.

117

111.- El método de conformidad con la reivindicación 110, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es suministrada a la dermis en no más de 10 minutos.

5 112.- El método de conformidad con la reivindicación 111, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es suministrada a la dermis en no más de 2 minutos.

113.- El método de conformidad con la reivindicación 110, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es suministrada a la dermis mediante inyección de bolo repetida.

10 114.- El método de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado además porque se produce una biodisponibilidad sustancialmente elevada en comparación con la que se produjo al momento de la administración subcutánea de bolo de la sustancia en una dosis idéntica.

15 115.- El método de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado además porque se produce una C_{max} sustancialmente elevada en comparación con la que se produjo al momento de la administración subcutánea de bolo de la sustancia en una dosis idéntica.

20 116.- El método de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado además porque se produce T_{max} sustancialmente más corta que la que se produjo al momento de la administración subcutánea de bolo de la sustancia en una dosis idéntica.

117.- El método de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado además porque se produce T_{lag} sustancialmente más corta que

la que se produjo al momento de la administración subcutánea de bolo de la sustancia en una dosis idéntica.

118.- El método de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado además porque el suministro se hace a través de un microporo cutáneo creado por cualquier proyección sólida, fuerza electromotriz, energía

5 térmica o balística de gas.

119.- El método de conformidad con la reivindicación 118, caracterizado además porque el suministro se hace a través de al menos una aguja hueca.

10 120.- El método de conformidad con la reivindicación 119, caracterizado además porque al menos una aguja hueca comprende una disposición de microagujas.

121.- El método de conformidad con la reivindicación 118, caracterizado además porque la sustancia se suministra mediante bomba de

15 infusión, bomba piezoeléctrica, bomba electromotriz, bomba electromagnética, resorte Belleville, iontoforesis o sonoforesis.

122.- El método de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba tiene un logP mayor a 1.5.

20 123.- El método de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado además porque la sustancia tiene una masa molecular de 1000 daltons o menos.

124.- El método de conformidad con la reivindicación 123, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-quinolina-2(1H)-tionea.

5 125.- El método de conformidad con la reivindicación 123, caracterizado además porque la sustancia es inhibidor de proteasa de VIH, N-(3((1R)-1-[(6R)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenetil-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]propil)fenil)-5-(trifluorometil)-2-piridinsulfonamida.

126.- El método de conformidad con la reivindicación 123, caracterizado además porque la sustancia es epirubicina.

10 127.- El método de conformidad con la reivindicación 123, caracterizado además porque la sustancia es valdecoxib, celecoxib, o parecoxib.

128.- El método de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado además porque la sustancia tiene una masa molecular mayor a
15 1000 daltons.

129.- El método de conformidad con la reivindicación 128, caracterizado además porque la sustancia comprende una proteína.

130.- El método de conformidad con la reivindicación 128, caracterizado además porque la sustancia comprende un conjugado
20 covalentemente unido.

131.- El método de conformidad con la reivindicación 130, caracterizado además porque la sustancia se selecciona del grupo que consiste en una proteína PEG y una proteína sFv.

12x
120

132.- El método de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado además porque la sustancia se encuentra en forma de nanopartículas o nanocristales.

67945-00002340A

92.895

International Preliminary
Exam Report

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

22
121
5mc

To:

Holland, Donald R.
HARNESSE, DICKEY & PIERCE P.C.
7700 Bonhomme Avenue, Suite 400
St. Louis, Missouri 63105
ETATS-UNIS D'AMERIQUERECEIVED
FEB 14 2003HARNESSE, DICKEY & PIERCE
ST. LOUIS, MISSOURINOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

04/02/2003

Applicant's or agent's file reference

67945-023POA

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US 02/ 20080

International filing date (day/month/year)

24/06/2002

Priority date (day/month/year)

29/06/2001

Applicant

PHARMACIA CORPORATION et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPRA/

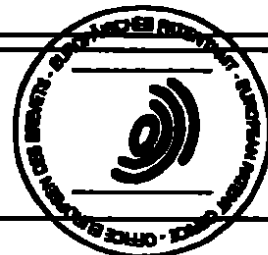


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

LUCK A A

Tel. (+49-89) 2399 2828



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 6794S-023POA	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US 02/ 20080	International filing date (day/month/year) 24/06/2002	Priority date (day/month/year) 29/06/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K9/00		
Applicant PHARMACIA CORPORATION et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

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

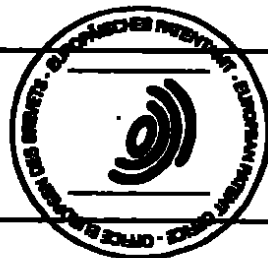
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

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

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☐ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 15/01/2003	Date of completion of this report 30/01/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer NEYS B G Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US 02/20080

123

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the whole application because no international search report has been established for any of the claims (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also declaration referred to in Article 17(2)(a) PCT).

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la

Autoridad Internacional de Examinación Preliminar

PCT

**NOTIFICACION DE - TRANSMISION
DE REPORTE INTERNACIONAL DE
EXAMINACION PRELIMINAR**

Para:
Holland, Donald R.
HARNESSE, DICKEY & PIERCE P.L.C.
7700 Bonhomme Avenue, Suite 400
St. Louis, Missouri 63105
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Fecha de envío
(día/mes/año) 04/02/2003

Referencia de archivo del solicitante o agente
SP00-113

NOTIFICACION IMPORTENTA

Solicitud Internacional No. PCT/US 02/20080	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 24/06/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 29/06/2001
---	---	---

Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC
IPC(7): G02C 7/08; C03C 3/074, 3/086, 4/00 y US Cl.: 351/188, 172; 501/78, 79, 903

Solicitante
PHARMACIA CORPORATION et al.

1. El solicitante por la presente es notificado que esta autoridad Internacional de Examinación Preliminar transmite con la presente el reporte internacional de Examinación Preliminar y sus anexos, si existen, establecidos en la solicitud internacional.

2. Se transmite una copia de reporte y sus anexos, si existen, a la oficina Internacional para comunicación a todas las oficinas elegidas.

3. Cuando lo requiera cualquiera de las oficinas elegidas, la Oficina Internacional elaborará una traducción en inglés del reporte (pero no de los anexos) y transmitirá dicha traducción a esas oficinas.

4. **RECORDATORIO**
El solicitante debe entrar a la fase nacional ante cada oficina elegida al realizar ciertos actos (presentación de traducciones y el pago de derechos nacionales) en 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o posteriormente en algunas oficinas) (artículo 39(1)) (ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con la forma PCT/IB/301).

Cuando se deba proporcionar una traducción de la solicitud internacional a una oficina elegida, esa reducción debe contener una traducción de cualquier anexo al reporte internacional de examinación preliminar. Es la responsabilidad del solicitante preparar y proporcionar dicha traducción directamente a cada oficina elegida involucrada.

Para mayores detalles sobre los límites de tiempo aplicables y requisitos de las oficinas elegidas, ver el volumen II de la guía del solicitante de PCT.

Se enfoca la atención del solicitante al artículo 33(5), el cual provee que los criterios de novedad, paso inventivo y aplicación industrial descritos en el artículo 33(2) a (4) simplemente sirven los propósitos de la examinación internacional preliminar y que "cualquier estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes para los propósitos de decidir si, en ese estado, las invenciones reclamadas son o no patentables" (ver también artículo 27(5)). Dichos criterios adicionales se pueden relacionar, por ejemplo, con excepciones de patentabilidad, requisitos para permitir la divulgación, claridad y soporte para las reivindicaciones.

Nombre y dirección de envío de la IPEA/
European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (49-89) 2399-4485

Funcionario Autorizado

LUCK A A
Tel. (49-89) 2399-2828

Forma PCT/IPEA/416 Agosto 2002) P20473

126 125

**TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMINACION PRELIMINAR INTERNACIONAL**

(Artículo 38 y regla 70 del PCT)
(Reporte racionalizado de conformidad con el Aviso del Presidente de la EPO publicado en el OJ11/2001)

Referencia de archivo de solicitante o agente 6794S-023POA	PARA ACCION POSTERIOR Ver Notificación de Transmisión de Reporte de Internacional de Examinación Preliminar (forma PCT/IPEA/418)	
Solicitud Internacional No. PCT/US 02/20080	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 24/06/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 29/06/2001
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC A91K9/00		
Solicitante PHARMACIA CORPORATION et al.		
1. Este reporte de Internacional de examinación preliminar ha sido elaborado por esta Autoridad Internacional de Examinación Preliminar y es transmitido al solicitante de acuerdo con el artículo 38. 2. Este reporte consta de un total de <u>2</u> hojas, incluyendo esta hoja de carátula. ☐ Este reporte también va acompañado por anexos, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido enmendados y son la base para el reporte y/u hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta autoridad (véase regla 70.16 y sección 807 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ hojas.		
3. Este reporte contiene indicaciones referentes a los siguientes elementos: I ☒ Base del reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad Industrial IV ☐ Falta de unidad de invención V ☐ Declaración razonada de acuerdo con el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, paso inventivo o Aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan cada declaración VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la Solicitud Internacional VIII ☐ Ciertas observaciones en la Solicitud Internacional		
Fecha de presentación de la demanda 15/01/2003	Fecha de terminación de este reporte 30/01/2003	
Nombre y dirección de envío de la IPEA/ European Patent Office D-80298 Munich Tel. (49-89) 2399-0, Tx: 523658 epmu d Fax: (49-89) 2399-4485	Funcionario Autorizado NEYS B G Tel. (49-89) 2399-2828	

Forma PCT/IPEA/409 (portada) (Octubre 2002)

**REPORTE INTERNACIONAL DE
EXAMINACION PRELIMINAR**

Solicitud Internacional No. PCT/US 02/20080

126

I. Bases del reporte

La base de esta examinación Internacional preliminar es la solicitud como se presentó originalmente

II. No establecimiento de opinión con respecto a novedad, paso Inventivo y aplicabilidad Industrial

III.

La cuestión de que si la invención reclamada aparenta ser novedosa, involucra un paso inventivo, o es industrialmente aplicable no ha sido el tema de la examinación internacional preliminar con respecto a toda la solicitud debido a que no se ha establecido reporte de búsqueda internacional para alguna de las reivindicaciones (Artículo 17(2)(a) o (3) y Regla 66.1(e) PCT; véase además la declaración referida en el artículo 17(2) (a) PCT)

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 6794S-023POA

Box No. I TITLE OF INVENTION

ENHANCED PHARMACOKINETIC PROFILE OF HYDROPHOBIC SUBSTANCES
ADMINISTERED TO THE DERMIS

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

PHARMACIA CORPORATION
Corporate Patent Department
800 North Lindbergh Blvd., Mail Zone One
St. Louis, Missouri 63167
United States of America

Telephone No.
847-581-5144

Facsimile No.
847-581-6881

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant
for the purposes of:

☐ all designated
States

☒ all designated States except
the United States of America

☐ the United States
of America only

☐ the States indicated in
the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

PINKERTON, Thomas C.
2400 Ridgeview Drive
Kalamazoo, MI 49008
United States of America

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box
is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant
for the purposes of:

☐ all designated
States

☐ all designated States except
the United States of America

☒ the United States
of America only

☐ the States indicated in
the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf
of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common
representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

HOLLAND, DONALD R.
Harness, Dickey & Pierce, P.L.C.
7700 Bonhomme, Suite 400
St. Louis, MO 63105
United States of America

Telephone No.
314-726-7500

Facsimile No.
314-726-7501

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office
35,197

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☐ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☐ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|--|---|---|
| ☐ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☐ NZ New Zealand |
| ☐ AG Antigua and Barbuda | ☐ HR Croatia | ☐ OM Oman |
| ☐ AL Albania | ☐ HU Hungary | ☐ PH Philippines |
| ☐ AM Armenia | ☐ ID Indonesia | ☐ PL Poland |
| ☐ AT Austria | ☐ IL Israel | ☐ PT Portugal |
| ☐ AU Australia | ☐ IN India | ☐ RO Romania |
| ☐ AZ Azerbaijan | ☐ IS Iceland | ☐ RU Russian Federation |
| ☐ BA Bosnia and Herzegovina | ☐ JP Japan | |
| ☐ BB Barbados | ☐ KE Kenya | ☐ SD Sudan |
| ☐ BG Bulgaria | ☐ KG Kyrgyzstan | ☐ SE Sweden |
| ☐ BR Brazil | ☐ KP Democratic People's Republic of Korea | ☐ SG Singapore |
| ☐ BY Belarus | ☐ KR Republic of Korea | ☐ SI Slovenia |
| ☐ BZ Belize | ☐ KZ Kazakhstan | ☐ SK Slovakia |
| ☐ CA Canada | ☐ LC Saint Lucia | ☐ SL Sierra Leone |
| ☐ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☐ LK Sri Lanka | ☐ TJ Tajikistan |
| ☐ CN China | ☐ LR Liberia | ☐ TM Turkmenistan |
| ☐ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☐ TN Tunisia |
| ☐ CR Costa Rica | ☐ LT Lithuania | ☐ TR Turkey |
| ☐ CU Cuba | ☐ LU Luxembourg | ☐ TT Trinidad and Tobago |
| ☐ CZ Czech Republic | ☐ LV Latvia | |
| ☐ DE Germany | ☐ MA Morocco | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☐ DK Denmark | ☐ MD Republic of Moldova | ☐ UA Ukraine |
| ☐ DM Dominica | ☐ MG Madagascar | ☐ UG Uganda |
| ☐ DZ Algeria | ☐ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☐ US United States of America |
| ☐ EC Ecuador | ☐ MN Mongolia | |
| ☐ EE Estonia | ☐ MW Malawi | ☐ UZ Uzbekistan |
| ☐ ES Spain | ☐ MX Mexico | ☐ VN Viet Nam |
| ☐ FI Finland | ☐ MZ Mozambique | ☐ YU Yugoslavia |
| ☐ GB United Kingdom | ☐ NO Norway | ☐ ZA South Africa |
| ☐ GD Grenada | | ☐ ZM Zambia |
| ☐ GE Georgia | | ☐ ZW Zimbabwe |
| ☐ GH Ghana | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☐ ☐ All other countries ☐
- ☐ ☐ Included in the PCT ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(f) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. ..." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

(i) if more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;

(ii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;

(iii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;

(iv) if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;

(v) if, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;

(vi) if, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.

2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

Continuation of Box No. IV

TELSCHER, Rudolph A.
WHEELOCK, Bryan K.
WALSH, Joseph E.
GRYTE, David M.
SOTIRIOU, Evan R.
ODELL, Elizabeth D.
BURRIS, Kelly K.
CASSEL, Alan
CUTLER, Matthew
GRAY, Scott
FUSSNER, Anthony G.
ZACKSON, Saul L.
WILLIAMS, Scott A.
KEANE, Timothy J.
FORBES, James C.
WARNER, James R. Michael

Continuation of Box No. V

US - Continuation-in-part of 09/897,801 filed 29 June 2001

Box No. VI PRIORITY CLAIM				
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed				
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 29 June 2001	09/897,801	US		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				
☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.				
The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:				
☐ all items ☒ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box				
<i>* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(II)):</i>				
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY				
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):				
ISA / EP				
Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):				
Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)		
Box No. VIII DECLARATIONS				
The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):				Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor			:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent			:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application			:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)			:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty			:

132 131

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING																																								
This international application contains: (a) the following number of sheets in paper form: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="padding: 2px;">request (including declaration sheets)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">5</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">description (excluding sequence listing part)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">32</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">claims</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">15</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">abstract</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">1</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">drawings</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">0</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Sub-total number of sheets</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">53</td> </tr> </table> sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below) Total number of sheets : 53 (b) sequence listing part of description filed in computer readable form (i) ☐ only (under Section 801(a)(i)) (ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii)) Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):	request (including declaration sheets)	5	description (excluding sequence listing part)	32	claims	15	abstract	1	drawings	0	Sub-total number of sheets	53	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="padding: 2px;">1. ☒ fee calculation sheet</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">2. ☐ original separate power of attorney</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">3. ☐ original general power of attorney</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">5. ☐ statement explaining lack of signature</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">7. ☐ translation of international application into (language):</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"> (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"> (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"> (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">10. ☒ other (specify): Transmittal Letter to USPTO.....</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">:</td> </tr> </table>	1. ☒ fee calculation sheet	:	2. ☐ original separate power of attorney	:	3. ☐ original general power of attorney	:	4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:	:	5. ☐ statement explaining lack of signature	:	6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	:	7. ☐ translation of international application into (language):	:	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:	9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))	:	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	:	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	:	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column	:	10. ☒ other (specify): Transmittal Letter to USPTO.....	:	Number of items
request (including declaration sheets)	5																																							
description (excluding sequence listing part)	32																																							
claims	15																																							
abstract	1																																							
drawings	0																																							
Sub-total number of sheets	53																																							
1. ☒ fee calculation sheet	:																																							
2. ☐ original separate power of attorney	:																																							
3. ☐ original general power of attorney	:																																							
4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:	:																																							
5. ☐ statement explaining lack of signature	:																																							
6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	:																																							
7. ☐ translation of international application into (language):	:																																							
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:																																							
9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))	:																																							
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	:																																							
(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	:																																							
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column	:																																							
10. ☒ other (specify): Transmittal Letter to USPTO.....	:																																							
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English																																							
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i> HOLLAND, DONALD R. (Agent) Reg. No. 35,197																																								
For receiving Office use only																																								
1. Date of actual receipt of the purported international application: 3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application: 4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	2. Drawings: ☐ received ☐ not received:																																							
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid																																							
For International Bureau use only																																								
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:																																								

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EP

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference 6794S-023POA	
International application No. PCT/US02/20080	International filing date (day/month/year) 24/06/2002
(Earliest) Priority date (day/month/year) 29/06/2001	
Title of invention ENHANCED PHARMACOKINETIC PROFILE OF HYDROPHOBIC SUBSTANCES ADMINISTERED TO THE DERMIS	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) PHARMACIA CORPORATION Corporate Patent Department 800 North Lindbergh Blvd., Mail Zone One St. Louis, Missouri 63167 United States of America	
Telephone No. 847-581-5144	
Facsimile No. 847-581-6881	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) PINKERTON, Thomas C. 2400 Ridgeview Drive Kalamazoo, MI 49008 United States of America	
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)

HOLLAND, DONALD R.
 Harness, Dickey & Pierce, P.L.C.
 7700 Bonhomme, Suite 400
 St. Louis, MO 63105
 United States of America

Telephone No.

314-726-7500

Facsimile No.

314-726-7501

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

35,197

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☒ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☒ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☒ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

13X 134

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

received not received

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).


HOLLAND, DONALD R. (Agent)
Reg. No. 35,197

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.

☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/US02/20080	For International Preliminary Examining Authority use only								
Applicant's or agent's file reference 6794S-023POA	Date stamp of the IPEA								
Applicant PHARMACIA CORPORATION									
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES 1. Preliminary examination fee 1530 P 2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>) 159 H 3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box..... 1689 TOTAL									
MODE OF PAYMENT <table style="width: 100%;"> <tr> <td>☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)</td> <td>☐ cash</td> </tr> <tr> <td>☐ cheque</td> <td>☐ revenue stamps</td> </tr> <tr> <td>☐ postal money order</td> <td>☐ coupons</td> </tr> <tr> <td>☐ bank draft</td> <td>☐ other (specify):</td> </tr> </table>		☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash	☐ cheque	☐ revenue stamps	☐ postal money order	☐ coupons	☐ bank draft	☐ other (specify):
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash								
☐ cheque	☐ revenue stamps								
☐ postal money order	☐ coupons								
☐ bank draft	☐ other (specify):								
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPEAs) <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> ☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☐ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above. </td> <td style="width: 50%;"> IPEA/ <u>EP</u> Deposit Account No.: <u>28300413</u> Date: <u>January 15, 2003</u> Name: <u>Donald R. Holland</u> Signature: <u><i>Donald R. Holland</i></u> </td> </tr> </table>		☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☐ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ <u>EP</u> Deposit Account No.: <u>28300413</u> Date: <u>January 15, 2003</u> Name: <u>Donald R. Holland</u> Signature: <u><i>Donald R. Holland</i></u>						
☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☐ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ <u>EP</u> Deposit Account No.: <u>28300413</u> Date: <u>January 15, 2003</u> Name: <u>Donald R. Holland</u> Signature: <u><i>Donald R. Holland</i></u>								

67945-000023/POA

2nd search report due

1/7/2003

PATENT CO OPERATION TREATY

VRAT
VDRH136
sul

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

HARNES, DICKEY & PIERCE P.L.C.
Attn. Holland, Donald R.
7700 Bonhomme Avenue, Suite 400
St. Louis, Missouri 63105
UNITED STATES OF AMERICA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

RECEIVED

NOV 12 2002 (PCT Rule 44.1)

HARNES, DICKEY & PIERCE
ST. LOUIS, MISSOURI

Date of mailing
(day/month/year) 07/11/2002

Applicant's or agent's file reference

67945-023POA

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US 02/ 20080

International filing date
(day/month/year)

24/06/2002

Applicant

PHARMACIA CORPORATION

1. ☐ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 48):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☒ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau.

If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Johannes Van Brummelen

237 137

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 16 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 18 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PCT

DECLARATION OF NON-ESTABLISHMENT OF INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 17(2)(a), Rules 13ter.1(c) and Rule 39)

Applicant's or agent's file reference 67945-023PQA	IMPORTANT DECLARATION	Date of mailing (day/month/year) 07/11/2002
International application No. PCT/US 02/ 20080	International filing date (day/month/year) 24/06/2002	(Earliest) Priority date (day/month/year) 29/06/2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61N 1/30		
Applicant PHARMACIA CORPORATION		

This International Searching Authority hereby declares, according to Article 17(2)(a), that no international search report will be established on the international application for the reasons indicated below

1. ☒ The subject matter of the international application relates to:
- a. ☐ scientific theories.
 - b. ☐ mathematical theories
 - c. ☐ plant varieties.
 - d. ☐ animal varieties.
 - e. ☐ essentially biological processes for the production of plants and animals, other than microbiological processes and the products of such processes.
 - f. ☐ schemes, rules or methods of doing business.
 - g. ☐ schemes, rules or methods of performing purely mental acts.
 - h. ☐ schemes, rules or methods of playing games.
 - i. ☒ methods for treatment of the human body by surgery or therapy.
 - j. ☒ methods for treatment of the animal body by surgery or therapy.
 - k. ☐ diagnostic methods practised on the human or animal body.
 - l. ☐ mere presentations of information.
 - m. ☐ computer programs for which this International Searching Authority is not equipped to search prior art.
2. ☐ The failure of the following parts of the international application to comply with prescribed requirements prevents a meaningful search from being carried out:
- ☐ the description ☐ the claims ☐ the drawings
3. ☐ The failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions prevents a meaningful search from being carried out:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.
4. Further comments: see further information continued

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 203

A meaningful search is not possible on the basis of all claims because all claims are directed to - Method for treatment of the human or animal body by therapy - Rule 39.1(iv) PCT

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 67945-023POA	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US 02/ 20080	International filing date (day/month/year) 24/06/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 29/06/2001
Applicant PHARMACIA CORPORATION		

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 1 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, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

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:

ENHANCED PHARMACOKINETIC PROFILE OF HYDROPHOBIC SUBSTANCES

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

HOLLAND, Donald, R.
Harness, Dickey & Pierce, P.L.C.
7700 Bonhomme, Suite 400
St. Louis, MO 63105
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 24 September 2002 (24.09.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 6794S-023POA	
International application No. PCT/US02/20080	International filing date (day/month/year) 24 June 2002 (24.06.02)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 29 June 2001 (29.06.01)
Applicant PHARMACIA CORPORATION et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
29 June 2001 (29.06.01)	09/897,801	US	21 Augu 2002 (21.08.02)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer R. Grenier (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HOLLAND, Donald, R.
Harness, Dickey & Pierce, P.L.C.
7700 Bonhomme, Suite 400
St. Louis, MO 63106
United States of America

Date of mailing (day/month/year)

18 November 2003 (18.11.03)

Applicant's or agent's file reference

6794S-023POA

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US02/20080

International filing date (day/month/year)

24 June 2002 (24.06.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

PHARMACIA CORPORATION
Corporate Patent Department
800 North Lindbergh Blvd.
Mail Zone One
St. Louis, MO 63167
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notified the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

PHARMACIA CORPORATION
P.O. Box 1027
Chesterfield, MO 63008
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

Change of address of applicant.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

L.H. HERNANDEZ (fax 338-8970)

Telephone No. (41-22) 338 8292

ASSIGNMENT

Atty. Docket No. 67945-000023/WO/POA

WHEREAS, the undersigned, hereinafter referred to collectively as Assignor, has invented:

ENHANCED PHARMACOKINETIC PROFILE OF HYDROPHOBIC SUBSTANCES ADMINISTERED TO THE DERMIS

for which Assignor is about to make or has made United States or International application for patent

- (a) ☐ executed on even date preparatory to filing (each inventor should sign this Assignment on the same day as he/she signs the Declaration and Power of Attorney);
- (b) ☐ executed on _____, _____, _____; or
- (c) ☒ filed on June 24, 2002, and assigned PCT International Application No. PCT/US02/20080;
- (d) ☐ U.S. Patent No. _____, issued: _____; and

WHEREAS, Pharmacia Corporation, 575 Maryville Centre Drive, St. Louis, Missouri 63141, hereinafter referred to as Assignee, is desirous of acquiring an interest therein:

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt and adequacy whereof is hereby acknowledged, Assignor by these presents does sell, assign and transfer unto Assignee and its successors in interest, the full and exclusive right, title and interest in the United States of America and all foreign countries, including the right to claim priority under the laws of the United States, the Paris Convention, and any foreign countries, to the said invention as described in the aforesaid application, said application for patent and all Letters Patent therefor to be held and enjoyed by Assignee to the full end of the term for which said Letters Patent are granted and any extensions thereof as fully and entirely as the same would have been held by Assignor had this assignment and sale not been made, and the right to recover for past infringements of, or liabilities for, any of the rights relating to any of said applications or patents resulting therefrom;

Assignor hereby covenants and agrees to execute all instruments or documents required or requested for the making and prosecution of any applications of any type for patent in the United States and in all foreign countries including, but not limited to, any provisional, continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to letters patent any reissue, re-examination, or extension thereof, and for litigation regarding, or for the purpose of protecting title and to the said invention, the United States application for patent, or Letters Patent therefor, and to testify in support thereof, for the benefit of Assignee without further or other compensation than that above set forth;

Assignor hereby covenants that no assignment, sale or agreement or encumbrance has been or will be entered into which would conflict with this Assignment; and

Assignor hereby requests the Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent of the United States of America to Assignee, and requests that any official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue or grant patents and

ASSIGNMENT

146 145

applications as aforesaid, to issue said Letters Patent, Utility Model Registration or Inventor's Certificate to Assignee.

Assignor hereby authorizes and requests my attorney to insert here in parentheses (Application No. _____, filed _____) the filing date and application number of said application when known.

Thomas C. Pinkerton
Thomas C. Pinkerton

State of Michigan)
County of KALAMAZOO) ss.

On this 7th day of November, 2003, before me personally appeared the foregoing individual, who executed the foregoing instrument and who acknowledged to me that he executed the same of his own free will for the purpose therein set forth.

Debra J. Marquette
Notary Public,

(seal)

Kalamazoo County, State of Michigan

My Commission Expires: _____
DEBRA J. MARQUETTE
Notary Public, Kalamazoo County, MI
My Commission Expires 8/25/2004

147
146

SUBSTITUTE CLAIMS

FOR COLOMBIA

Substitute Claims

147 147

1. Use of a hydrophobic substance for the production of a medicament for administration to the dermis of a mammal, wherein upon administration of the hydrophobic substance, improved systemic absorption is produced relative to absorption produced upon injecting the hydrophobic dopamine agonist subcutaneously by bolus injection.

2. A device for administering to a mammal a hydrophobic substance, the device being configured for administration of the hydrophobic substance into the dermis to obtain systemic absorption of the hydrophobic substance, wherein the device is an electroporation injection system or a thermal poration injection system.

3. A kit for administering to the dermis of a mammal, the kit comprising a hydrophobic substance, wherein upon administration of the hydrophobic substance to the dermis, improved systemic absorption is produced relative to absorption produced upon injecting the hydrophobic substance subcutaneously.

4. A kit according to claim 3, further comprising a device for administering the hydrophobic substance to the mammal, the device being configured for administration of the hydrophobic substance into the dermis to obtain systemic absorption of the hydrophobic substance, wherein the device is an electroporation injection system or a thermal poration injection system.

5. The use of claim 1, wherein the administration is by bolus injection.

6. The use of claim 1, wherein at least one pharmacokinetic parameter is improved in the mammal, wherein the improved pharmacokinetic parameter is selected from the group consisting of an increase in bioavailability of the hydrophobic substance, a decrease in T_{max} , an increase in C_{max} , and a decrease in T_{lag} .

7. The use of claim 1, wherein the administering the hydrophobic substance to the mammal comprises delivering the hydrophobic substance through a cutaneous micropore created by any solid projection, electromotive force, thermal energy or gas ballistics.

8. The use of claim 1, wherein the administering the hydrophobic substance to the mammal comprises delivering the hydrophobic substance through an array of microneedles.

9. The use of claim 1, wherein the hydrophobic substance is delivered by infusion pump, piezoelectric pump, electromotive pump, electromagnetic pump, Belleville spring, iontophoresis, or sonophoresis.

10. The use of claim 1, wherein the hydrophobic substance has a logP of greater than 1.5.

11. The use of claim 1, wherein the hydrophobic substance is selected from the group consisting of (*R*)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione, N-(3{(1*R*)-1-[(6*R*)-4-hydroxy-2-oxo-6-phenethyl-6-propyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]propyl}phenyl)-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinesulfonamide, epirubicin, valdecixib, celecoxib and parecoxib.

12. The use of claim 1, wherein the hydrophobic substance is selected from the group consisting of (*R*)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione, (*R*)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-one, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

13. The use of claim 1, wherein the hydrophobic substance is in the form of nanoparticles or nanocrystals.

14. The device of claim 2, wherein the administration is by bolus injection.

15. The device of claim 2, wherein at least one pharmacokinetic parameter is improved in the mammal, wherein the improved pharmacokinetic parameter is selected from the group consisting of an increase in bioavailability of the hydrophobic substance, a decrease in T_{max} , an increase in C_{max} , and a decrease in T_{lag} .

16. The device of claim 2, wherein the administering the hydrophobic substance to the mammal comprises delivering the hydrophobic substance through a cutaneous micropore created by any solid projection, electromotive force, thermal energy or gas ballistics.

149

17. The device of claim 2, wherein the administering the hydrophobic substance to the mammal comprises delivering the hydrophobic substance through an array of microneedles.

18. The device of claim 2, wherein the hydrophobic substance is delivered by infusion pump, piezoelectric pump, electromotive pump, electromagnetic pump, Belleville spring, iontophoresis, or sonophoresis.

19. The device of claim 2, wherein the hydrophobic substance has a logP of greater than 1.5.

20. The device of claim 2, wherein the hydrophobic substance is selected from the group consisting of (*R*)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione, N-(3{(1*R*)-1-[(6*R*)-4-hydroxy-2-oxo-6-phenethyl-6-propyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]propyl}phenyl)-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinesulfonamide, epirubicin, valdecoxib, celecoxib and parecoxib.

21. The device of claim 2, wherein the hydrophobic substance is selected from the group consisting of (*R*)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione, (*R*)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-one, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

22. The device of claim 2, wherein the hydrophobic substance is in the form of nanoparticles or nanocrystals.

23. The kit as in claim 3 or 4, wherein the administration is by bolus injection.

24. The kit as in claim 3 or 4, wherein at least one pharmacokinetic parameter is improved in the mammal, wherein the improved pharmacokinetic parameter is selected from the group consisting of an increase in bioavailability of the hydrophobic substance, a decrease in T_{max} , an increase in C_{max} , and a decrease in T_{lag} .

25. The kit as in claim 3 or 4, wherein the administering the hydrophobic substance to the mammal comprises delivering the hydrophobic substance through a cutaneous micropore created by any solid projection, electromotive force, thermal energy or gas ballistics.

26. The kit as in claim 3 or 4, wherein the administering the hydrophobic substance to the mammal comprises delivering the hydrophobic substance through an array of microneedles.

27. The kit as in claim 3 or 4, wherein the hydrophobic substance is delivered by infusion pump, piezoelectric pump, electromotive pump, electromagnetic pump, Belleville spring, iontophoresis, or sonophoresis.

28. The kit as in claim 3 or 4, wherein the hydrophobic substance has a logP of greater than 1.5.

29. The kit as in claim 3 or 4, wherein the hydrophobic substance is selected from the group consisting of (*R*)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione, N-(3-((1*R*)-1-((6*R*)-4-hydroxy-2-oxo-6-phenethyl-6-propyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)propyl)phenyl)-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinesulfonamide, epirubicin, valdecoxib, celecoxib and parecoxib.

30. The kit as in claim 3 or 4, wherein the hydrophobic substance is selected from the group consisting of (*R*)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinoline-2(1H)-thione, (*R*)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-one, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

31. The kit as in claim 3 or 4, wherein the hydrophobic substance is in the form of nanoparticles or nanocrystals.

152
151

REIVINDICACIONES SUSTITUTAS

PARA COLOMBIA

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Uso de una sustancia hidrófoba para la producción de un medicamento para administración a la dermis de un mamífero, en donde tras la administración de la sustancia hidrófoba, se produce una absorción sistémica mejorada con relación a la absorción producida después de inyectar el agonista de dopamina hidrófobo de manera subcutánea mediante inyección
10 de bolo.

 2.- Un dispositivo para administrar a un mamífero una sustancia hidrófoba, el dispositivo está configurado para administración de la sustancia hidrófoba en la dermis para obtener absorción sistémica de la sustancia hidrófoba, en donde el dispositivo es un sistema de inyección de
15 electroporación o un sistema de inyección de poración térmica.

 3.- Un equipo para administración a la dermis de un mamífero, el equipo comprende una sustancia hidrófoba, en donde después de administración de la sustancia hidrófoba a la dermis, se produce una absorción sistémica mejorada con relación a la absorción producida después
20 de inyectar la sustancia hidrófoba subcutáneamente.

 4.- El equipo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque comprende adicionalmente un dispositivo para administrar la sustancia hidrófoba al mamífero, el dispositivo está configurado

para administración de la sustancia hidrófoba en la dermis para obtener absorción sistémica de la sustancia hidrófoba, en donde el dispositivo es un sistema de inyección de electroporación o un sistema de inyección de poración térmica.

5 5.- El uso como se reclama en la reivindicación 1, en donde la administración es mediante inyección de bolo.

6.- El uso como se reclama en la reivindicación 1, en donde por lo menos se mejora un parámetro farmacocinético en el mamífero, en donde el parámetro farmacocinético mejorado se selecciona del grupo que consiste
10 en un incremento en biodisponibilidad de la sustancia hidrófoba, una disminución en T_{max} , un incremento en C_{max} y una disminución en T_{lag} .

7.- El uso como se reclama en la reivindicación 1, en donde la administración de la sustancia hidrófoba al mamífero comprende suministrar la sustancia hidrófoba a través de un microporo cutáneo creado por alguna
15 proyección sólida, fuerza electromotriz, energía térmica o balística de gas.

8.- El uso como se reclama en la reivindicación 1, en donde la administración de la sustancia hidrófoba al mamífero comprende suministrar la sustancia hidrófoba a través de una disposición de microagujas.

9.- El uso como se reclama en la reivindicación 1, en donde la
20 sustancia hidrófoba es suministrada mediante bomba de infusión, bomba piezoeléctrica, bomba electromotriz, bomba electromagnética, resorte Belleville, y iontoforesis o sonoforesis.

10.- El uso como se reclama en la reivindicación 1, en donde la sustancia hidrófoba tiene un logP de más de 1.5.

11.- El uso como se reclama en la reivindicación 1, en donde la sustancia hidrófoba se selecciona del grupo que consiste en (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolina-2(1H)-tione, N-(3-((1R)-1-((6R)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenetil-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-3-*il*)propil)fenil)-5-(trifluorometil)-2-piridinsulfonamida, epirubicin, valdecoxib, celecoxib y parecoxib.

12.- El uso como se reclama en la reivindicación 1, en donde la sustancia hidrófoba se selecciona del grupo que consiste en (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolina-2(1H)-tione, (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-ona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

13.- El uso como se reclama en la reivindicación 1, en donde la sustancia hidrófoba esta en forma de nanopartículas o nanocristales.

14.- El dispositivo de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque la administración es mediante inyección de bolo.

15.- El dispositivo de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque por lo menos se mejora un parámetro farmacocinético en el mamífero, en donde el parámetro farmacocinético mejorado se selecciona del grupo que consiste en un incremento en

biodisponibilidad de la sustancia hidrófoba, una disminución en T_{max} , un incremento en C_{max} , y una disminución en T_{lag} .

16.- El dispositivo de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque la administración de la sustancia hidrófoba al
5 mamífero comprende suministrar la sustancia hidrófoba a través de un microporo cutáneo creado por alguna proyección sólida, fuerza electromotriz, enérgica térmica o balística de gas.

17.- El dispositivo de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque la administración de la sustancia hidrófoba al
10 mamífero comprende suministrar la sustancia hidrófoba a través de una disposición de microagujas.

18.- El dispositivo de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es suministrada mediante bomba de infusión, bomba piezoeléctrica, bomba electromotriz, bomba
15 electromagnética, resorte Belleville, iontoforesis, o sonoforesis.

19.- El dispositivo de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba tiene un $\log P$ de más de 1.5.

20.- El dispositivo de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba se selecciona del grupo que consiste en (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*b*]-quinolina-2(1H)-tione, N-(3-((1R)-1-[(6R)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenetil-6-propil-5,6-dihidro-

2H-piran-3-il]propil]fenil)-5-(trifluorometil)-2-piridinsulfonamida, epirubicin, valdecoxib, celecoxib y parecoxib.

21.- El dispositivo de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba se selecciona del grupo
5 que consiste en (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolina-2(1H)-tione, (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-ona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

22.- El dispositivo de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba está en forma de
10 nanopartículas o nanocristales.

23.- El dispositivo de conformidad con la reivindicación 3 ó 4, caracterizado además porque la administración es mediante inyección de bolo.

24.- El equipo de conformidad con la reivindicación 3 ó 4,
15 caracterizado además porque por lo menos se mejora un parámetro farmacocinético en el mamífero, en donde el parámetro farmacocinético mejora se selecciona del grupo que consiste en un incremento en biodisponibilidad de la sustancia hidrófoba, una disminución en T_{max} , un incremento en C_{max} , y una disminución en T_{lag} .

20 25.- El equipo de conformidad con la reivindicación 3 ó 4, caracterizado además porque la administración de la sustancia hidrófoba al mamífero comprende suministrar la sustancia hidrófoba a través de un

microporo cutáneo creado por alguna proyección sólida, fuerza electromotriz, energía térmica o ballística de gas.

26.- El equipo de conformidad con la reivindicación 3 ó 4, caracterizado además porque la administración de la sustancia hidrófoba al mamífero comprende suministrar la sustancia hidrófoba a través de una disposición de microagujas.

27.- El equipo de conformidad con la reivindicación 3 ó 4, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba es suministrada mediante bomba de infusión, bomba piezoeléctrica bomba electromotriz, bomba electromagnética, resorte Belleville, iontoforesis, o sonoforesis.

28.- El equipo de conformidad con la reivindicación 3 ó 4, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba tiene un logP de más de 1.5.

29.- El equipo de conformidad con la reivindicación 3 ó 4, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba se selecciona del grupo que consiste en (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolina-2(1H)-tione, N-(3-((1R)-1-((6R)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenetil-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)propil)fenil)-5-(trifluorometil)-2-piridinsulfonamida, epirubicin, valdecoxib, celecoxib y parecoxib.

30.- El equipo de conformidad con la reivindicación 3 ó 4, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba se selecciona del grupo que consiste en (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolina-

2(1H)-tiona, (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-*ij*]-quinolin-2(1H)-ona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

31.- El equipo de conformidad con la reivindicación 3 ó 4, caracterizado además porque la sustancia hidrófoba está en forma de nanopartículas o nanocristales.

160
159**RESUMEN DE LA INVENCION**

Se describe un método para administración sistémica de una sustancia hidrófoba a un mamífero; el método involucra suministrar la sustancia hidrófoba a la dermis del mamífero con lo cual se obtiene una absorción sistémica mejorada en comparación con la absorción producida tras suministrar la sustancia subcutáneamente a través de administración de bolo.

10

15

20

PM*MC/aom*tp*rac*flu*agt*mmf*

P03/1644F

PETITORIO

AS: 92.895

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 112352 00

SUPERINTENDENCIA Y CORRECCIÓN
Matrícula: 001262 000000 Folio: 160
Fecha (IMP): 2003-12-24 12:59:25
Tramite : 011 ACI-001101 3/4 FASE: NUCI 411 MASENUE;
Representa: 2020 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

Reducción 03-112352
Fecha 24-12-03

PCT

Fecha ENTRADA EN FASE NACIONAL 29-01-2004

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: PHARMACIA CORPORATION Dirección: P.O. BOX 1027, Chesterfield, Missouri 63006, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos Lugar de Constitución: Estados Unidos Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>170.322 TP 1003</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Thomas C. Pinkerton Dirección: 2400 Ridgeview Drive, Kalamazoo, MI 49008, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América		
5 PCT (88) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US02/20080</u> Fecha <u>24-06-2002</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/002094 A2</u> Fecha <u>09-01-2003</u>			
6 Título (54): <u>PERFIL FARMACOCINETICO MEJORADO DE SUSTANCIAS HIDROFOBAS</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K9/00</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>US</u>	<u>29-06-2001</u>	<u>09/897.801</u>
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

N. VEDAD DE LA INVENCION

162
161

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Uso de una sustancia hidrófoba para la producción de un medicamento para administración a la dermis de un mamífero, en donde tras la administración de la sustancia hidrófoba, se produce una absorción sistémica mejorada con relación a la absorción producida después de inyectar el agonista de dopamina hidrófobo de manera subcutánea mediante inyección
- 10 de bolo.
- 2.- Un dispositivo para administrar a un mamífero una sustancia hidrófoba, el dispositivo está configurado para administración de la sustancia hidrófoba en la dermis para obtener absorción sistémica de la sustancia hidrófoba, en donde el dispositivo es un sistema de inyección de
- 15 electroporación o un sistema de inyección de poración térmica.
- 3.- Un equipo para administración a la dermis de un mamífero, el equipo comprende una sustancia hidrófoba, en donde después de administración de la sustancia hidrófoba a la dermis, se produce una absorción sistémica mejorada con relación a la absorción producida después
- 20 de inyectar la sustancia hidrófoba subcutáneamente.
- 4.- El equipo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque comprende adicionalmente un dispositivo para administrar la sustancia hidrófoba al mamífero, el dispositivo está configurado



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado
PHARMACIA CORPORATION

Oficio N° 01696

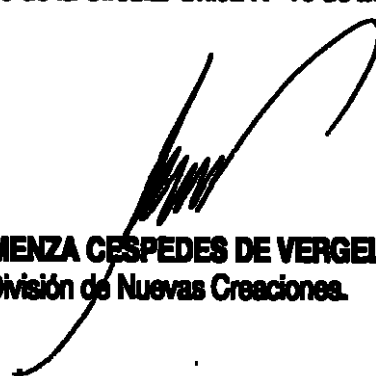
ASUNTO:	Radicación N°	03-112352
	Solicitud Internacional	PCT/US02/20080
	Fecha inicio fase nacional	29/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

13 FEB. 2004

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