

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-123123

54. TITULO

NUEVAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN

FLIBANSERINA POLIMORFO A

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.

DOMICILIO

Ingelheim, República Federal de Alemania.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTA, D.C.,

GA
SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04123123 00000000
Fecha (AMP): 2004-12-07 17:49:22 Folios: 97
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:**1**

☒ Patente de Invención.
☐ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de Alemania

Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim,
República Federal de Alemania
Domicilio: Ingelheim, República Federal de
Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**
Teléfono: **347 38 11**
Fax: **211 88 50**
E-mail: **clientes@camyo.com.**
Domicilio: **Bogotá, Colombia.**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número **438.019** T.P **31.929**

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Thomas FRIEDL**
Dr. Hans-Liebherr-Strasse 48/4,
88416 Ochaenhausen,
República Federal de Alemania

2. **Guido Bernhard RADTKE**
Weisshauptstrasse 9,
88400 Biberach,
República Federal de Alemania

5**PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/EP03/05226Fecha: 19 de Mayo de 2003Publicación Internacional No. WO 03/097058 A1Fecha: 27 de Noviembre de 2003**6****Título (54)**

NUEVAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN
FLIBANSERINA POLIMORFO A

7**Clasificación Internacional (51) A61K 31/496****8****Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

22 de Mayo de 2002

(31) Número de Solicitud

02011224.9**9****Comprobante de pago No.: 04 - 92.140****Fecha: 29 de Noviembre de 2004**

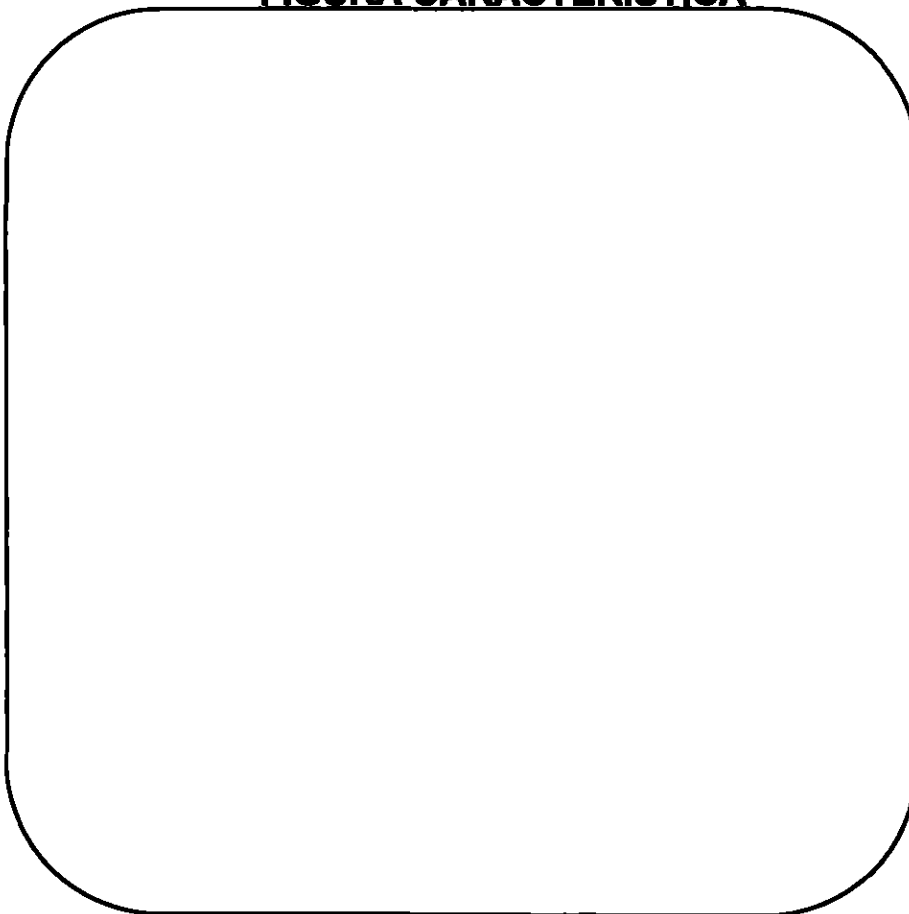
10

An xos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita 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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

N MBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

179

204 3
Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

13736
0564

domiciliado (s) en/of
55216 Ingelheim, Germany

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial,

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on the order in which its exercise will suffice. The exercise of the third alternate in their turn shall suffice.

In addition, we grant a Power of Agency in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against unfair competition (or unfair trade) I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiosos.

admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify,
done by representatives without a power of attorney.

AUTENTICO
Infrascripto Notario
H. H. 17

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21st day of March
en/in Ingelheim
por/by _____

Firma

Signature

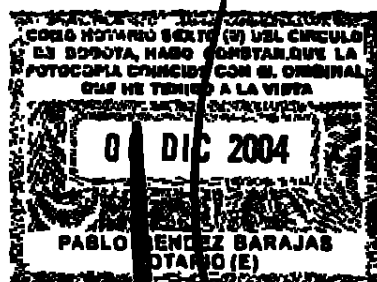
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ppa.

ppa.

Dr. Heinz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department

Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer



AUTENTICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

1. Heinz-Gerd Kläs y

2. Michael Kompter

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de

Representante

de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma

GmbH & Co. KG

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Alemania

que la dirección de esta compañía es 55216 Ingelheim am Rhein Binger Straße 173

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo da fe.

Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

21 Marzo 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of 1.Mr.Dr.Heinz-Gerd Kläs and 2.Mr.Dr.Michael Kompter

is authentic, that the signatory currently acts in the position of procurists

of the company Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a company currently existing and organized under the laws of Germany

that the address is 55216 Ingelheim am Rhein Binger Straße 173

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003

Notary Public
(Signature-seal)



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentlichen Urkunden

2. ist unterschrieben von

Alfred Fuchs

3. in seiner Eigenschaft als

4. sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 24.03.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 269/2003

9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift
In Vertretung:



Dr. Harald Kling
(Dr. Harald Kling)
Vizepräsident



KOSTENRECHNUNG:

Gebühr für die
Erteilung der

Legalisation

Wert: EUR 20.000,00

JVKostO v.26.7.57

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: EUR 18,00

Mainz, den 24.03.03

Justizsekretärin

5

TRADUCCION OFICIAL No. 9468

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

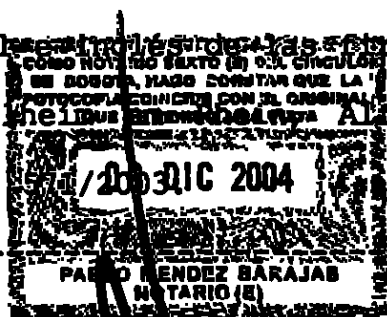
Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 21 de marzo 2003 en Ingelheim am Rhein por los señores Dr. Heinz-Gerd KLÄS y Dr. Michael KOMPTER, representantes legales de la mencionada firma.

Sigue autenticación notarial en español en las formas
antecedentes por el notario de Ingelheim am Rhein, Alfred
Fuchs, el 21 de marzo 2003, bajo el No. 574/2003 DIC 2004

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--



LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION OFICIAL
Resolución No. 599 del 6 de marzo de 1978

JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaría de justicia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim am Rhein,
Alfred Fuchs

Certificado

5. en Mainz

6. el 24.03.03

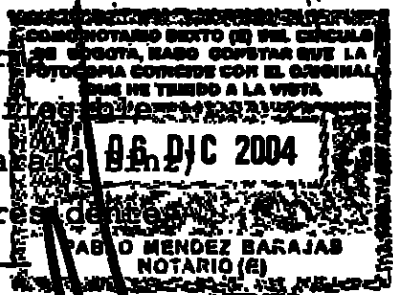
7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 269/2003 ✓

9. Sello

Tribunal Regional de Mainz

10. Firma

Fdo.: 

(Dr. Harald Binz)

Vicepresidente

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 7 de abril 2003

LUZ ARRIAGA DE HERBER
CONDUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

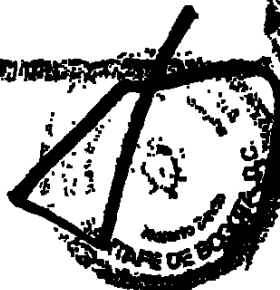
Resolución No 170 de 2002

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Luz Arriaga de Herber

CONCURRE CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (LOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 09 ABR 2004



NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

7803 APR - 09 11:08

JEFE DE CALIFICACIONES

BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

19214542

Luz Arriaga de Herber

COYA FIRMA APTA EN EL DOCUMENTO DESEMPENA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (S) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

06 DIC 2004

GLO RENDEZ BARAJAS

OTARIO (E)

CAVELIER

AB GAD S
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

374

17
1-1347 CO
- 1 -

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. Thomas FRIEDL
2. Guido B.E. RADTKE

domiciliado(s) en

1. Hans-Liebherr-Str. 48/4, 88416 Ochsenhausen, Germany
2. Blaetterweg 64, 55435 Gau-Algesheim, Germany

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

*NEUELS COMPOSITIONES FARMACEUTICAS
QUE CONTIENEN Flibanserin polimorfo A*

declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero(amos), sin limitación, a favor de la sociedad

**BOEHRINGER
INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**

constituida y existente de conformidad con las leyes de
Alemania

domiciliada en

**Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim, Alemania**

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Thomas FRIEDL
2. Guido B.E. RADTKE

of

1. Hans-Liebherr-Str. 48/4, 88416 Ochsenhausen, Germany
2. Blaetterweg 64, 55435 Gau-Algesheim, Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

**"New pharmaceutical compositions containing
flibanserin polymorph A"**

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

**BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG**

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Germany

domiciled in

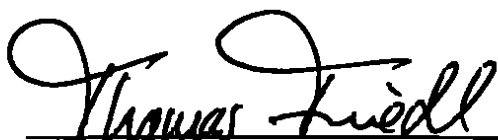
**Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim, Germany**

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

Firma/Signature


Thomas FRIEDL

Guido B.E. RADTKE

82 -

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 ____ Ante mí, Notario Público de

compareció(eron) personalmente _____

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

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
200 ____ before me, a Notary Public of

personally appeared _____

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

NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature
.....

9

Urkundenrolle I Nr. 616/2004

Notariat I Zeppelinring 56, 88400 Biberach
Telefon 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

Unterschriftsbeglaubigung:

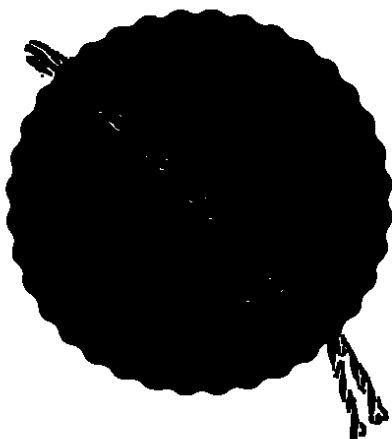
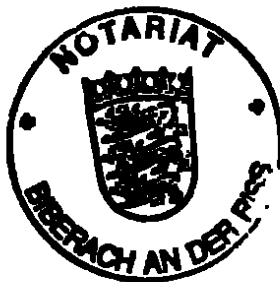
Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Thomas Friedl, geb. am 09.02.1961,
wohnhaft in Dr.-Hans-Liebherr-Str. 48/4, 88416 Ochsenhausen,
-persönlich bekannt-,

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 28.10.2004
Notariat Biberach

Fuchsschwanz
Notar



Apostille	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. Land: Bundesrepublik Deutschland	
2. In: Unterschriften von: Bezirksnotar Fuchsschwanz	
3. In: Eigenschaft als: öffentlicher Notar	
4. Als: Notariat Biberach	
Bestätigt	
5. Datum: 08.11.2004	
6. Nummer: 392/04	
7. Unterschrift: Dr. Steinle	

10
TRADUCCION OFICIAL No. 10480

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

~~Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual~~

1. Thomas FRIEDL
2. Guido B.E. RADTKE

domiciliados en

1. Hans-Liebherr-Str. 48/4, 88416 Ochsenhausen, Alemania
2. Blaetterweg 64, 55435 Gau-Algesheim, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención "Nuevas composiciones farmacéuticas que contienen flibanserina polimorfo A" y declaran así mismo que ceden y transfieren sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG., constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Dado y firmado el 14 de octubre de 2004 en Ingelheim, Alemania. Hay una firma ilegible.

Protocolo notarial I Nr. 616/2004

Notaría I Zeppelingerstr. 56. 88400

Tel. 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

AUTENTICACION DE FIRMA

Certifico la autenticidad de la firma antecedente, puesta ante mí, por el señor

Dr. Thomas Friedl, nacido el 09.02.1961

domiciliado en Dr. Hans-Liebherr-Str. 48/4, 88416 Ochsenhausen,

-a quien conozco en persona -

Biberach, 28.10.2004

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 599 Minjusticia

Notaría Biberach

Fdo.: firma ilegible
Fuchsschwanz
Notario

(sello redondo en tinta)
Notaría – Biberach an der Riss

(Hilo y oblea notarial en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Fuchsschwanz

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello oficial del notario de Biberach

Certificado

5. en Ravensburg

6 el 08 11 2004

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 a - 392/04

9. Sello

10 Firma

Tribunal Regional de Ravensburg

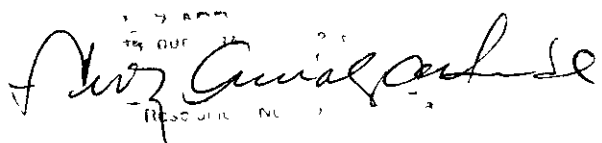
Fdo. ilegible

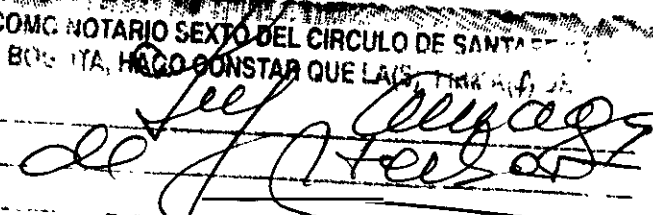
Dr Steinle

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 19 de noviembre de 2004.

C. 2347


RESOLUCION

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA
 BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

 DEL CÍRCULO DE SANTA BOGOTÁ, SECONDA DA POR
 EN ESTA NOTARÍA
 -25 NOV 2004-



NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
 2004 NOV 25 A 2:58
 LOS
 DELEGACIONES
 NOTARIA D.C.

MINISTERIO DE
 RELACIONES EXTERIORES
 289359
 Luz Arreaga
 CUYA FIRMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO DESEMPEÑA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

CAVELIER

374

17

1-1347 CO

1

12

AB GAD S
EDIFICIO SISKI
CARRERA 46 N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

CESION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. Thomas FRIEDL
2. Guido B.E. RADTKE

domiciliado(s) en

1. Hans-Liebherr-Str. 48/4, 88416 Ochsenhausen, Germany
2. Blaetterweg 64, 55435 Gau-Algesheim, Germany

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

Nuevas composiciones

Pharmaceuticals que contienen flibanserin polimorfo A

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(emos), sin limitación, a favor de la sociedad

BOEHRINGER

INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

constituida y existente de conformidad con las leyes de
Alemania

domiciliada en

Binger Strasse 173,

55216 Ingelheim, Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

I (we), the undersigned

1. Thomas FRIEDL
2. Guido B.E. RADTKE

of

1. Hans-Liebherr-Str. 48/4, 88416 Ochsenhausen, Germany
2. Blaetterweg 64, 55435 Gau-Algesheim, Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

"New pharmaceutical compositions containing flibanserin polymorph A"

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

BOEHRINGER INGELHEIM

PHARMA GMBH & CO. KG

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Germany

domiciled in

Binger Strasse 173,

55216 Ingelheim, Germany

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this October 16 2004

en/in

Ingelheim

Firma/Signature

Thomas FRIEDL

Guido B.E. Radtke
Guido B.E. RADTKE

13

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 ____ Ante mí, Notario Público de _____

compareció(eron) personalmente _____

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

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 14th day of October 2004
200 4 before me, a Notary ~~Public~~ of
Ingelheim am Rhein

personally appeared Mr. Guido Radtke

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

PÚBLICO-NOTARY PUBLIC

APOSTILLE

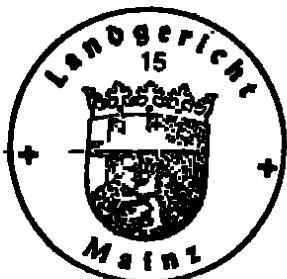
La Haye du 5 octobre 1961)

- Country:
This public document
- has been signed by
- acting in the capacity of
- bears the seal/stamp of

Certified

- at 6. the
- by
- No.
- Seal/stamp 10. Signature

.....



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Alfred Fuchs

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel/stempel Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation

Wert: 20.000,00 €

JVKostO v. 28.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 18,00 €

Mainz, 20.10.04


Justizsekretärin z.A.

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 13.09.2004

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 953/2004

9. Stempel/Siegel

10. Unterschrift




(Dr. Rolf Höfel)

14
TRADUCCION OFICIAL No. 10480

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual

1. Thomas FRIEDL
2. Guido B.E. RADTKE

domiciliados en

1. Hans-Liebherr-Str. 48/4, 88416 Ochsenhausen, Alemania
2. Blaetterweg 64, 55435 Gau-Algesheim, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención "Nuevas composiciones farmacéuticas que contienen filbanserina polimorfo A" y declaran así mismo que ceden y transfieren sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG., constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Dado y firmado el 14 de octubre de 2004 en Ingelheim, Alemania. Hay una firma ilegible.

Certificación en inglés de la firma del señor Guido Radtke por el notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs, el 14 de octubre 2004 bajo el No. 2047/2004. Hilo y oblea notarial en relieve.-

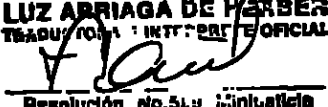
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por Alfred Fuchs
3. Actuando en calidad de notario de Ingelheim am Rhein,
4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION OFICIAL

Resolución No. 519 de 1978

Certificado

5. en Mainz

6. el 13.09.2004

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 953/2004

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

Fdo.: ilegible

(sello redondo No. 15)

(Dr. Rolf Höfel)

Costas

Derechos de legalización

Valor: 20.000,00 €

JVKostO del 26.7.1957 en

combinación con Art. 45 KostO

Derechos: 18.00 €

Mainz, 20.10.04

Fdo.: firma ilegible

Secretaría judicial z.A.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 19 de noviembre de 2004.

C. 2254

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No. 599 M/Justicia

COMO NOTARIO SECO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) LEY GUAPPA

CONSIDERANDO LA LEY REGISTRADA POR EL PODER, EN ESTABLECIMIENTO SANTA FE DE BOGOTA, 25 NOV 2004



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 NOV 25 A 2:58
Luz
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
289358
Luz Ariza
CUYA FIRMA AVA DEBE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 November 2003 (27.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/097058 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/496,
9/20, A61P 25/16, 25/28, 15/00

(21) International Application Number: PCT/EP03/05226

(22) International Filing Date: 19 May 2003 (19.05.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02011224.9 22 May 2002 (22.05.2002) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH
& CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingel-
heim (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FRIEDL, Thomas
[DE/DE]; Dr. Hans-Liebherr-Strasse 48/4, 88416
OCHSENHAUSEN (DE). RADTKE, Guido, Bernhard,
Edmund [DE/DE]; Weisshauptstrasse 9, 88400 BIRN-
ACH (DE).

(74) Common Representative: BOEHRINGER INGEL-
HEIM PHARMA GMBH & CO. KG; Binger Strasse
173, 55216 Ingelheim (DE).

(81) Designated States (national): All, 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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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



WO 03/097058 A1

(54) Title: NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING FLIBANSERIN POLYMORPH A

(57) Abstract: The invention relates to oral pharmaceutical compositions containing flibanserin polymorph A, methods for the
preparation thereof and use thereof as a medicament.

NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING FLIBANSERIN POLYMORPH A

The invention relates to oral pharmaceutical compositions containing flibanserin, methods for the preparation thereof and use thereof as a medicament.

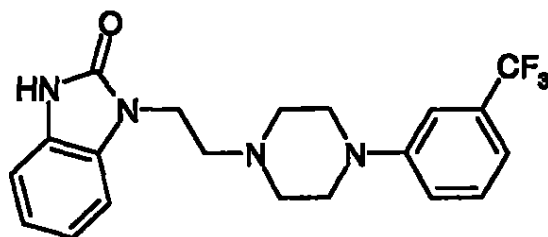
5

o

Background of the Invention

The compound 1-[2-(4-(3-trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-one (flibanserin) is disclosed in form of its hydrochlorid in European Patent Application EP-A-526434 and has the following chemical structure:

10



1 x HCl

Flibanserin shows affinity for the 5-HT_{1A} and 5-HT₂-receptor. It is therefore a promising therapeutic agent for the treatment of a variety of diseases, for instance depression, schizophrenia, Parkinson, anxiety, sleep disturbances, sexual and mental disorders and age associated memory impairment.

A certain pharmaceutical activity is of course the basic prerequisite to be fulfilled by a pharmaceutically active agent before same is approved as a medicament on the market. However, there are a variety of additional requirements a pharmaceutically active agent has to comply with. These requirements are based on various parameters which are connected with the nature of the active substance itself. Without being restrictive, examples of these parameters are the stability of the active agent under various environmental conditions, its stability during production of the pharmaceutical formulation and the stability of the active agent in the final medicament compositions. The pharmaceutically active substance used for preparing the pharmaceutical compositions should be as pure as possible and its stability in long-term storage must be guaranteed under various environmental conditions. This is absolutely essential to prevent the use of pharmaceutical compositions which contain, in addition to the actual active substance, degradation products thereof, for example. In such cases the content of active substance in the medicament might be less than that specified.

Uniform distribution of the active substance in the formulation is a critical factor, particularly when the medicament has to be given in low doses. To ensure uniform



distribution, the particle size of the active substance can be reduced to a suitable level, e.g. by grinding. Since degradation and/or amorphization of the pharmaceutically active substance as a side effect of the grinding (or micronising) has to be avoided as far as possible, in spite of the hard conditions required during the process, it is absolutely essential that the active substance should be highly stable throughout the grinding process. Only if the active substance is sufficiently stable during the grinding process is it possible to produce a homogeneous pharmaceutical formulation which always contains the specified amount of active substance in reproducible manner.

10

Finally, the properties of the pharmaceutical composition as such decisively contribute to the bioavailability of the active agent and hence efficacy of the medicament in the intended medical use.

15 The aim of the invention is thus to provide a new formulation for oral administration containing flibanserin which meets the stringent requirements imposed on pharmaceutical compositions as mentioned above.

Description of the invention

20 It has been found, surprisingly, that the free base of flibanserin in a specific polymorphic form best fulfils the requirements to be met within the formulation according to the invention. This specific polymorphic form (polymorph A) is obtainable by specific reaction conditions which are described in more detail hereinbelow. Among other features this polymorphic form is characterized by an
25 endothermic maximum at 161°C which occurs during thermal analysis using DSC (Differential Scanning Calorimetry).

The pharmaceutical composition according to the invention is a tablet for oral administration comprising a core, containing flibanserin polymorph A being
30 characterized by an endothermic maximum at 161°C determined by DSC in admixture with at least one pharmaceutically acceptable excipient and further comprising a film coating enveloping said core.

Based on the total mass of the core of the film-coated tablets according to the
35 invention flibanserin polymorph A is present in amounts of 1 to 50 wt.%, preferably 5 to 45 wt.%, particularly preferably about 10 to 40 wt.%. Particularly preferably, the proportion of flibanserin polymorph A is between 15 and 35 wt.%, more preferably between 17 and 32 wt.% based on the total mass of the core.

- The core of the pharmaceutical formulation according to the invention contains, in addition to flibanserlin polymorph A, at least one excipient as filler/dry binder. Within the scope of the present invention typical fillers are for example lactose monohydrate, both fine milled material or modified lactose like spray-dried lactose
- 5 and agglomerated lactose (Tablettose), anhydrous lactose, microcrystalline cellulose, dibasic calcium phosphate, cornstarch, sugar alcohols like e.g. mannitol and sorbitol and mixtures thereof. Preferably the filler within the formulation according to the invention is selected from the group consisting of lactose types, microcrystalline cellulose, cornstarch, sugar alcohols and mixtures thereof. More preferably the filler
- 10 in the formulation according to the invention is selected from the group consisting of lactose types, microcrystalline cellulose, and mixtures thereof. If lactose is used as a filler it is preferably applied in form of the lactose monohydrate fine milled material (e.g. 200 mesh grade).
- 15 The core of the film-coated tablet according to the invention may also contain dry and/or wet binding agents, such as povidone (e.g. Kollidon K 25), copovidone (e.g. Kollidon VA 64), hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropylcellulose, corn starch and mixtures thereof. Preferably the binding agent is selected from the group of povidone, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl ethylcellulose,
- 20 hydroxypropylcellulose, and mixtures thereof. Most preferably hydroxypropyl methylcellulose is selected as binding agent. If hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) is applied the HPMC polymers HPMC USP2910 and USP2208 like for instance Methocel E5, E4M, E15M, (K15M, and K100M) supplied for instance by the Dow Chemical Company are of special interest. In the aforementioned abbreviations
- 25 the designation "E" refers to USP2910 whereas "K" refers to USP2208. The number designation refers to the viscosity in a 2% aqueous solution (e.g. 5 designates a viscosity of 5 cps; 15M designates a viscosity of 15000 cps).

Based on the total mass of the core of the film-coated tablets according to the

30 invention the filler is preferably present in amounts of 50 to 99 wt.%, preferably 55 to 95 wt.%, particularly preferably about 60 to 90 wt.%. Particularly preferably, the proportion of the total amount of filler is between 65 and 85 wt.%, more preferably between 68 and 80 wt.% based on the total mass of the core.

- 35 Preferably the core of the tablet formulation according to the invention comprises flibanserlin polymorph A in admixture with lactose monohydrate as the pharmaceutically acceptable excipient.
- More preferably the core of the tablet formulation according to the invention comprises flibanserlin polymorph A in admixture with lactose monohydrate and

microcrystalline cellulose as pharmaceutically acceptable excipients. In formulations according to the invention containing a mixture of lactose monohydrate and microcrystalline cellulose as filler components (or pharmaceutically acceptable excipients), the ratio of lactose monohydrate to microcrystalline cellulose is for example in the range of about 15:1 to about 1:5, preferably in a range of about 10:1 to about 1:3, more preferably in a range of about 6:1 to about 1:1.

In another preferred embodiment according to the invention tablet formulation comprises filbanserin polymorph A in admixture with lactose monohydrate, microcrystalline cellulose and HPMC as pharmaceutically acceptable excipients. In particular preferred formulations according to the invention containing a mixture of lactose monohydrate, microcrystalline cellulose and HPMC as filler/binder components (or pharmaceutically acceptable excipients), the amount of lactose monohydrate is for example in the range of 50 to 95 wt.%, preferably 60 to 90 wt.%, more preferably about 65 to 85 wt.% based on the total mass of the filler/binder used for the preparation of the core. In a particularly preferred embodiment these tablet formulations contain lactose monohydrate in an amount of about 70 to 80 wt.% based on the total mass of the filler/binder used for the preparation of the core. In the particular preferred formulations according to the invention containing a mixture of lactose monohydrate, microcrystalline cellulose and HPMC as filler/binder components (or pharmaceutically acceptable excipients), the amount of microcrystalline cellulose is for example in the range of 5 to 45 wt.%, preferably 15 to 35 wt.%, more preferably about 20 to 30 wt.% based on the total mass of the filler/binder used for the preparation of the core. In a particularly preferred embodiment these tablet formulations contain microcrystalline cellulose in an amount of about 22 to 28 wt.% based on the total mass of the filler/binder used for the preparation of the core. In the particularly preferred formulations according to the invention containing a mixture of lactose monohydrate, microcrystalline cellulose and HPMC as filler/binder components (or pharmaceutically acceptable excipients), the amount of HPMC is for example in the range of 0.5 to 5 wt.%, preferably 1.0 to 4.5 wt.% based on the total mass of the filler/binder used for the preparation of the core. In a particularly preferred embodiment these tablet formulations contain HPMC in an amount of about 1 to 3 wt.% based on the total mass of the filler/binder used for the preparation of the core.

The core of the film-coated tablet according to the invention may also contain disintegrants in addition to the ingredients mentioned above. Within the scope of the present invention these disintegrants may optionally also be known as breakdown agents. These are preferably selected according to the invention from among sodium

starch glycolate, crospovidone, croscarmellose sodium, sodium-carboxymethylcellulose, dried corn starch and mixtures thereof. Particularly preferably, within the scope of the present invention, sodium starch glycolate, crospovidone, sodium-carboxymethylcellulose and croscarmellose sodium,

5 preferably croscarmellose sodium are used. If the abovementioned disintegrants are used, the amount by weight used based on the total mass of the core of the film-coated tablet according to the invention is for example in a range from about 0.1 - 10 wt.%, preferably about 0.5 - 5 wt.%, more preferably about 1 - 3 wt.%.

10 The core of the film-coated tablet according to the invention may also contain flow regulators as additional ingredients. Flow regulators within the scope of the present invention include, for example, silicon dioxide, talc, magnesium stearate and mixtures thereof. According to the invention silicon dioxide is preferably used, particularly preferably in colloidal, highly dispersed form. If the abovementioned flow
15 regulators are used, the amount by weight thereof based on the total mass of the core of the film-coated tablet according to the invention is preferably in a range from about 0.1 - 5 wt.%, preferably about 0.3 - 2 wt.%, particularly preferably between 0.4 and 1.5 wt.%.

20 The core of the film-coated tablet according to the invention may also contain flow agents, lubricants and mould release or antiadhesive agents as further ingredients. These include, for example, within the scope of the present invention, stearic acid, magnesium stearate, calcium stearate, sodium stearyl fumarate, glycerol tribehenate, talc and mixtures thereof. According to the invention, stearic acid and
25 magnesium stearate are preferably used. If one or several of the aforementioned ingredients is used the amount by weight thereof is preferably in a range from about 0.01 - 5 wt.%, preferably about 0.05 - 3 wt.%, particularly preferably about 0.1 - 2 wt.% based on the total mass of the core of the film-coated tablet. Preferably, especially in case of magnesium stearate the amount thereof is in the range of about
30 0.2 - 1.5 wt.% based on the total mass of the core of the film-coated tablet.

The film coating enveloping the core of the film-coated tablets according to the invention contains at least one or more film-forming agents selected from among hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose,
35 hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose and poly(ethylacrylate) methylmethacrylate, the latter in the form of Eudragit NE 30 D, for example. Alternatively, Eudragit RL 30 D or Eudragit E 12.5 may be used, for example. The above ingredients may optionally also be used in the form of mixtures thereof. Preferred film-forming agents are hydroxypropylmethylcellulose,

hydroxypropylcellulose, hydroxymethylcellulose and hydroxyethylcellulose, of which hydroxypropylmethylcellulose and hydroxypropylcellulose are particularly preferred as film-forming agents according to the invention. The abovementioned film-forming agents may be used on their own or in the form of the mixtures thereof. If only one of
5 the abovementioned film-forming agents is used, hydroxypropylmethylcellulose is of particular importance in this context within the scope of the present invention. The amount by weight of film-forming agents based on the total mass of the film coating of the film-coated tablet according to the invention is preferably in a range from about 20 - 95 wt.%, preferably 30 - 90 wt.%.

10

The film coating enveloping the core may contain emulsifiers and/or plasticisers such as, for example, polyethyleneglycol, glycerol and propyleneglycol, optionally in the form of the mixtures thereof. Preferably, polyethyleneglycols are used as plasticisers. Without restricting the subject matter of the invention thereto, polyethyleneglycol 400
15 and polyethyleneglycol 6000 are examples of particularly preferred polyethyleneglycols. Within the description of the instant invention references to the term Macrogol are to be understood as references to the term polyethyleneglycol. The values 400 and 6000 mentioned hereinbefore indicate the average molecular weight of the polyethyleneglycol applied. The amount of plasticiser by weight based
20 on the total mass of the film coating of the film-coated tablet according to the invention is preferably in a range from about 1 - 50 wt.%, preferably 5 - 40 wt.%, particularly preferably 10 - 30 wt.%. Preferably the amount of plasticiser is in a range of about 10 - 25 wt.%, more preferably in a range of about 12 - 18 wt.% based on the total mass of the film coating of the film-coated tablet.

25

The film coating of the film-coated tablet according to the invention may also contain coloured pigments and pigmentsing excipients. Iron oxide, titanium dioxide, talc and mixtures thereof may be mentioned by way of example. In case talc is used the amount thereof is for example in a range from about 5 - 50 wt.%, preferably 10 - 40
30 wt.%, particularly preferably 15 - 30 wt.% based on the total mass of the film coating of the film-coated tablet. Preferably the amount of talc is in a range of about 15 - 20 wt.% based on the total mass of the film coating of the film-coated tablet. In case titanium dioxide is used the amount thereof is for example in a range from about 5 - 55 wt.%, preferably 10 - 40 wt.%, particularly preferably 15 - 35 wt.% based on the
35 total mass of the film coating of the film-coated tablet. Preferably the amount of titanium dioxide is in a range of about 20 - 30 wt.% based on the total mass of the film coating of the film-coated tablet. In case iron oxide is used the amount thereof is for example in a range from about 0.1 - 5 wt.%, preferably about 0.25 - 3 wt.%, more

preferably about 0.5 – 1.5 wt.% based on the total mass of the film coating of the film-coated tablet.

In a particular preferred embodiment the film coat enveloping the core of the tablet
5 according to the invention comprises hydroxypropyl methylcellulose, polyethyleneglycol and titanium dioxide. In another embodiment according to the invention the film coat enveloping the core of the tablet according to the invention comprises hydroxypropyl methylcellulose, polyethyleneglycol, titanium dioxide and talc. In yet another embodiment according to the invention the film coat enveloping
10 the core of the tablet according to the invention comprises hydroxypropyl methylcellulose, polyethyleneglycol, titanium dioxide, talc and iron oxides, preferably iron oxide red.

The pharmaceutical composition according to the invention can be prepared
15 according to the procedure outlined in detail in the experimental section of this patent application.

In the light of the pharmaceutical efficacy of flibanserin, the present invention furthermore relates to the use of the flibanserin polymorph A containing formulations
20 according to the invention as a medicament.

A further aspect of the present invention relates to the use of the flibanserin polymorph A containing formulations according to the invention for treating diseases in which the use of compounds displaying affinity for the 5-HT_{1A} and 5-HT₂-receptor
25 may have a therapeutic benefit.

A further aspect of the present invention relates to the use of the flibanserin polymorph A containing formulations according to the invention for treating a disease selected from depression, schizophrenia, Parkinson, anxiety, sleep disturbances,
30 sexual and mental disorders and age associated memory impairment.

In particular, the instant invention relates to the use of the flibanserin polymorph A containing formulations according to the invention for the treatment of disorders of sexual desire.
35

In a preferred embodiment the invention relates to the use of the flibanserin polymorph A containing formulations according to the invention for the treatment of disorders selected from the group consisting of Hypoactive Sexual Desire Disorder,

loss of sexual desire, lack of sexual desire, decreased sexual desire, inhibited sexual desire, loss of libido, libido disturbance, and frigidity.

Particular preferred according to the invention is the use of the flibanserin polymorph
5 A containing formulations according to the invention for the treatment of disorders
selected from the group consisting of Hypoactive Sexual Desire Disorder, loss of
sexual desire, lack of sexual desire, decreased sexual desire, inhibited sexual desire.
In a particularly preferred embodiment the invention relates to the use of the
flibanserin polymorph A containing formulations according to the invention for the
10 treatment of disorders selected from the group of Hypoactive Sexual Desire Disorder
and loss of sexual desire.

Another aspect of the present invention relates to a method for treating diseases in
which the use of compounds displaying affinity for the 5-HT_{1A} and 5-HT₂-receptor
15 may have a therapeutic benefit comprising the administration of a flibanserin
polymorph A containing formulations according to the invention.

A further aspect of the present invention relates to a method for treating a disease
selected from depression, schizophrenia, Parkinson, anxiety, sleep disturbances,
20 sexual and mental disorders and age associated memory impairment comprising the
administration of a flibanserin polymorph A containing formulations according to the
invention.

In particular, the instant invention relates to a method for the treatment of disorders
25 of sexual desire comprising the administration of a flibanserin polymorph A
containing formulations according to the invention.

In a preferred embodiment the invention relates to a method for the treatment of
disorders selected from the group consisting of Hypoactive Sexual Desire Disorder,
30 loss of sexual desire, lack of sexual desire, decreased sexual desire, inhibited sexual
desire, loss of libido, libido disturbance, and frigidity, comprising the administration of
a flibanserin polymorph A containing formulations according to the invention.

Particular preferred according to the invention is a method for the treatment of
35 disorders selected from the group consisting of Hypoactive Sexual Desire Disorder,
loss of sexual desire, lack of sexual desire, decreased sexual desire, inhibited sexual
desire comprising the administration of a flibanserin polymorph A containing
formulations according to the invention.

In a particularly preferred embodiment the invention relates to a method for the treatment of disorders selected from the group of Hypoactive Sexual Desire Disorder and loss of sexual desire, comprising the administration of a flibanserin polymorph A containing formulations according to the invention.

5

The aforementioned therapeutic effects of the flibanserin polymorph A containing formulations according to the invention can be achieved in men and women.

However, according to a further aspect of the invention the use of the flibanserin polymorph A containing formulations according to the invention for the treatment of
10 female sexual dysfunction is preferred.

The beneficial effects of the flibanserin polymorph A containing formulations according to the invention can be observed regardless of whether the disturbance existed lifelong or was acquired, and independent of etiologic origin (organic - both,
15 physically and drug induced-, psychogen, a combination of organic - both, physically and drug induced-, and psychogen, or unknown).

The invention will be further described by the following examples. These examples disclose certain preferred embodiments of the invention. Accordingly, it is intended
20 that the invention be not limited to the following explicitly disclosed examples.

Synthesis of flibanserin polymorph A:

375 kg of 1-[(3-trifluoromethyl)phenyl]-4-(2-chloroethyl)piperazin are charged in a reactor with 2500 kg of water, and 200 kg of aqueous Sodium Hydroxide 45%. Under
25 stirring 169.2 kg of 1-(2-propenyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2H-one, 780 kg of isopropanol, 2000 kg of water and 220 kg of aqueous Sodium Hydroxide 45% are added. The reaction mixture is heated to 75-85°C and 160 kg of concentrated hydrochloric acid and 200 kg of water are added. The reaction mixture is stirred at constant temperature for about 45 minutes. After distillation of a mixture of water and
30 Isopropanol (about 3000 kg) the remaining residue is cooled to about 65-75°C and the pH is adjusted to 6.5 – 7.5 by addition of 125 kg of aqueous Sodium Hydroxide 45%. After cooling to a temperature of 45-50°C, the pH value is adjusted to 8-9 by addition of about 4 kg of aqueous Sodium Hydroxide 45%. Subsequently the mixture is cooled to 30-35°C and centrifuged. The residue thus obtained is washed with 340 l
35 of water and 126 l of isopropanol and then with water until chlorides elimination. The wet product is dried under vacuum at a temperature of about 45-55°C which leads to 358 kg of crude flibanserin polymorph A. The crude product thus obtained is loaded in a reactor with 1750 kg of Acetone and the resulting mixture is heated under stirring until reflux. The obtained solution is filtered and the filtrate is concentrated by

distillation. The temperature is maintained for about 1 hour 0-5°C, then the precipitate solid is isolated by filtration and dried at 55°C for at least 12 hours. The final yield is 280 kg of pure filbanserin polymorph A.

5 Characterisation of filbanserin polymorph A:

Filbanserin polymorph A was characterised by DSC (Differential Scanning Calorimetry). The peak temperature determined for polymorph A is about 161°C. For the characterization via DSC a Mettler TA 3000 System equipped with TC 10-A processor and DSC 20 cell was applied. The heating rate was 10 K/min.

10

The filbanserin polymorph A was additionally characterised by powder x-ray diffractometry. The x-ray powder diffraction pattern for polymorph A was obtained according to the following conditions:

15 Equipment: Philips PW 1800/10 diffractometer equipped with a digital microvax 2000.

Setting parameters:

X-ray

20 Type tube: Cu (long fine focus)
Wavelengths (λ): $K_{\alpha 1} = 1.54060 \text{ \AA}$
 $K_{\alpha 2} = 1.54439 \text{ \AA}$
Intensity ratio ($\alpha 2 / \alpha 1$): 0.500

25 Start angle [2θ]: 2.000
End angle [2θ]: 60.000
Step size [2θ]: 0.020
Maximum intensity[s]: 7310.250

30 Type of scan: continuous

35 Minimum peak tip width: 0.00
Maximum peak tip width: 1.00
Peak base width: 2.00
Minimum significance: 0.75
Number of peaks: 69

Generator:

high voltage: 50 KV
tube current: 30 mA

The powder x-ray diffraction pattern obtained for polymorph A is illustrated in figure 1. The appropriate values are collected in table 1.

Table 1:

5

Angle [°2 θ]	d-value α 1 [Å]	d-value α 2 [Å]	Peak width [°2 θ]	Peak int [counts]	Back. int [counts]	Rel. Int [%]	Signif.
5.195	16.9967	17.0390	0.960	8	69	0.1	1.05
9.045	9.7689	9.7931	0.100	92	96	1.3	0.97
9.335	9.4660	9.4896	0.080	114	98	1.6	0.88
10.025	8.8160	8.8379	0.140	400	100	5.5	7.18
10.595	8.3430	8.3637	0.140	204	102	2.8	3.46
11.290	7.8309	7.8503	0.140	467	104	6.4	6.91
13.225	6.6891	6.7058	0.180	548	112	7.5	13.10
14.595	6.0642	6.0793	0.180	404	121	5.5	9.17
15.460	5.7268	5.7410	0.140	4186	125	57.3	23.20
16.655	5.3185	5.3317	0.200	515	130	7.0	12.38
17.085	5.1856	5.1985	0.100	1347	132	18.4	2.78
17.285	5.1260	5.1388	0.060	1399	135	19.1	2.26
17.420	5.0866	5.0992	0.100	1204	135	16.5	4.71
18.140	4.8863	4.8984	0.180	1043	139	14.3	13.14
18.650	4.7538	4.7656	0.120	1063	142	14.5	0.91
19.140	4.6332	4.6447	0.140	7310	144	100.0	32.77
19.820	4.4757	4.4869	0.160	3624	146	49.6	9.02
20.080	4.4184	4.4294	0.140	5402	149	73.9	21.06
20.385	4.3530	4.3638	0.160	2652	149	36.3	23.25
21.215	4.1845	4.1949	0.160	369	154	5.0	5.78
21.890	4.0570	4.0670	0.200	773	156	10.6	3.09
22.630	3.9259	3.9357	0.280	4277	161	58.5	74.66
23.210	3.8291	3.8386	0.120	484	164	6.6	3.33
24.355	3.6516	3.6607	0.060	2725	169	37.3	1.16
24.610	3.6144	3.6234	0.140	3540	172	48.4	17.08
24.995	3.5596	3.5684	0.100	529	174	7.2	1.01
25.260	3.5228	3.5316	0.120	557	174	7.6	3.02
26.575	3.3514	3.3597	0.240	2421	182	33.1	42.58
27.155	3.2811	3.2893	0.140	676	185	9.2	1.32
27.310	3.2629	3.2710	0.100	767	185	10.5	2.75
27.865	3.1991	3.2071	0.120	420	188	5.7	1.08
28.210	3.1608	3.1686	0.100	1467	190	20.1	0.79

Table 1 (continued):

Angle [°2 θ]	d-value α 1 [Å]	d-value α 2 [Å]	Peak width [°2 θ]	Peak int [counts]	Back. int [counts]	Rel. int [%]	Signlf.
28.325	3.1482	3.1560	0.140	1789	190	24.5	4.41
28.650	3.1132	3.1210	0.180	1204	190	16.5	11.65
29.520	3.0234	3.0309	0.220	1011	196	13.8	15.74
30.250	2.9521	2.9594	0.120	159	199	2.2	1.22
31.105	2.8729	2.8800	0.360	282	204	3.9	8.14
31.905	2.8026	2.8096	0.100	339	207	4.6	0.96
32.350	2.7651	2.7720	0.120	237	210	3.2	3.01
33.300	2.6884	2.6950	0.180	1347	216	18.4	14.06
33.640	2.6620	2.6686	0.100	404	216	5.5	1.45
34.880	2.5701	2.5765	0.200	202	222	2.8	1.04
35.275	2.5422	2.5486	0.240	299	225	4.1	4.84
36.055	2.4890	2.4952	0.280	202	228	2.8	3.78
36.910	2.4333	2.4393	0.320	169	234	2.3	0.90
37.160	2.4175	2.4235	0.120	216	234	3.0	2.14
37.680	2.3853	2.3912	0.240	240	237	3.3	1.58
39.435	2.2831	2.2888	0.280	449	246	6.1	2.67
39.675	2.2698	2.2755	0.080	396	246	5.4	0.82
40.325	2.2347	2.2403	0.160	520	250	7.1	0.95
40.930	2.2031	2.2086	0.120	480	253	6.6	2.66
41.445	2.1769	2.1823	0.240	372	256	5.1	2.65
41.990	2.1499	2.1552	0.120	538	259	7.4	1.31
42.670	2.1172	2.1225	0.160	428	262	5.9	1.45
43.145	2.0950	2.1002	0.120	433	266	5.9	1.50
44.190	2.0478	2.0529	0.160	376	269	5.1	0.89
46.095	1.9675	1.9724	0.160	279	279	3.8	0.86
46.510	1.9509	1.9558	0.240	310	282	4.2	0.87
48.305	1.8826	1.8872	0.200	506	292	6.9	2.06
48.900	1.8610	1.8657	0.240	615	296	8.4	1.67
50.330	1.8115	1.8160	0.160	437	303	6.0	1.73
51.035	1.7881	1.7925	0.080	416	306	5.7	0.93
53.550	1.7099	1.7141	0.480	177	317	2.4	2.84
54.500	1.6823	1.6865	0.400	130	324	1.8	1.37
55.420	1.6565	1.6606	0.320	130	328	1.8	1.72
56.220	1.6348	1.6389	0.320	121	331	1.7	0.87
56.770	1.6203	1.6243	0.240	142	335	1.9	1.59

Table 1 (continued):

Angle [°2 θ]	d-value α 1 [Å]	d-value α 2 [Å]	Peak width [°2 θ]	Peak Int [counts]	Back. Int [counts]	Rel. Int [%]	Signif.
57.405	1.6039	1.6079	0.240	112	339	1.5	1.19
58.500	1.5764	1.5804	0.240	67	342	0.9	1.57

Manufacturing of filibanserlin containing film-coated tablets:

5

A) Equipment used:

The following equipment was used in the method of preparation of the pharmaceutical composition according to the invention:

Mixing vessel with Ekato stirrer and Ultra Turrax for granulation liquid and film

10 coating suspension;

high shear mixer/granulator (e.g. Diosna P 400);

wet screen machine (e.g. Alexanderwerk);

fluid bed dryer (e.g. Glatt WSG 15);

dry screen machine (e.g. Quadro Comil AS 197);

15 free fall blender (e.g. Servolift 120 I or container mixer);

rotary tablet press (e.g. Fette P 1200);

film coater (e.g. Glatt GC 1250);

B) Process description:

20 As a first step the granulation liquid for the wet granulation process is prepared.

Purified water is filled into a suitable mixing vessel and heated to about 80°C. Then Hypromellose (Methocel E5 Prem) and/or additional wet binding components are stirred in, and the dispersion is cooled down to room temperature. If necessary, the liquid is allowed to stand overnight (completeness of solution / reduction of frothing)

25 and stirred up before use. If necessary, any weight loss is compensated with purified water. The dry matter (solid content) of this granulation liquid is preferably in the range of 4-6 %.

For the granulation process Lactose monohydrate, fine milled and sieved, the

30 required quantity of Filibanserlin polymorph A (depending on the dose strength),

micronized quality, and Cellulose, microcrystalline (Avicel PH 101) are filled in in this order, mixed homogeneously for about 4 minutes using impeller and chopper blades.

Next the granulation liquid is added either manually or by spray nozzles and the wet mass is granulated for about 2-3 minutes, again using impeller and chopper blades.

35 After discharging of the high shear mixer/granulator the wet granules are wet-

screened through a 3.0 mm mesh size sieve to destroy large agglomerates. The wet-screened material is transferred to a conventional fluid bed drier (or alternatively to a tray drier) and dried at an inlet air temperature of approximately 100 °C until an exhaust air temperature (or alternatively product temperature) of approximately 50°C
5 (45-55°C) is reached. The residual moisture of the granulate in terms of loss on drying should be in the range of 0.5-1.5 %. The dried granules are then dry screened with the help of a Comil screen machine using a 2 mm rasp screen. Finally, the screened granulate is filled into a suitable free-fall blender, e.g. a container mixer, the crosslinked Carboxymethylcellulose sodium (Croscarmellose sodium, brand
10 name: Ac-DI-Sol) and Magnesium stearate are added, and the components are mixed for 10-20 minutes, preferably 15 minutes, at a mixing speed of 10 rpm until homogeneous.

The final tableting mixture is compressed on a suitable tablets press (e.g. rotary press) to the respective target weight of the required dose strength of Flibanserlin
15 tablets using the appropriate tools (e.g. in case of 50 mg tablets: 9 mm round, biconvex, with bevelled edges; or in case of 100 mg tablets: 14x6.8 mm oblong shaped). Predetermined hardness specifications for the different tool dimensions have to be followed in order to achieve the intended drug dissolution profile and product characteristics.

20 Since the drug substance Flibanserlin is of bitter taste and slightly light sensitive, a protecting film coat has to be applied to the tablet cores in order to achieve a stable and consumer friendly product. To this end a coating suspension is prepared by filling purified water into a suitable mixing vessel, and dissolving polyethyleneglycol 6000 and then hydroxypropylmethylcellulose with the help of a high intensity stirrer.
25 In a next step an aqueous slurry of titanium dioxide, talc and iron oxide red (in case of coloured film tablets) is poured and stirred into the film-forming polymer solution. The dry matter of this coating suspension is in the range of 10-15 %, preferably about 12-13 %.

The above prepared tablet cores are filled into a suitable film coater (e.g. an Accela
30 Cota with a 36" pan, or a Glatt GC 1250 Coater with perforated pan, and top spray system), and preheated up to a temperature of approximately 50 °C. After this product temperature is reached the coating suspension is sprayed onto the cores with the help of one or more spray nozzles at a spray pressure of about 2 bar, a spray rate of about 4 kg/h (in case of Accela Cota), an inlet air temperature of about
35 60-85°C. It is important to control and maintain the product temperature during spraying at a level of between 48-52° C to achieve a high quality film-coat. After the spraying is finished the film-coated tablets are cooled down to approx. 30°C before the equipment is discharged. The total process time for the film-coating is in the range of 2-3 hours.

After all in-process and quality controls have been performed the bulk film-coated tablets are now ready for primary packaging into the respective marketing presentations (e.g. PVC/PVDC blister packs or HDPE bottles).

5 The following film-coated tablets were obtained in analogy to the method of preparation described hereinbefore.

Example N°1 - Composition

Core

<u>Constituents</u>	<u>mg/tablet</u>
Filbanserin polymorph A	25.000
Lactose monohydrate	71.720
Microcrystalline cellulose	23.905
HPMC (Methocel E5)	1.250
Carboxymethylcellulose sodium	2.500
Magnesium stearate	0.625

10

Coating

<u>Constituents</u>	<u>mg/ tablet</u>
HPMC (Methocel E5)	1.440
Polyethylene Glycol 6000	0.420
Titanium dioxide	0.600
Talc	0.514
Iron oxide red	0.026

Total Film coated tablet	128.000
---------------------------------	----------------

Example N°2 - Composition

Core

<u>Constituents</u>	mg/tablet
Flibanserin polymorph A	50.000
Lactose monohydrate	143.440
Microcrystalline cellulose	47.810
HPMC (e.g. Pharmacoat 606)	2.500
Carboxymethylcellulose sodium	5.000
Magnesium stearate	1.250

Coating

<u>Constituents</u>	mg/ tablet
HPMC (e.g. Pharmacoat 606)	2.400
Polyethylene Glycol 6000	0.700
Titanium dioxide	1.000
Talc	0.857
Iron oxide red	0.043

5

Total Film coated tablet	255.000
---------------------------------	----------------

Example N°3 - Composition

Core

<u>Constituents</u>	mg/tablet
Flibanserin polymorph A	100.000
Lactose monohydrate	171.080
Microcrystalline cellulose	57.020
HPMC (e.g. Methocel E5)	3.400
Carboxymethylcellulose sodium	6.800
Magnesium stearate	1.700

10

Coating

<u>Constituents</u>	<u>mg/ tablet</u>
HPMC (e.g. Methocel E5)	3.360
Polyethylene Glycol 6000	0.980
Titanium dioxide	1.400
Talc	1.200
Iron oxide red	0.060
Total Film coated tablet	347.000

Example N°4 – Composition

5

Core

<u>Constituents</u>	<u>mg/tablet</u>
Flibanserin polymorph A	2.000
Dibasic Calciumphosphate, anhydrous	61.010
Microcrystalline cellulose	61.010
HPMC (Methocel E5)	1.950
Carboxymethylcellulose sodium	2.600
Colloidal silicon dioxide	0.650
Magnesium stearate	0.780

Coating

<u>Constituents</u>	<u>mg/ tablet</u>
HPMC (Methocel E5)	1.440
Polyethylene Glycol 6000	0.420
Titanium dioxide	0.600
Talc	0.514
Iron oxide red	0.026
Total Film coated tablet	133.000

10

Example N°5 -- Composition**Core**

<u>Constituents</u>	mg/tablet
Filbanserin polymorph A	100.000
Dibasic Calciumphosphate, anhydrous	69.750
Microcrystalline cellulose	69.750
HPMC (e.g. Methocel E5)	2.750
Carboxymethylcellulose sodium	5.000
Colloidal silicon dioxide	1.250
Magnesium stearate	1.500

5 Coating

<u>Constituents</u>	mg/ tablet
HPMC (e.g. Methocel E5)	2.400
Polyethylene Glycol 6000	0.700
Titanium dioxide	1.043
Talc	0.857

Total Film coated tablet	255.000
---------------------------------	----------------

Example N°6 -- Composition

10

Core

<u>Constituents</u>	mg/tablet
Filbanserin polymorph A	20.000
Lactose monohydrate	130.000
Microcrystalline cellulose	43.100
Hydroxypropyl Cellulose (e.g. Klucel LF)	1.900
Sodium Starch Glycolate	4.000
Magnesium stearate	1.000

Coating

Constituents	mg/ tablet
HPMC (e.g. Methocel E5)	2.400
Polyethylene Glycol 6000	0.700
Titanium dioxide	1.043
Talc	0.857
Total Film coated tablet	205.000

Claims

- 1) Pharmaceutical composition for oral administration comprising a tablet core,
5 containing fibanserin polymorph A being characterized by an endothermic maximum at 161°C determined by DSC in admixture with at least one pharmaceutically acceptable excipient and further comprising a film coating, enveloping said tablet core.
- 10 2) Pharmaceutical composition according to claim 1, characterized in that the pharmaceutically acceptable excipient is a filler selected from the group consisting of lactose monohydrate, both fine milled material or modified lactose like spray-dried lactose and agglomerated lactose (Tablettose), anhydrous lactose, microcrystalline cellulose, dibasic calcium phosphate, cornstarch, sugar alcohols and mixtures thereof.
- 15 3) Pharmaceutical composition according to claim 1 or 2, characterized in that fibanserin polymorph A is present in amounts of 1 to 50 wt.% based on the total mass of the core.
- 20 4) Pharmaceutical composition according to claim 1, 2 or 3, characterized in that the core contains filler in amounts of 50 to 99 wt.% based on the total mass of the core.
- 25 5) Pharmaceutical composition according to claims 1, 2, 3 or 4, characterized in that the core additionally contains a binding agent selected from the group consisting of povidone, copovidone, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropylcellulose, corn starch and mixtures thereof.
- 30 6) Pharmaceutical composition according to one of claims 1 to 5, characterized in that the core additionally contains a disintegrant selected from among sodium starch glycolate, crospovidone, croscarmellose sodium, sodium-carboxymethylcellulose, dried corn starch and mixtures thereof.
- 35 7) Pharmaceutical composition according to one of claims 1 to 6, characterized in that the core additionally contains flow regulators, lubricants and mould release or antiadhesive agents selected from the group consisting of silicon dioxide, talc, magnesium stearate and mixtures thereof.

- 8) Pharmaceutical composition according to one of claims 1 to 7, characterized in that the film coating enveloping the core contains at least one film-forming agent selected from among hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose and poly(ethylacrylate) methylmethacrylate.
- 9) Use of a flibanserine polymorph A containing formulation according to one of claims 1 to 8 for treating diseases in which the use of compounds displaying affinity for the 5-HT_{1A} and 5-HT₂-receptor may have a therapeutic benefit.
- 10) Use according to claim 9, characterized in that the disease is selected from the group consisting of depression, schizophrenia, Parkinson, anxiety, sleep disturbances, sexual and mental disorders and age associated memory impairment.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/05226

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 526 434 A (BOEHRINGER INGELHEIM ITALIA) 3 February 1993 (1993-02-03) cited in the application compound 3 claims	1-10
A	GIRON ET AL: "Thermal analysis and calorimetric methods in the characterisation of polymorphs and solvates" THERMOCHIMICA ACTA, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 248, 1995, pages 1-59, XP002101808 ISSN: 0040-6031 the whole document	1-10

✓0

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/05226

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 9,10 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/05226

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03014079 A	20-02-2003	WO 03014079 A1	20-02-2003
		US 2003119850 A1	26-06-2003
WO 03013539 A	20-02-2003	DE 10138273 A1	27-02-2003
		WO 03013539 A1	20-02-2003
		US 2003060475 A1	27-03-2003
EP 0526434 A	03-02-1993	IT 1251144 B	04-05-1995
		AT 191910 T	15-05-2000
		AU 665366 B2	04-01-1996
		AU 2427592 A	02-03-1993
		CA 2114542 A1	18-02-1993
		CZ 281511 B6	16-10-1996
		CZ 9400170 A3	18-05-1994
		DE 69230926 D1	25-05-2000
		DE 69230926 T2	05-10-2000
		DK 526434 T3	17-07-2000
		EE 3070 B1	16-02-1998
		EP 0526434 A1	03-02-1993
		ES 2144412 T3	16-06-2000
		FI 940420 A	28-01-1994
		GR 3033947 T3	30-11-2000
		HK 1010725 A1	12-01-2001
		HU 70195 A2	28-09-1995
		HU 9500292 A3	28-09-1995
		IE 922464 A1	10-02-1993
		IL 102665 A	31-10-1996
		WO 9303016 A1	18-02-1993
		JP 6509575 T	27-10-1994
		KR 263495 B1	01-11-2000
		MX 9204139 A1	01-01-1993
		NO 940306 A	14-03-1994
		NZ 243777 A	27-04-1995
		PL 302163 A1	11-07-1994
		PT 526434 T	31-08-2000
		RU 2096411 C1	20-11-1997
		SG 52407 A1	28-09-1998
		SK 10194 A3	07-12-1994
		US 5576318 A	19-11-1996
		ZA 9205682 A	31-01-1994

PCT REQUEST

1-1347

Original (for SUBMISSION) - printed on 14.05.2003 03:42:15 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	1-1347
I	Title of invention	NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING FLIBANSERIN
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
II-5	Address:	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM Germany
II-6	State of nationality	DE
II-7	State of residence	DE
II-8	Telephone No.	06132/77-2463
II-9	Facsimile No.	06132/77-4377
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	FRIEDL, Thomas
III-1-5	Address:	Dr. Hans-Liebherr-Strasse 48/4 D-88416 OCHSENHAUSEN Germany
III-1-6	State of nationality	DE
III-1-7	State of residence	DE

43

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	RADTKE, Guido, Bernhard, Edmund
III-2-5	Address:	Weisshauptstrasse 9 D-88400 BIBERACH Germany
III-2-6	State of nationality	DE
III-2-7	State of residence	DE
IV-1	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:	common representative
IV-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
IV-1-2	Address:	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM Germany
IV-1-3	Telephone No.	06132/77-2463
IV-1-4	Facsimile No.	06132/77-4377
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW NZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI 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 MY NZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

24

PCT REQUEST

1-1347

Original (for SUBMISSION) - printed on 14.05.2003 03:42:15 PM

V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. 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.		
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier regional application		
VI-1-1	Filing date	22 May 2002 (22.05.2002)	
VI-1-2	Number	02011224.9	
VI-1-3	Regional Office	EP	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	-
IX-2	Description	19	-
IX-3	Claims	2	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	26	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	

PCT REQUEST

1-1347

Original (for SUBMISSION) - printed on 14.05.2003 03:42:15 PM

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
X-1-2	Name of signatory	Dr. Kompter
X-1-3	Capacity	ppa.
X-2	Signature of applicant, agent or common representative	
X-2-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
X-2-2	Name of signatory	Dr. Weymann
X-2-3	Capacity	i.v.

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

46

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

1-1347

Original (for SUBMISSION) - printed on 14.05.2003 03:42:15 PM

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only			
0-1	International Application No.			
0-2	Date stamp of the receiving Office			
0-4	Form - PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)		
0-8	Applicant's or agent's file reference	1-1347		
2	Applicant	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, et al.		
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	Total amounts (EUR)	
12-1	Transmittal fee T	⇒	100	
12-2-1	Search fee S	⇒	945	
12-2-2	International search to be carried out by	EP		
12-3	International fee			
	Basic fee			
	(first 30 sheets) b1	444		
12-4	Remaining sheets	0		
12-5	Additional amount (X)	10		
12-6	Total additional amount b2	0		
12-7	b1 + b2 = B	444		
12-8	Designation fees			
	Number of designations contained in international application	95		
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5		
12-10	Amount of designation fee (X)	96		
12-11	Total designation fees D	480		
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-137		
12-13	Total international fee (B+D-R) I	⇒	787	
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒	1.832	
12-18	Mode of payment	authorization to charge deposit account		
12-20	Deposit account instructions			
	The receiving Office:	European Patent Office (EPO) (RO/EP)		
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓		
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓		
12-21	Deposit account No.	2800.0140		
12-22	Date	14 May 2003 (14.05.2003)		

47

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

1-1347

Original (for SUBMISSION) - printed on 14.05.2003 03:42:15 PM

12-23	Name and signature	BOEHRINGER INGELHEIM GMBH i.V.  i.V.  Dr. Kompter Dr. Weimann
-------	--------------------	--

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-2-7	Validation messages Contents	Yellow! The power of attorney or a copy of the general power of attorney will need to be furnished unless all applicants sign the request form.
		Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-8	Validation messages Fees	Green? Please confirm that fee schedule utilized is the latest available
13-2-9	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

The invention relates to oral pharmaceutical compositions containing filbanserin, methods for the preparation thereof and use thereof as a medicament.

XP

47

PCT

POWER OF ATTORNEY

(for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 90.4)

The undersigned applicant(s) (Names should be indicated as they appear in the request):

Thomas FRIEDL, Dr. Hans-Liebherr-Str. 48/4, 88416 Ochsenhausen, Germany
Guido B. E. RADTKE, Welshauptstrasse 9, 88400 Biberach, Germany

hereby appoints (appoint) the following person 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.)

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & Co. KG
Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, Germany

to represent the undersigned before

- ☒ all the competent International Authorities
☐ the International Searching Authority only
☐ the International Preliminary Examining Authority only

In connection with the international application identified below:

Title of the invention:

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1347

International application number (if already available):

filed with the following Office European Patent Office as receiving Office
and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

Signature of the applicant(s) (where there are several applicants, each of them must sign; 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 or this power):


Thomas FRIEDL


Guido B.E. RADTKE

Date:

Jan 15, 2003



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

02011224.9

Der Präsident des Europäischen Patentamts:
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk

New pharmaceutical compositions containing flibanserlin

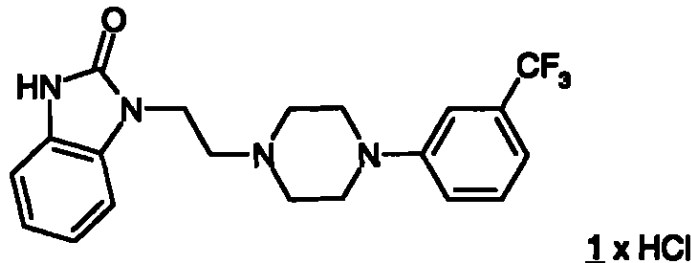
The invention relates to oral pharmaceutical compositions containing flibanserlin, methods for the preparation thereof and use thereof as a medicament.

5

Background of the invention

The compound 1-[2-(4-(3-trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-one (flibanserlin) is disclosed in form of its hydrochlorid in European Patent Application EP-A-526434 and has the following chemical structure:

10



Flibanserlin shows affinity for the 5-HT_{1A} and 5-HT₂-receptor. It is therefore a promising therapeutic agent for the treatment of a variety of diseases, for instance depression, schizophrenia, Parkinson, anxiety, sleep disturbances, sexual and mental disorders and age associated memory impairment.

A certain pharmaceutical activity is of course the basic prerequisite to be fulfilled by a pharmaceutically active agent before same is approved as a medicament on the market. However, there are a variety of additional requirements a pharmaceutically active agent has to comply with. These requirements are based on various parameters which are connected with the nature of the active substance itself. Without being restrictive, examples of these parameters are the stability of the active agent under various environmental conditions, its stability during production of the pharmaceutical formulation and the stability of the active agent in the final medicament compositions. The pharmaceutically active substance used for preparing the pharmaceutical compositions should be as pure as possible and its stability in long-term storage must be guaranteed under various environmental conditions. This is absolutely essential to prevent the use of pharmaceutical compositions which contain, in addition to the actual active substance, degradation products thereof, for example. In such cases the content of active substance in the medicament might be less than that specified.

Uniform distribution of the active substance in the formulation is a critical factor, particularly when the medicament has to be given in low doses. To ensure uniform

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

52

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktanzahlen des Anmelders oder Anwalts 1-1347	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 6
Internationales Aktanzahlen PCT/EP 03/05226	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 19/05/2003	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 22/05/2002
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfasst insgesamt 6 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 28.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erteilten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchiertbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING FLIBANSERIN POLYMORPH A

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut nach Regel 28.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

Feld II

WORTLAUT DER ZUSAMMENFASSUNG (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

The invention relates to oral pharmaceutical compositions containing flibanserin polymorph A, methods for the preparation thereof and use thereof as a medicament.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/05226

54

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/496 A61K9/20 A61P25/16 A61P25/28 A61P15/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03 014079 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT ;DUBINI ENRICA (IT); EZHAYA ANTOINE (IT);) 20 February 2003 (2003-02-20) abstract page 3, line 1 - line 14 page 10, line 1 -page 11, line 19	1-10
P, X	WO 03 013539 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;BORSINI FRANCO (DE)) 20 February 2003 (2003-02-20) page 3, line 20 -page 4, line 22 page 6, line 10 - line 17 formulations pages 7,8 claim 7	1-10
	— — — — — -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

9 September 2003

Date of mailing of the international search report

17/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentkanal 2
NL - 3720 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 840-8240, Tx. 31 661 apo nl,
Fax (+31-70) 840-8018

Authorized officer

Villa Riva, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/05226

57

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 526 434 A (BOEHRINGER INGELHEIM ITALIA) 3 February 1993 (1993-02-03) cited in the application compound 3 claims	1-10
A	GIRON ET AL: "Thermal analysis and calorimetric methods in the characterisation of polymorphs and solvates" THERMOCHIMICA ACTA, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 248, 1996, pages 1-59, XP002101808 ISSN: 0040-6031 the whole document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/05226

56

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 9,10 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/05226

57

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03014079 A	20-02-2003	WO 03014079 A1	20-02-2003
		US 2003119850 A1	26-06-2003
WO 03013539 A	20-02-2003	DE 10138273 A1	27-02-2003
		WO 03013539 A1	20-02-2003
		US 2003060475 A1	27-03-2003
EP 0526434 A	03-02-1993	IT 1251144 B	04-05-1995
		AT 191910 T	15-05-2000
		AU 665366 B2	04-01-1996
		AU 2427592 A	02-03-1993
		CA 2114542 A1	18-02-1993
		CZ 281811 B6	16-10-1996
		CZ 9400170 A3	18-05-1994
		DE 69230926 D1	25-05-2000
		DE 69230926 T2	05-10-2000
		DK 526434 T3	17-07-2000
		EE 3070 B1	16-02-1998
		EP 0526434 A1	03-02-1993
		ES 2144412 T3	16-06-2000
		FI 940420 A	28-01-1994
		GR 3033947 T3	30-11-2000
		HK 1010725 A1	12-01-2001
		HU 70195 A2	28-09-1995
		HU 9500292 A3	28-09-1995
		IE 922464 A1	10-02-1993
		IL 102665 A	31-10-1996
		WO 9303016 A1	18-02-1993
		JP 6509575 T	27-10-1994
		KR 263495 B1	01-11-2000
		MX 9204139 A1	01-01-1993
		NO 940306 A	14-03-1994
		NZ 243777 A	27-04-1995
		PL 302163 A1	11-07-1994
		PT 526434 T	31-08-2000
		RU 2096411 C1	20-11-1997
		SE 52407 A1	28-09-1998
		SK 10194 A3	07-12-1994
		US 5576318 A	19-11-1996
		ZA 9205682 A	31-01-1994

From the INTERNATIONAL BUREAU

59

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
ALLEMAGNE

Eingang G. Patents

08. Dez. 2003

SB: Abgaben e-Recist
my

Date of mailing (day/month/year)

18 November 2003 (18.11.03)

Applicant's or agent's file reference

1-1347

IMPORTANT NOTICE

International application No.

PCT/EP03/05226

International filing date (day/month/year)

19 May 2003 (19.05.03)

Priority date (day/month/year)

22 May 2002 (22.05.02)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DE, DZ, EP, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DK, DM, EA, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Inclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 27 November 2003 (27.11.03) under No. 03/097058

ERFASST

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume IA, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Judith Zahra

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.91.11

Form PCT/IB/308 (April 2002)

From the INTERNATIONAL BUREAU

60

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
ALLEMAGNE

08. Dez. 2003



Date of mailing (day/month/year)

27 November 2003 (27.11.03)

Applicant's or agent's file reference

1-1347

IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/EP03/05226

International filing date (day/month/year)

19 May 2003 (19.05.03)

Priority date (day/month/year)

22 May 2002 (22.05.02)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR
National: AU, BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NI, NO, PL, RO, RU, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

AP: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National: AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, MZ, NZ, OM, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fees and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1) (a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3) (b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Judith Zahra

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Telephone No.(41-22) 338.91.11

61

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/ _____

PCT

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 1/1347-PCT	
International application No. PCT/EP03/05228	International filing date (day/month/year) 19 May 2003 (19.05.2003)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 22 May 2002 (22.05.2002)	
Title of invention New pharmaceutical compositions containing flibanserin			
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.) Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein DE		Telephone No. 06132/77-2463	
		Facsimile No. 06132/77-4377	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: DE		State (that is, country) of residence: DE	
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.) FRIEDL, Thomas Dr. Hans-Liebherr-Strasse 48/4 88416 Ochsenhausen DE			
State (that is, country) of nationality: DE		State (that is, country) of residence: DE	
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.) RADTKE, Guido, Bernhard, Edmund Weisshauptstrasse 9 88400 Biberach DE			
State (that is, country) of nationality: DE		State (that is, country) of residence: DE	
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Sheet No. 2

International application No.
PCT/EP03/05226**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.)*Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
DE

Telephone No.

06132/77-2483

Facsimile No.

06132/77-4377

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ 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:

Sheet No. 3.

International application No.
PCT/EP03/05226

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).

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
ppa. I.V.

Dr. Kompter

Dr. Weymann

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/EP03/05226 Applicant's or agent's file reference 1/1347-PCT Applicant	For International Preliminary Examining Authority use only Date stamp of the IPEA								
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES									
1. Preliminary examination fee	1.530 € 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	1.689 € 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%; vertical-align: top;"> ☒ 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%; vertical-align: top;"> IPEA/ <u>EP</u> Deposit Account No.: <u>2800.0140</u> Date: <u>September 26, 2003</u> Name: <u>Boehringer Ingelheim GmbH</u> <u>I.V.</u> Signature: <u>Dr. Kompter</u> <u>Dr. Heymann</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>2800.0140</u> Date: <u>September 26, 2003</u> Name: <u>Boehringer Ingelheim GmbH</u> <u>I.V.</u> Signature: <u>Dr. Kompter</u> <u>Dr. Heymann</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>2800.0140</u> Date: <u>September 26, 2003</u> Name: <u>Boehringer Ingelheim GmbH</u> <u>I.V.</u> Signature: <u>Dr. Kompter</u> <u>Dr. Heymann</u>								

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

65

To: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim am Rhein ALLEMAGNE		PCT NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)											
15. Sep. 2004 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 25%; text-align: center;">SB</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">gesehen</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">erledigt</td> <td style="width: 25%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">JU</td> <td style="text-align: center;">[Signature]</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		SB	gesehen	erledigt		JU	[Signature]			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">Date of mailing (day/month/year)</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">14.09.2004</td> </tr> </table>		Date of mailing (day/month/year)	14.09.2004
SB	gesehen	erledigt											
JU	[Signature]												
Date of mailing (day/month/year)	14.09.2004												
Applicant's or agent's file reference 1-1347		IMPORTANT NOTIFICATION											
International application No. PCT/EP 03/05226	International filing date (day/month/year) 19.05.2003	Priority date (day/month/year) 22.05.2002											
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG 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 international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 apmu d Fax: +49 89 2399 - 4485		Authorized Officer Longo, E Tel. +49 89 2399-8141											



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

66

Applicant's or agent's file reference 1-1347	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/EP 03/05226	International filing date (day/month/year) 19.05.2003	Priority date (day/month/year) 22.05.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/498		
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG 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 4 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 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 1 sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion 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 Rule 68.2(a)(II) 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 27.09.2003	Date of completion of this report 14.09.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80299 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4486	Authorized Officer Villa Riva, A Telephone No. +49 89 2369-8404 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. **PCT/EP 03/05226****I. Basis of the report**

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-19 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination 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.
4. The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:
5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

 International application No. **PCT/EP 03/05226**
III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 9,10 (la)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 9,10 (la) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to 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:

☐ 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.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-8
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Section III

Claims 9,10 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Section V

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 03 014079 A
- D2: WO 03 013539 A
- D3: EP-A-0 526 434, cited in the application
- D4: Giron Et Al: Thermochemica Acta, 248, 1995, 1-59.

The potentially relevant intermediate documents D1 and D2 are quoted according to Rules 70.10 and 64.3 PCT.

The subject-matter of present claims 1-10 appears to be novel and inventive over the quoted prior art D3 and D4, which does not disclose a pharmaceutical composition comprising in particular polymorph A of flibanserin (Art. 33 PCT).

For the assessment of the present claims 9,10 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Traducción

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

20

Referencia del expediente del agente o solicitante 1-1347	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/05228	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 19.05.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 22.05.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K 31/496		
Solicitante BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al.		

1. Este Informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.

2. Este INFORME consta de una total de 4 hojas, incluyendo la portada

☐ Este informe también se acompaña de ANEXOS, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este Informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de ____ hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

I ☒ Fundamentos del Informe

II ☐ Prioridad

III ☒ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

IV ☐ Carencia de unidad de la invención

V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración

VI ☐ Ciertos documentos citados

VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 27.09.2003	Fecha de terminación de este reporte 14.09.2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar  Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465	Funcionario Autorizado Villa Riva, A Teléfono No.

Formato PCT/IPEA409 (portada) (julio 1998)

I. Base del Informe

1. Respecto a los elementos de la solicitud Internacional: *(Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este Informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17)):*

La descripción, páginas

1-19 como se presentaron originalmente

Las reivindicaciones, Números

1-10 como se presentaron originalmente

2. Respecto al lenguaje, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud Internacional, a menos que se indique otra cosa en este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____ el cual es:

- ☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1 (b)).
☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud Internacional (bajo Regla 48.3(b)).
☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o amino ácidos divulgada en la solicitud Internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud Internacional en forma escrita
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud Internacional originalmente presentada, ha sido entregada.
☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado.

4. ☐ Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____,
☐ las reivindicaciones, Nos. _____,
☐ los dibujos, página _____.

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).**

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe.)

III. No-establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.

1. La pregunta de si la invención reivindicada parece tener novedad, nivel inventivo (que no sea obvia), o que sea aplicable industrialmente no ha sido examinada con respecto a:

- ☐ la solicitud internacional completa
- ☒ las reivindicaciones Nos. 9, 10 (la)

Porque

- ☒ la solicitud internacional, o las mencionadas reivindicaciones Nos. 9, 10 (la) se relacionan con los siguientes objetos, los cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique*):

Ver Hoja Separada

- ☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*indique los elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ son demasiado confusas que no se puede formar ninguna opinión significativa (*especifique*):
- ☐ la descripción, o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ no están adecuadamente soportadas por la descripción que no se puede formar ninguna opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda para las mencionadas reivindicaciones Nos. _____

2. No se pudo realizar un examen preliminar internacional significativo debido a fallas en el listado de nucleótidos y/o aminoácidos para dar cumplimiento con los estándares del Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ El formato escrito no ha sido suministrado o no cumple con los estándares.
- ☐ El formato de lectura por computador no ha sido suministrado o no cumple con los estándares.

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-10	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones	1-10	SI
	Reivindicaciones		NO
Aplicación industrial (AI)	Reivindicaciones	1-8	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Ver Hoja Separada

Sección III

Esta Autoridad considera que el objeto de las reivindicaciones 9, 10 se encuentra cubierto por lo provisto en la Regla 67.1 (iv) PCT. Consecuentemente, no se formulará una opinión con respecto de la aplicabilidad industrial de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

Sección V

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 03 014079 A
D2: WO 03 013539 A
D3: EP-A-0 526 434, citado en la solicitud
D4: Glron Et al: Thermochimica Acta, 248, 1995, 1-59.

Los documentos intermedios potencialmente relevantes D1 y D2 son mencionados de acuerdo con la Regla 70.10 y 64.3 PCT.

El objeto de las presentes reivindicaciones 1-10 parece ser novedoso e Inventivo sobre los documentos del arte previo citado D3 y D4, que no revelan composiciones farmacéuticas que comprendan en particular al polimorfo A de Flibanserina (Art. 33 del PCT).

Para determinar si las presentes reivindicaciones 9 y 10 son industrialmente aplicables, no existe ningún criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones del uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones de un compuesto conocido para su primer uso en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

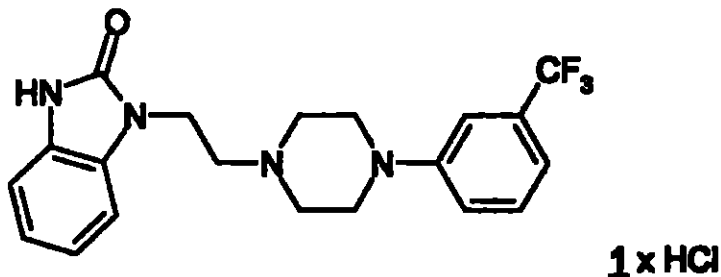
PRP/WPC13736/ID-000387

NUEVAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN FLIBANSERINA
POLIMORFO A

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales que contienen flibanserina, métodos para su preparación y su uso como medicamento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto 1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-ona (flibanserina) se describe en su forma de hidrocloruro en la solicitud de patente europea EP-A-526434 y tiene la siguiente estructura química:



La flibanserina muestra afinidad por el receptor de 5-HT_{1A} y 5-HT₂. Por tanto, es un agente terapéutico prometedor para el tratamiento de diversas enfermedades, por ejemplo, depresión, esquizofrenia, Parkinson, ansiedad, alteraciones del sueño, alteraciones sexuales y mentales y deterioro de la memoria asociado a la edad.

El requisito previo básico a cumplir por un principio farmacéuticamente activo antes de que se apruebe como medicamento en el mercado es, por supuesto, una cierta actividad farmacéutica. Sin embargo, existen diversos requisitos adicionales que tiene que cumplir el principio activo. Estos requisitos se basan en varios parámetros que están relacionados con la naturaleza de la propia sustancia activa. Sin ser restrictivos, ejemplos de estos parámetros son la estabilidad del principio activo en diversas condiciones ambientales, su estabilidad durante la producción de la formulación farmacéutica y la estabilidad del principio activo en las composiciones de medicamento finales. La sustancia farmacéuticamente activa usada para preparar las composiciones farmacéuticas debería ser tan pura como sea posible y su estabilidad al almacenamiento a largo plazo se ha de garantizar en diversas condiciones ambientales. Esto es absolutamente esencial para evitar el uso de composiciones farmacéuticas que contengan, además de la sustancia activa real, sus productos de degradación, por ejemplo. En tales casos, el contenido de sustancia activa en el medicamento podría ser menor que el especificado.

25

La distribución uniforme de la sustancia activa en la formulación es un factor crítico, particularmente cuando el medicamento se tiene que administrar en dosis bajas. Para asegurar la distribución uniforme, el tamaño de partícula de la sustancia activa se puede reducir hasta un nivel adecuado, p.ej. mediante trituración. Debido a que se tiene que evitar en la medida de lo posible la degradación y/o amorfización de la sustancia farmacéuticamente activa como efecto secundario de la trituración (o micronización), a pesar de las duras condiciones requeridas durante el proceso, es absolutamente esencial que la sustancia activa sea altamente estable a lo largo del proceso de trituración. Sólo si la sustancia activa es suficientemente estable durante el proceso de trituración es posible producir una formulación farmacéutica homogénea que siempre contenga la cantidad especificada de sustancia activa, de forma reproducible.

Finalmente, las propiedades de la composición farmacéutica como tal contribuyen decisivamente a la biodisponibilidad del principio activo y, por tanto, a la eficacia del medicamento en el uso médico pretendido.

La finalidad de la invención es, por tanto, proporcionar una nueva formulación para administración oral, que contiene flibanserina, que cumpla los estrictos requisitos impuestos para las composiciones farmacéuticas, según se mencionó anteriormente.

20 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Se ha descubierto, sorprendentemente, que la base libre de flibanserina en una forma polimórfica específica cumple mejor los requisitos a cumplir en la formulación según la invención. Esta forma polimórfica específica (polimorfo A) se puede obtener mediante condiciones de reacción específicas que se describen con más detalle a continuación. Entre otras características, esta forma polimórfica se caracteriza por un máximo endotérmico a 161°C, que se produce durante el análisis térmico usando DSC (calorimetría de escaneo diferencial).

La composición farmacéutica según la invención es un comprimido para administración oral, que comprende un núcleo, que contiene el polimorfo A de flibanserina, caracterizado por un máximo endotérmico a 161°C determinado por DSC, mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y comprende además un recubrimiento de película que envuelve dicho núcleo.

Basándose en la masa total del núcleo de los comprimidos recubiertos por película según la invención, el polimorfo A de flibanserina está presente en cantidades de 1 a 50% en peso, preferiblemente de 5 a 45% en peso, con particular preferencia aproximadamente de 10 a 40% en peso. Con particular preferencia, la proporción de

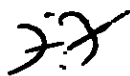
polimorfo A de filbanserina está entre 15 y 35% en peso, más preferiblemente entre 17 y 32% en peso, basada en la masa total del núcleo.

El núcleo de la formulación farmacéutica según la invención contiene, además del polimorfo A de filbanserina, al menos un excipiente como relleno/aglutinante seco.

5 Dentro del alcance de la presente invención, los rellenos típicos son por ejemplo lactosa monohidratada, tanto material triturado fino como lactosa modificada, por ejemplo lactosa secada por pulverización y lactosa aglomerada ("Tablettose"), lactosa anhidra, celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico, almidón de maíz, azúcares
10 alcoholes como, p.ej. manitol y sorbitol, y sus mezclas. Preferiblemente, el relleno en la formulación según la invención se selecciona del grupo formado por tipos de lactosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz, azúcares alcoholes y sus mezclas. Más preferiblemente, el relleno en la formulación según la invención se selecciona del grupo formado por tipos de lactosa, celulosa microcristalina y sus mezclas. Si se usa lactosa como relleno, se aplica preferiblemente en forma de material triturado
15 finamente de lactosa monohidratada (p.ej. de tipo de malla 2).

El núcleo del comprimido recubierto con película según la invención puede contener también sustancias aglutinantes secas y/o húmedas, como povidona (p.ej. Kollidon K 25), copovidona (p.ej. Kollidon VA 64), hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, almidón de maíz y sus mezclas. Preferiblemente, el agente
20 aglutinante se selecciona del grupo de povidona, hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxipropil-etil-celulosa, hidroxipropil-celulosa y sus mezclas. Con la máxima preferencia se selecciona hidroxipropil-metil-celulosa como agente aglutinante. Si se aplica la hidroxipropil-metil-celulosa (HPMC), son especialmente interesantes los polímeros de HPMC HPMC USP2910 y USP2208, como por ejemplo Methocel E5, E4M, E15M, (K15M y K100M), suministrados por ejemplo por la compañía Dow Chemical. En las
25 abreviaturas anteriormente mencionadas, la denominación "E" se refiere a USP2910, mientras que "K" se refiere a USP2208. El número de la denominación se refiere a la viscosidad en una solución acuosa al 2% (p.ej. 5 designa una viscosidad de 5 cps; 15M designa una viscosidad de 15000 cps).

30 El relleno está presente preferiblemente en cantidades de 50 a 99% en p., preferiblemente de 55 a 95% en p., en particular preferiblemente, aproximadamente de 60 a 90% en p, basadas en la masa total del núcleo de los comprimidos revestidos con película según la presente invención. En particular, preferiblemente, la proporción de cantidad total de relleno está entre 65 y 85% en p., más preferiblemente entre 68 y
35 80% en p., basada en la masa total del núcleo.



Preferiblemente, el núcleo de la formulación del comprimido según la invención comprende el polimorfo A de flibanserina mezclado con lactosa monohidratada como excipiente farmacéuticamente aceptable.

Más preferiblemente, el núcleo de la formulación del comprimido según la invención comprende el polimorfo A de flibanserina mezclado con lactosa monohidratada y celulosa microcristalina como excipientes farmacéuticamente aceptables. En formulaciones según la invención que contienen una mezcla de lactosa monohidratada y celulosa microcristalina como componentes de relleno (o excipientes farmacéuticamente aceptables), la proporción de lactosa monohidratada a celulosa microcristalina está, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 1:5, preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:3, más preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:1.

En otra realización preferida según la invención, la formulación del comprimido comprende el polimorfo A de flibanserina mezclado con lactosa monohidratada, celulosa microcristalina y HPMC, como excipientes farmacéuticamente aceptables. En formulaciones particularmente preferidas según la invención que contienen una mezcla de lactosa monohidratada, celulosa microcristalina y HPMC como componentes de relleno/aglutinantes (o excipientes farmacéuticamente aceptables), la cantidad de lactosa monohidratada está, por ejemplo, en el intervalo de 50 a 95% en p., preferiblemente de 60 a 90% en p., con mayor preferencia aproximadamente de 65 a 85% en p., basada en la masa total de relleno/aglutinante usada para la preparación del núcleo. En una realización particularmente preferida, estas formulaciones de comprimido contienen lactosa monohidratada en una cantidad de aproximadamente 70 a 80% en p., basada en la masa total de relleno/aglutinante usada para la preparación del núcleo. En las formulaciones particularmente preferidas según la invención, que contienen una mezcla de lactosa monohidratada, celulosa microcristalina y HPMC como componentes de relleno/aglutinante (o excipientes farmacéuticamente aceptables), la cantidad de celulosa microcristalina está, por ejemplo, en el intervalo de 5 a 45% en p., preferiblemente de 15 a 35% en p., con mayor preferencia aproximadamente de 20 a 30% en p., basada en la masa total de relleno/aglutinante usada para la preparación del núcleo. En una realización particularmente preferida, estas formulaciones de comprimidos contienen celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente 22 a 28% en p., basada en la masa total de relleno/aglutinante usada para la preparación del núcleo. En las formulaciones particularmente preferidas según la invención que contienen una mezcla de lactosa

monohidratada, celulosa microcristalina y HPMC como componentes de relleno/aglutinante (o excipientes farmacéuticamente aceptables), la cantidad de HPMC está, por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 5%, preferiblemente de 1,0 a 4,5% en p., basada en la masa total del relleno/aglutinante usada para la preparación del núcleo. En una realización particularmente preferida, estas formulaciones de comprimidos contienen HPMC, en una cantidad de aproximadamente 1 a 3% en p., basada en la masa total de relleno/aglutinante usada para la preparación del núcleo.

El núcleo del comprimido recubierto con película según la invención puede contener también desintegrantes, además de los ingredientes mencionados anteriormente. Dentro del alcance de la presente invención, estos desintegrantes pueden conocerse también como agentes de rotura. Éstos se seleccionan preferiblemente según la invención entre glicolato de almidón sódico, crospovidona, croscarmelosa sódica, carboximetil-celulosa sódica, almidón de maíz seco y sus mezclas. En particular, se usan preferiblemente, dentro del alcance de la presente invención, glicolato de almidón sódico, crospovidona, carboximetil-celulosa sódica y croscarmelosa sódica, preferiblemente croscarmelosa sódica. Si se usan los desintegrantes mencionados anteriormente, la cantidad en peso usada, basada en la masa total del núcleo del comprimido recubierto con película según la invención está, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 0,1-10% en p., preferiblemente aproximadamente de 0,5-5% en p., más preferiblemente de aproximadamente 1-3% en p.

El núcleo del comprimido recubierto con película según la invención puede contener también reguladores de flujo como ingredientes adicionales. Los reguladores de flujo dentro del alcance de la presente invención incluyen, por ejemplo, dióxido de silicio, talco, estearato de magnesio y sus mezclas. Según la invención, se usa preferiblemente dióxido de silicio, en particular preferiblemente en forma coloidal, altamente dispersa. Si se usan los reguladores de flujo mencionados anteriormente, su cantidad en peso, basada en la masa total del núcleo del comprimido recubierto con película según la invención, está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1-5% en p., con preferencia aproximadamente 0,3-2% en p., en particular preferiblemente entre 0,4 y 1,5% en p.

El núcleo del comprimido recubierto con película según la invención puede contener también reguladores de flujo, lubricantes y antiadhesivos o sustancias para eliminación del molde, como ingredientes adicionales. Estos incluyen, por ejemplo, dentro del alcance de la presente invención, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato cálcico, estearil-fumarato sódico, tribehenato de glicerol, talco y sus mezclas.

Según la invención, se usan preferiblemente ácido esteárico y estearato de magnesio. si se usan uno o varios de los ingredientes anteriormente mencionados, su cantidad en peso está preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 0,01-5% en p., preferiblemente aproximadamente 0,05-3% en p., en particular preferiblemente
5 aproximadamente 0,1-2% en p., basado en la masa total del núcleo del comprimido recubierto con película. Preferiblemente, especialmente en el caso del estearato de magnesio, su cantidad está en el intervalo de aproximadamente 0,2-1,5% en p., basada en la masa total del núcleo del comprimido recubierto con película.

El recubrimiento de película que envuelve el núcleo de los comprimidos
10 recubiertos con película según la invención, contiene al menos uno o más agentes filmógenos, seleccionados entre hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, metil-celulosa, hidroximetil-celulosa, hidroxietil-celulosa y poli(etilacrilato)-metil-metacrilato, el último en forma de Eudragit NE 30 D, por ejemplo. Alternativamente, se pueden usar Eudragit RL 30 D o Eudragit E 12,5, por ejemplo. Los ingredientes
15 anteriores se pueden usar también opcionalmente en forma de sus mezclas. Preferentemente, los agentes filmógenos son hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroximetil-celulosa e hidroxietil-celulosa, de los cuales se prefieren particularmente la hidroxipropilmetil-celulosa e hidroxipropil-celulosa, como agentes filmógenos según la invención. Los agentes filmógenos mencionados anteriormente,
20 se pueden usar por sí solos o en forma de sus mezclas. Si sólo se usa uno de los agentes filmógenos mencionados anteriormente, la hidroxipropil-metil-celulosa es de especial importancia en este contexto, dentro del alcance de la presente invención. La cantidad en peso de agentes filmógenos basada en la masa total de recubrimiento de película del comprimido recubierto con película según la invención, está
25 preferiblemente en un intervalo desde aproximadamente 20-95% en p, preferiblemente 30-90% en p.

El recubrimiento de película que recubre el núcleo puede contener emulsionantes y/o plastificantes, como, por ejemplo, polietilenglicol, glicerol y propilenglicol, opcionalmente en forma de sus mezclas. Preferiblemente, se usan
30 polietilenglicoles como plastificantes. Sin restringir el objeto de la invención a los mismos, el polietilenglicol 400 y el polietilenglicol 6000 son ejemplos particularmente preferidos. En la descripción de la presente invención, las referencias al término Macrogol se tienen que entender como referencias al término polietilenglicol. Los valores 400 y 6000 mencionados anteriormente indican el peso molecular promedio
35 del polietilenglicol aplicado. La cantidad de plastificante en peso, basada en la masa total de recubrimiento de película del comprimido recubierto con película según la

80
80

invención, está preferiblemente en un intervalo desde aproximadamente 1-50% en p., preferiblemente 5-40% en p., en particular preferiblemente 10-30% en p. Preferiblemente, la cantidad de plastificante está en un intervalo de aproximadamente 10-25% en p., más preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 12-18% en p,
5 basada en la masa total de recubrimiento de película del comprimido recubierto con película.

El recubrimiento de película del comprimido recubierto con película según la invención puede contener también pigmentos coloreados y excipientes pigmentantes. Se pueden mencionar a modo de ejemplo el óxido de hierro, dióxido de titanio, talco y
10 sus mezclas. En caso de que se use talco, la cantidad del mismo estará por ejemplo en un intervalo desde aproximadamente 5-50% en p., preferiblemente 10-40% en p., en particular preferiblemente 15-30% en p., basada en la masa total de recubrimiento de película del comprimido recubierto con película. Preferiblemente, la cantidad de talco está en un intervalo de aproximadamente 15-20% en p., basada en la masa total
15 de recubrimiento de película del comprimido recubierto con película. En caso de que se use dióxido de titanio, la cantidad del mismo estará, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 5-55% en p., preferiblemente 10-40% en p., en particular preferiblemente de 15-35% en p., basada en la masa total de recubrimiento de película del comprimido recubierto con película. Preferiblemente, la cantidad de dióxido de
20 titanio está en un intervalo de aproximadamente 20-30% en p., basada en la masa total de recubrimiento de película del comprimido recubierto con película. En caso de que se use óxido de hierro, la cantidad del mismo estará, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 0,1-5% en p., preferiblemente aproximadamente 0,25-3% en p., más preferiblemente aproximadamente 0,5-1,5% en p., basada en la masa total de
25 recubrimiento de película del comprimido recubierto con película.

En una realización particular preferida, el recubrimiento de película que envuelve el núcleo del comprimido según la invención comprende hidroxipropil-metil-celulosa, polietilenglicol y dióxido de titanio. En otra realización según la invención, el recubrimiento de película que envuelve el núcleo del comprimido según la invención
30 comprende hidroxipropil-metil-celulosa, polietilenglicol, dióxido de titanio y talco. En otra realización según la invención, el recubrimiento de película que envuelve el núcleo del comprimido según la invención comprende hidroxipropil-metil-celulosa, polietilenglicol, dióxido de titanio, talco y óxidos de hierro, preferiblemente rojo de óxido de hierro.

La composición farmacéutica según la invención se puede preparar según el procedimiento esquematizado en detalle en la sección experimental de esta solicitud de patente.

5 A la luz de la eficacia farmacéutica de la flibanserina, la presente invención se refiere además al uso de formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención, como medicamento.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de las formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina para tratar enfermedades en las que el uso de compuestos que presentan afinidad para el receptor de 5-HT_{1A} y 10 5-HT₂, puede tener una ventaja terapéutica.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de las formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención, para tratar una enfermedad seleccionada de depresión, esquizofrenia, Parkinson, ansiedad, alteraciones del sueño, alteraciones sexuales y mentales y deterioro de la memoria 15 asociado a la edad.

En particular, la presente invención se refiere al uso de las formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención, para el tratamiento de alteraciones del deseo sexual.

En una realización preferida, la invención se refiere al uso de las formulaciones 20 que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención, para el tratamiento de alteraciones seleccionadas del grupo formado por alteración del deseo sexual hipoactivo, pérdida del deseo sexual, carencia de deseo sexual, deseo sexual reducido, deseo sexual inhibido, pérdida de libido, alteración de libido y frigidez.

El uso de formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la 25 invención para el tratamiento de alteraciones seleccionadas del grupo formado por alteración del deseo sexual hipoactivo, pérdida del deseo sexual, carencia de deseo sexual, deseo sexual reducido y deseo sexual inhibido, es particularmente preferido según la invención. En una realización particularmente preferida, la invención se refiere al uso de las formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina, para el 30 tratamiento de alteraciones seleccionadas del grupo formado por alteración del deseo sexual hipoactivo y pérdida del deseo sexual.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar enfermedades en las que el uso de compuestos que presentan afinidad por el receptor de 5-HT_{1A} y 5-HT₂, puede tener una ventaja terapéutica, que comprende la 35 administración de formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad seleccionada de depresión, esquizofrenia, Parkinson, ansiedad, alteraciones del sueño, alteraciones sexuales y mentales y deterioro de la memoria asociado a la edad, que comprende la administración de formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención.

En particular, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de alteraciones del deseo sexual, que comprende la administración de formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención.

En una realización preferida, la invención se refiere a un método para el tratamiento de alteraciones seleccionadas del grupo formado por alteración del deseo sexual hipactivo, pérdida del deseo sexual, carencia de deseo sexual, deseo sexual reducido, deseo sexual inhibido, pérdida de libido, alteración de libido y frigidez, que comprende la administración de formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención.

Un método para el tratamiento de alteraciones seleccionadas del grupo formado por alteración del deseo sexual hipactivo, pérdida del deseo sexual, carencia de deseo sexual, deseo sexual reducido y deseo sexual inhibido, que comprende la administración de formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención, es particularmente preferido según la invención.

En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a un método para el tratamiento de alteraciones seleccionadas del grupo formado por alteración del deseo sexual hipactivo y pérdida del deseo sexual, que comprende la administración de formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención.

Los efectos terapéuticos anteriormente mencionados de las formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención, se pueden lograr en hombres y mujeres. Sin embargo, según un aspecto adicional de la invención, se prefiere el uso de formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención para el tratamiento de la disfunción sexual femenina.

Los efectos beneficiosos de las formulaciones que contienen el polimorfo A de flibanserina según la invención se pueden cumplir, independientemente de si la alteración existió a lo largo de toda la vida o fue adquirida, e independientemente del origen etiológico (orgánico- inducido tanto físicamente como por fármacos, psicógeno, una combinación de orgánico- inducido tanto físicamente como por fármacos-, y psicógeno, o desconocido).

La invención se describirá adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Estos ejemplos describen ciertas realizaciones preferidas de la invención. Consecuentemente, se entiende que la invención no se limitará a los siguientes ejemplos descritos explícitamente.

5

Síntesis del polimorfo A de flibanserina:

Se cargan 375 kg de 1-[(3-trifluorometil)fenil]-4-(2-cloroetil)piperazina en un reactor con 2500 kg de agua y 200 kg de hidróxido sódico acuoso al 45%. Se añaden 169,2 kg de 1-(2-propenil)-1,3-dihidro-benzimidazol-2H-ona, 780 kg de isopropanol, 10 2000 kg de agua y 220 kg de hidróxido sódico acuoso al 45%, con agitación. La mezcla de reacción se calienta hasta 75-85°C, y se añaden 160 kg de ácido clorhídrico concentrado y 200 kg de agua. La mezcla de reacción se agita a temperatura constante durante aproximadamente 45 minutos. Tras destilación de una mezcla de agua e isopropanol (aproximadamente 3000 kg), el residuo restante se enfría hasta 15 aproximadamente 65-75°C, y el pH se ajusta hasta 6,5-7,5, mediante adición de 125 kg de hidróxido sódico acuoso al 45%. Tras enfriar hasta una temperatura de 45-50°C, el valor de pH se ajusta hasta 8-9 mediante adición de aproximadamente 4 kg de hidróxido sódico acuoso al 45%. Posteriormente, la mezcla se enfría hasta 30-35°C y se centrifuga. El residuo así obtenido se lava con 340 l de agua y 126 l de isopropanol 20 y luego con agua hasta la eliminación de los cloruros. El producto húmedo se seca al vacío a una temperatura de aproximadamente 45-55°C, que conduce a 358 kg de polimorfo A de flibanserina bruto. El producto bruto así obtenido se carga en un reactor con 1750 kg de acetona, y la mezcla resultante se calienta con agitación hasta el reflujo. La solución obtenida se filtra y el filtrado se concentra mediante destilación. La 25 temperatura se mantiene durante aproximadamente 1 hora a 0-5°C, luego el precipitado sólido se aísla mediante filtración y se seca a 55°C durante al menos 12 horas. El rendimiento final es 280 kg de polimorfo A de flibanserina puro.

Caracterización del polimorfo A de flibanserina:

30 Se caracterizó el polimorfo A de flibanserina mediante DSC (Calorimetría de escaneo diferencial). La temperatura máxima determinada para el polimorfo A es aproximadamente 161°C. Para la caracterización a través de DSC se aplicó un sistema Mettler TA 3000 equipado con un procesador TC 10-A y una célula DSC 20. La velocidad de calentamiento fue de 10 K/min.

El polimorfo A de fibanserina se caracterizó adicionalmente mediante difracción de rayos X de polvo. El patrón de difracción de polvo de rayos X para el polimorfo A se obtuvo según las siguientes condiciones:

5	<u>Equipamiento:</u>	Difractómetro de Phillips PW 1800/10 equipado con un microvax 2000	
10	<u>Asignaciones de parámetros:</u>	<u>Rayos-X</u>	
	Tipo de tubo:	Cu(foco	fino largo)
	Longitudes de onda (λ) :	$K_{\alpha 1}$: 1,54060 ' $K_{\alpha 2}$: 1,54439 '	
	Relación de intensidad ($\alpha 2/\alpha 1$):	0,500	
15	Ángulo de inicio [$^{\circ}2\theta$]:	2,000	
	Ángulo de finalización [$^{\circ}2\theta$]:	60,000	
	Tamaño del intervalo [$^{\circ}2\theta$]:	0,020	
	Intensidad máxima [s]:	7310,250	
20	Tipo de escaneo:	continuo	
	Anchura mínima de la punta del pico:	0,00	
	Anchura máxima de la punta del pico:	1,00	
	Anchura de la base del pico:	2,00	
25	Significancia mínima:	0,75	
	Número de picos:	69	
30	<u>Generador:</u>		
	Alto voltaje:	50 KV	
	Corriente del tubo:	30 mA	

El patrón de difracción de rayos X obtenido para el polimorfo A se ilustra en la figura 1. Los valores apropiados se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1:

Ángulo [°2θ]	Valor d α1 [°]	Valor d α2 [°]	Anchura de pico [°2θ]	Intensidad del pico [recuentos]	Intensidad de fondo [recuentos]	Intensidad relativa	Significancia
5,195	16,9967	17,0390	0,960	8	69	0,1	1,05
9,045	9,7689	9,7931	0,100	92	96	1,3	0,97
9,335	9,4860	9,4896	0,080	114	98	1,6	0,88
10,025	8,8160	8,8379	0,140	400	100	5,5	7,18
10,595	8,3430	8,3637	0,140	204	102	2,8	3,46
11,290	7,8309	7,8503	0,140	467	104	6,4	6,91
13,225	6,6891	6,7058	0,180	548	112	7,5	13,10
14,595	6,0642	6,0793	0,180	404	121	5,5	9,17
15,460	5,7268	5,7410	0,140	4186	125	57,3	23,20
16,655	5,3185	5,3317	0,200	515	130	7,0	12,38
17,085	5,1856	5,1985	0,100	1347	132	18,4	2,78
17,285	5,1260	5,1388	0,060	1399	135	19,1	2,26
17,420	5,0866	5,0992	0,100	1204	135	16,5	4,71
18,140	4,8863	4,8984	0,180	1043	139	14,3	13,14
18,650	4,7538	4,7656	0,120	1063	142	14,5	0,91
19,140	4,6332	4,6447	0,140	7310	144	100,0	32,77
19,820	4,4757	4,4869	0,160	3624	146	49,6	9,02
20,080	4,4184	4,4294	0,140	5402	149	73,9	21,06
20,385	4,3530	4,3638	0,160	2652	149	36,3	23,25
21,215	4,1845	4,1949	0,160	369	154	5,0	5,78
21,890	4,0570	4,0670	0,200	773	156	10,6	3,09
22,630	3,9259	3,9357	0,280	4277	161	58,5	74,66
23,210	3,8291	3,8386	0,120	484	164	6,6	3,33
24,355	3,6516	3,6607	0,060	2725	169	37,3	1,16
24,610	3,6144	3,6234	0,140	3540	172	48,4	17,08
24,995	3,5596	3,5684	0,100	529	174	7,2	1,01

Ángulo [°2θ]	Valor d α1 [°]	Valor d α2 [°]	Anchura de pico [°2θ]	Intensidad del pico [recuentos]	Intensidad de fondo [recuentos]	Intensidad relativa	Significancia
25,260	3,5228	3,5316	0,120	557	174	7,6	3,02
26,575	3,3514	3,3597	0,240	2421	182	33,1	42,58
27,155	3,2811	3,2893	0,140	676	185	9,2	1,32
27,310	3,2629	3,2710	0,100	767	185	10,5	2,75
27,865	3,1991	3,2071	0,120	420	188	5,7	1,08
28,210	3,1608	3,1686	0,100	1467	190	20,1	0,79
28,325	3,1482	3,1560	0,140	1789	190	24,5	4,41
28,650	3,1132	3,1210	0,180	1204	190	16,5	11,65
29,520	3,0234	3,0309	0,220	1011	196	13,8	15,74
30,250	2,9521	2,9594	0,120	159	199	2,2	1,22
31,105	2,8729	2,8800	0,360	282	204	3,9	8,14
31,905	2,8026	2,8096	0,100	339	207	4,6	0,96
32,350	2,7651	2,7720	0,120	237	210	3,2	3,01
33,300	2,6884	2,6950	0,180	1347	216	18,4	14,06
33,640	2,6620	2,6686	0,100	404	216	5,5	1,45
34,880	2,5701	2,5765	0,200	202	222	2,8	1,04
35,275	2,5422	2,5486	0,240	299	225	4,1	4,84
36,055	2,4890	2,4952	0,280	202	228	2,8	3,78
36,910	2,4333	2,4393	0,320	169	234	2,3	0,90
37,160	2,4175	2,4235	0,120	216	234	3,0	2,14
37,680	2,3853	2,3912	0,240	240	237	3,3	1,58
39,435	2,2831	2,2888	0,280	449	246	6,1	2,67
39,675	2,2698	2,2755	0,080	396	246	5,4	0,82
40,325	2,2347	2,2403	0,160	520	250	7,1	0,95
40,930	2,2031	2,2086	0,120	480	253	6,6	2,66
41,445	2,1769	2,1823	0,240	372	256	5,1	2,65
41,990	2,1499	2,1552	0,120	538	259	7,4	1,31
42,670	2,1172	2,1225	0,160	428	262	5,9	1,45

Ángulo [°2θ]	Valor d α1 [°]	Valor d α2 [°]	Anchura de pico [°2θ]	Intensidad del pico [recuentos]	Intensidad de fondo [recuentos]	Intensidad relativa	Significancia
43,145	2,0950	2,10002	0,120	433	266	5,9	1,50
44,190	2,0478	2,0529	0,160	376	269	5,1	0,89
46,095	1,9875	1,9724	0,160	279	279	3,8	0,86
46,510	1,9509	1,9558	0,240	310	282	4,2	0,87
48,305	1,8826	1,8872	0,200	506	292	6,9	2,06
48,900	1,8610	1,8657	0,240	615	296	8,4	1,67
50,330	1,8115	1,8160	0,160	437	303	6,0	1,73
51,035	1,7881	1,7925	0,080	416	306	5,7	0,93
53,550	1,7099	1,7141	0,480	177	317	2,4	2,84
54,500	1,6823	1,6865	0,400	130	324	1,8	1,37
55,420	1,6565	1,6606	0,320	130	328	1,8	1,72
56,220	1,6348	1,6389	0,320	121	331	1,7	0,87
56,770	1,6203	1,6243	0,240	142	335	1,9	1,59
57,405	1,6039	1,6079	0,240	112	339	1,5	1,19
58,500	1,5764	1,5804	0,240	67	342	0,9	1,57

Fabricación de comprimidos que contienen filbanaserina recubiertos con película:

5

A) Equipamiento usado:

En el método de preparación de la composición farmacéutica según la invención, se usó el siguiente equipamiento:

- Recipiente mezclador con agitador Ekato y Ultra Turrax para líquido de granulación y suspensión de recubrimiento de película;
- 10 mezclador/granulador de elevado cizallamiento (p.ej. Diosna P 400);
- máquina tamizadora en húmedo (p.ej. Alexanderwerk);
- secadora de lecho fluido (p.ej. Glatt WSG 15);
- máquina tamizadora en seco (p.ej. Quadro Comil AS 197);
- 15 removedora de calda libre (p.ej. Servolift de 120 l o mezcladora de contenedor);
- prensa de comprimidos rotativa (p.ej. Fette P 1200);

recubridora de película (p.ej. Glatt GC 1250):

B) Descripción del proceso:

5 Como primera etapa, se prepara el líquido de granulación para el proceso de granulación en húmedo. Se vierte agua purificada en un recipiente de mezcla-
adecuado y se calienta hasta aproximadamente 80°C. Luego, se agitan Hypromellose
(Methocel E5 Prem) y/o componentes aglutinantes húmedos adicionales, y la
dispersión se enfría hasta temperatura ambiente. Si es necesario, el líquido se deja
10 reposar durante la noche (completitud de la solución/reducción de espumación) y se
agita antes de usarlo. Si es necesario, cualquier pérdida de peso se compensa con
agua purificada. La materia seca (contenido de sólidos) de este líquido de granulación,
está preferiblemente en el intervalo de 4-6%.

Para el proceso de granulación se vierten en este orden lactosa
monohidratada, finamente triturada y tamizada, la cantidad requerida del polimorfo A
15 de filbanserina (dependiendo de la intensidad de la dosis), de calidad micronizada y
celulosa microcristalina (Avicel PH 101), se mezclan homogéneamente durante
aproximadamente 4 minutos, usando un impulsor y cuchillas cortadoras. A
continuación, se añade el líquido de granulación, bien manualmente o mediante
toberas de pulverización, y la masa húmeda se granula durante aproximadamente 2-3
20 minutos, usando nuevamente impulsor y cuchillas cortadoras. Tras descargar el
mezclador/granulador de elevado cizallamiento, los gránulos húmedos se tamizan en
húmedo a través de un tamiz de 3,0 mm de malla para destruir los aglomerados
grandes. El material tamizado en húmedo se transfiere a una secadora de lecho fluido
convencional (o alternativamente a una secadora de bandeja) y se seca a una
25 temperatura del aire de entrada de aproximadamente 100°C, hasta alcanzar una
temperatura del aire de escape (o alternativamente temperatura de producto), de
aproximadamente 50°C (45-55°C). La humedad residual del granulado en términos de
pérdida por secado debería estar en el intervalo de 0,5-1,5%. A continuación, los
gránulos secos se tamizan en seco, con la ayuda de una máquina de tamizado Comil,
30 usando un tamiz de 2 mm de estría. Finalmente, el granulado tamizado se vierte en
una removedora de caída libre adecuada, p.ej. una mezcladora de contenedor, se
añaden la carboximetil-celulosa sódica reticulada (croscarmelosa sódica,
denominación comercial: Ac-Di-Sol) y estearato de magnesio, y los componentes se
mezclan durante 10-20 minutos, preferiblemente 15 minutos, a una velocidad de
35 mezcla-
dura de 10 rpm, hasta que sean homogéneos.

La mezcla final para fabricar comprimidos se comprime en una prensa de comprimidos adecuada (p.ej. una prensa rotativa), hasta el peso objetivo respectivo de la intensidad de dosis requerida de los comprimidos de flibanserina, usando las herramientas adecuadas (p.ej. en el caso de comprimidos de 50 mg: 9mm redonda biconvexa con extremos biselados; o en caso de comprimidos de 100 mg: 14x6,8 de forma oblonga). Se tienen que observar las especificaciones de dureza predeterminadas para las diferentes dimensiones de herramienta, a fin de lograr el perfil de disolución de fármaco y las características del producto previstos.

Debido a que la sustancia del fármaco de flibanserina tiene sabor amargo y es ligeramente sensible a la luz, se tiene que aplicar un recubrimiento de película protectora a los núcleos del comprimido, a fin de lograr un producto estable y agradable para el consumidor. A este fin, se prepara una suspensión de recubrimiento vertiendo agua purificada en un recipiente de mezcladura adecuado, y disolviendo polietilenglicol 6000 y luego hidroxipropilmetilcelulosa, con ayuda de un agitador de elevada intensidad. En una etapa posterior, se vierte una suspensión acuosa de dióxido de titanio, talco y rojo de óxido de hierro (en caso de comprimidos con película coloreada), y se agita en la solución de polímero formador de película. La materia seca de esta suspensión de recubrimiento está en el intervalo de 10-15%, preferiblemente aproximadamente 12-13%.

Los núcleos de comprimido preparados anteriormente se vierten en una recubridora de película adecuada (p.ej. una Accela Cota con una cuba de 91,4 cm, o una recubridora Glatt GC 1250 con cuba perforada y sistema de pulverización superior), y se precalientan hasta una temperatura de aproximadamente 50°C. Una vez alcanzada esta temperatura de producto, la suspensión de recubrimiento se pulveriza sobre los núcleos con la ayuda de una o más toberas de pulverización, a una presión de pulverización de aproximadamente 2 bares, una velocidad de pulverización de aproximadamente 4 kg/h (en el caso de Accela Cota) y una temperatura del aire de entrada de aproximadamente 60-85°C. Es importante controlar y mantener la temperatura del producto durante la pulverización a un nivel de entre 48-52°C, para conseguir un recubrimiento de película de alta calidad. Una vez finalizada la pulverización, los comprimidos recubiertos con película se enfrían hasta aproximadamente 30°C, antes de descargar el equipo. El tiempo total de proceso para el recubrimiento de película está en el intervalo de 2-3 horas.

Una vez realizados todos los controles internos del proceso y de calidad, los comprimidos recubiertos con película a granel están ya listos para un embalado

90

primario en las presentaciones comercializadas respectivas (p.ej. en envases blister de PVC/PVDC o en botellas de HDPE).

Se obtuvieron los siguientes comprimidos recubiertos con película de forma análoga al método de preparación descrito anteriormente.

5

Ejemplo n° 1 - Composición

Núcleo

<u>Constituyentes</u>	<u>mg/comprimido</u>
Polimorfo A de flibanserina	25,000
Lactosa monohidratada	71,720
Celulosa microcristalina	23,905
HPMC (Methocel E5)	1,250
Carboximetil-celulosa sódica	2,500
Estearato de magnesio	0,625

Recubrimiento

<u>Constituyentes</u>	<u>mg/comprimido</u>
HPMC (Methocel E5)	1,440
Polietilenglicol 6000	0,420
Dióxido de titanio	0,600
Talco	0,514
Rojo de óxido de hierro	0,026

10

Comprimido recubierto con película total	128,00
---	---------------

Ejemplo n° 2 – Composición

Núcleo

<u>Constituyentes</u>	<u>mg/comprimido</u>
Polimorfo A de flibanserina	50,000
Lactosa monohidratada	143,440
Celulosa microcristalina	47,810
HPMC (p.ej. Pharmacoat 606)	2,500

91

Carboximetil-celulosa sódica	5,000
Estearato de magnesio	1,250

Recubrimiento

Constituyentes	mg/comprimido
HPMC (p.ej. Pharmacoat 606)	2,400
Polietilenglicol 6000	0,700
Dióxido de titanio	1,000
Talco	0,857
Rojo de óxido de hierro	0,043

Comprimido recubierto con película total	255,000
---	----------------

5

Ejemplo nº 3 – Composición

Núcleo

Constituyentes	mg/comprimido
Polimorfo A de fibanserina	100,000
Lactosa monohidratada	171,080
Celulosa microcristalina	57,020
HPMC (p.ej. Methocel E5)	3,400
Carboximetil-celulosa sódica	6,800
Estearato de magnesio	1,700

Recubrimiento

Constituyentes	mg/comprimido
HPMC (p.ej. Methocel E5)	3,360
Polietilenglicol 6000	0,980
Dióxido de titanio	1,400
Talco	1,200
Rojo de óxido de hierro	0,060

10

92

Comprimido recubierto con película total	347,000
---	----------------

Ejemplo n° 4 – Composición

Núcleo

<u>Constituyentes</u>	<u>mg/comprimido</u>
Polimorfo A de fibanserina	2,000
Fosfato cálcico dibásico, anhidro	61,010
Celulosa microcristalina	61,010
HPMC (Methocel E5)	1,950
Carboximetil-celulosa sódica	2,600
Dióxido de silicio coloidal	0,650
Estearato de magnesio	0,780

5 Recubrimiento

<u>Constituyentes</u>	<u>mg/comprimido</u>
HPMC (Methocel E5)	1,440
Polietilenglicol 6000	0,420
Dióxido de titanio	0,600
Talco	0,514
Rojo de óxido de hierro	0,026

Comprimido recubierto con película total	133,000
---	----------------

Ejemplo n° 5 – Composición

Núcleo

<u>Constituyentes</u>	<u>mg/comprimido</u>
Polimorfo A de fibanserina	100,000
Fosfato cálcico dibásico, anhidro	69,750
Celulosa microcristalina	69,750
HPMC (p.ej. Methocel E5)	2,750
Carboximetil-celulosa sódica	5,000
Dióxido de silicio coloidal	1,250

Estearato de magnesio	1,500
-----------------------	-------

Recubrimiento

<u>Constituyentes</u>	<u>mg/comprimido</u>
HPMC (p.ej. Methocel E5)	2,400
Polietilenglicol 6000	0,700
Dióxido de titanio	1,043
Talco	0,857

Comprimido recubierto con película total	255,000
---	----------------

5 Ejemplo n° 6 – Composición

Núcleo

<u>Constituyentes</u>	<u>mg/comprimido</u>
Polimorfo A de filbanserina	20,000
Lactosa monohidratada	130,000
Celulosa microcristalina	43,100
Hidroxipropil celulosa (p.ej. Klucel LF)	1,800
Glicolato de almidón sódico	4,000
Estearato de magnesio	1,000

Recubrimiento

<u>Constituyentes</u>	<u>mg/comprimido</u>
HPMC (p.ej. Methocel E5)	2,400
Polietilenglicol 6000	0,700
Dióxido de titanio	1,043
Talco	0,857

Comprimido recubierto con película total	205,000
---	----------------

94

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para administración oral, que comprende un núcleo de comprimido que contiene el polimorfo A de flibanserina, caracterizado por un máximo endotérmico a 161°C, determinado mediante DSC, mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y comprende además un recubrimiento de película que envuelve dicho núcleo de comprimido.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que el excipiente farmacéuticamente aceptable es un relleno seleccionado del grupo formado por lactosa monohidratada, bien material finamente triturado o lactosa modificada, como lactosa pulverizada en seco y lactosa aglomerada (Tablettose), lactosa anhidra, celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico, almidón de maíz, azúcares alcoholes y sus mezclas.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que el polimorfo A de flibanserina está presente en cantidades de 1 a 50% en p., basadas en la masa total del núcleo.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizada por que el núcleo contiene relleno en cantidades de 50 a 99% en p., basadas en la masa total del núcleo.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, 2, 3 o 4, caracterizada por que el núcleo contiene adicionalmente un aglutinante seleccionado del grupo formado por povidona, copovidona, hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, almidón de maíz y sus mezclas.
6. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que el núcleo contiene adicionalmente un desintegrante seleccionado entre glicolato de almidón sódico, crospovidona, croscarmelosa sódica, carboximetil-celulosa sódica, almidón de maíz seco y sus mezclas.
7. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que el núcleo contiene adicionalmente reguladores de flujo,

95

lubricantes y agentes eliminadores del molde o antiadhesivos, seleccionados del grupo formado por dióxido de silicio, talco, estearato de magnesio y sus mezclas.

5 8. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que el recubrimiento de película que recubre el núcleo contiene al menos un agente pelculante, seleccionado entre hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, metil-celulosa, hidroximetil-celulosa, hidroxietil-celulosa y poli(etilacrilato)-metilmetacrilato.

10 9. Uso de una formulación que contiene el polimorfo A de flibanserina, según una de las reivindicaciones 1 a 8, para tratar enfermedades en las que el uso de compuestos que presentan afinidad para el receptor de 5-HT_{1A} y 5-HT₂ puede suponer una ventaja terapéutica.

15 10. Uso, según la reivindicación 9, caracterizado por que la enfermedad se selecciona del grupo formado por depresión, esquizofrenia, Parkinson, ansiedad, alteraciones del sueño, alteraciones sexuales y mentales y deterioro de la memoria asociado con la edad.

20

25

30

35 COLO 13736-841-0049-4
PRP/WPC13736/ID-000385

RESUMEN

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales que contienen flibanserina, métodos para su preparación y su uso como medicamento.

5

10

15

20

25

30

COLO 13736-841-0049-4
PRP/WPC13736/ID-000385

97

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04123123 00000000 Folios: 97
Fecha (RM): 2004-12-07 17:49:22
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: PAPA DEUTERON DE MEFURS COFACTUMES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 92,140
FECHA : NOVIEMBRE 29 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32758697	29/11/2004	53,650,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 13736-841-049-4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04123123 00000000

Folios: 97

Fecha (AMB): 2004-12-07 17:49:22

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION		
MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra de Material que incorpora el diseño.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

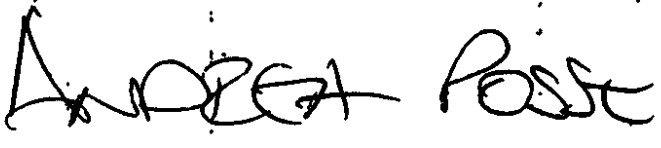
ANDEGA ROSSE

Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicalacion : 04123123 00000000
Fecha (AMD): 2004-12-07 17:49:22
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2828 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION		
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: 

Fecha:

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
BOEHRINGER GMBH & CO.

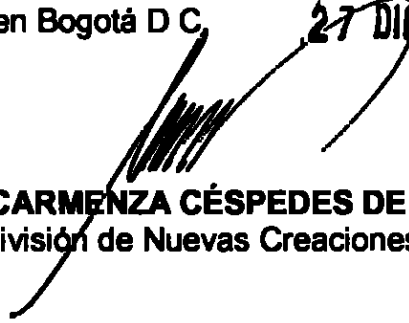
REFERENCIA:	Radicación N°	04-123123
	Solicitud internacional	PCT/EP03/05226
	Fecha inicio fase nacional	2004-12-22
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1814
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase

Dado en Bogotá D C,

27 Dic. 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.