

QIF



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT  
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

06-47835

TITULO: FORMULACIONES DE INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA

CIP: A61K9/16, A61K31/52, A61P3/10, 9/04

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

DIRECCIÓN: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Mayo 19 de 2006

P2006/000084

06184.

# OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 06-047835- -00000-0000  
Fee 2005-05-19 10.57.30 Dep 2020 NUECREACIONES  
Tra 11 PATENTEIYH  
Eve 379 FASENACIONALI  
Act 411 PRESENTACION Folios 75

## FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21-06-2006

### SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2

### SOLICITANTE (71)

Nombre: SCHERING CORPORATION

Dirección: 2000 Galloping Hill Road,  
Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Kenilworth E.U.A.

Teléfono: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

### IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

3

### REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle  
100 N° 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

### IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 79.782.747 Btá  
TP 74.295

4

### INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

### PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/038887

Fecha Noviembre 18, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/051368

Fecha Junio 9, 2005

6

Título (54) FORMULACIONES DE INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA V

7

Clasificación Internacional (51): A61K 9/16, A61K31/52, A61P3/00, 9/09

8

### Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Noviembre 21, 2003

(31) Número de Solicitud

60/524.731

9

Comprobante de pago No. 06 - 37,524

Fecha: Mayo 18, 2006

10

**ANEXOS**

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional 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 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

11

**FIGURA CARACTERÍSTICA:**

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES PCT/US2004/038887

ZHIYUN WANG

8 Hillside Avenue,  
East Hanover, New Jersey 07936,  
Estados Unidos de América  
Nacionalidad: Estadounidense

SURENDRA A. SANGEKAR

127 Sinclair Avenue, Union,  
New Jersey 07083,  
Estados Unidos de América  
Nacionalidad: India

PING I. LEE

312 Pine Tree Road, Radnor,  
Pennsylvania 19087,  
Estados Unidos de América  
Nacionalidad: Estadounidense

3

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 37,524  
FECHA : MAYO 18 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 06-047835-00000-0000  
Fec 2006-05-19 10 57 30 Dep 2020 NUECREACIONES  
Tra 11 PATENTEYII  
Eve 379 FASENACIONALI  
Act411 PRESENTACION...Folios 75

\*\*\*\*\* C O N S I G N A C I O N \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE     | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|-----------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| DLARTE RAISBEGR | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 45832375 | 18/05/2006 | 3,063,000.00 |

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

| RENTISTICO                | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 463,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 463,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del  
Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE  
SCHERING CORPORATION**

**APOSTILLA**

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América  
- Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguertie La Corte Notario

**CERTIFICADO**

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180345
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John M.

**PODER DE REPRESENTACIÓN**

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H. Mazer - Director Jurídico senior.

**CERTIFICADO NOTARIAL**

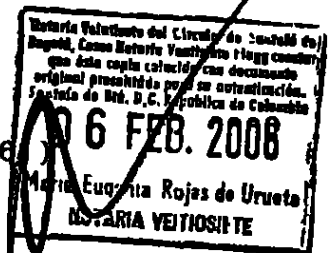
Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando las funciones de Edward H. Mazer - Director Juridico senior, de Schering Corporation.

Las certificaciones anteriores se basan en el Poder de representación fechado el 4 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,  
Estado de Nueva Jersey  
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.  
Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con  
confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

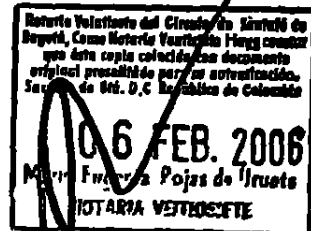
copia archivo, para  
*Marlén Neira*  
MARLEN NEIRA CASTRO  
Traductor e Intérprete Oficial  
Inglés - Español - Inglés  
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



APOSTILLE

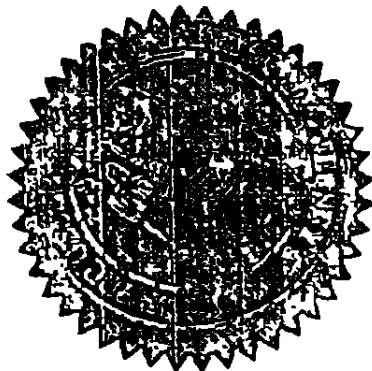
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:  
MARGUERITE LA CORTE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:  
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY



CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180345
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



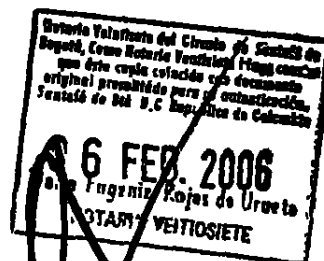
*John E McCormac*

# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.  
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C  
CALLE 100 No 8A-55 Piso 10  
BOGOTÁ, COLOMBIA  
TELEPHONE +57-1 638-6200  
Fax +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com



## Power of Attorney

The undersigned,  
**SCHERING CORPORATION**

domiciled in  
**2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.**

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

## Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Edward H. Hazer, Senior Legal Director

Date/Fecha:

August 7, 2003

City/Country/Ciudad, País: Kenilworth, New Jersey, U.S.A.

# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.  
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C  
CALLE 100 No 8A-55 PISO 10  
BOGOTA COLOMBIA  
TELEPHONE +57-1 638-8200  
Fax +57-1 638-8201

www.olarteraisbeck.com

## Notarial Certification

On this date, August 7, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That **Edward H. Mazer**

of legal age and domiciled in

**119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.**  
signed the foregoing document

2. That the grantor has executed the foregoing document as **Senior Legal Director of SCHERING CORPORATION**

3. That **SCHERING CORPORATION** having its principal place of business located in **2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.** is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s)

**Power of Attorney, dated November 4, 2002.**

## Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad, domiciliado

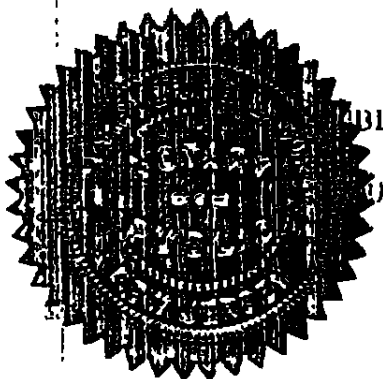
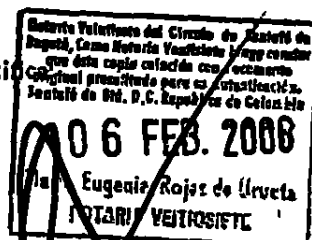
**119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.**  
suscrió el documento que antecede:

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

4. Que con sede principal ubicada en **2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.** está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4 Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5 El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



PUBLIC (Signature):

*Marguerite La Corte*  
Marguerite La Corte  
Notary Public of New Jersey  
My Commission Expires October 7, 2003

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date  
9 June 2005 (09.06.2005)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2005/051368 A2

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: A61K 31/00

(21) International Application Number:  
PCT/US2004/038887

(22) International Filing Date:  
18 November 2004 (18 11 2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/524,731 21 November 2003 (21 11 2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING CORPORATION [US/US], 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033 (US)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WANG, Zhilyun [US/US], 8 Hillside Drive, East Hanover, NJ 07936 (US). SANGEKAR, Surendra, A. [US/US], 127 Sinclair Avenue, Union, NJ 07083 (US) LEE, Ping, I. [US/CA], 19 Russell Street, Toronto, Ontario M5S 2S2 (CA)

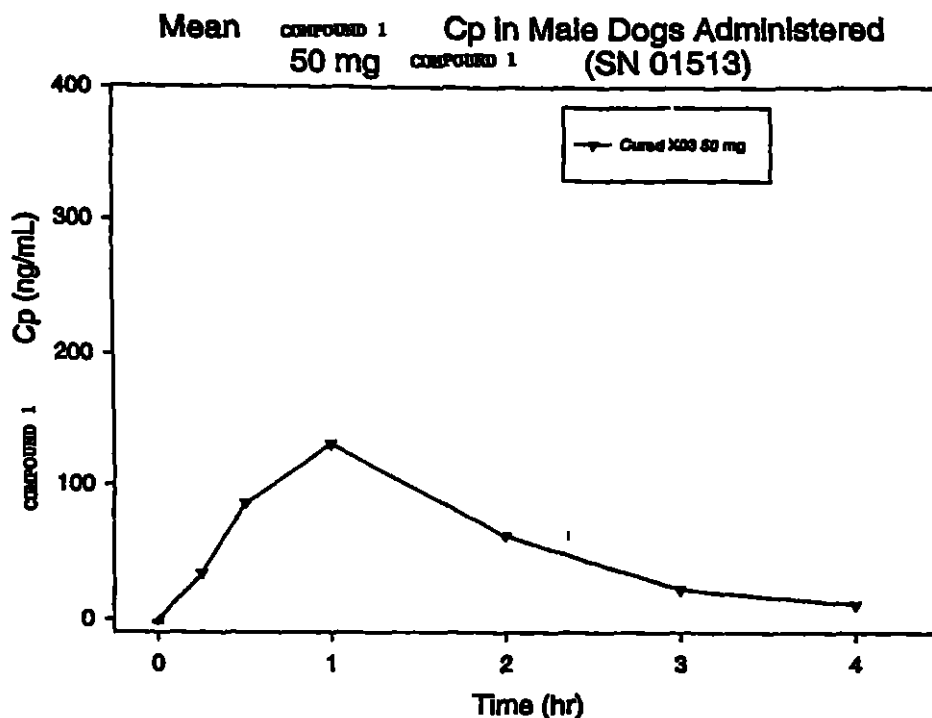
(74) Agent: LIPKA, Robert, J., Schering-Plough Corporation, Patent Department K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

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

[Continued on next page]

(54) Title: PHOSPHODIESTERASE V INHIBITOR FORMULATIONS



(57) Abstract: Disclosed are pharmaceutically acceptable PDE V inhibitor Formulations that are especially useful for treating male erectile and female sexual dysfunction and other physiological disorders

WO 2005/051368 A2



## PHOSPHODIESTERASE V INHIBITOR FORMULATIONS

### BACKGROUND OF THE INVENTION

The invention relates to polycyclic xanthine phosphodiesterase V inhibitors. Phosphodiesterase ("PDE") V inhibitor compounds are described by Kenneth J. Murray in *Phosphodiesterase V<sub>A</sub> Inhibitors*, DN & P 6(3), pp. 150-156 (April, 1993), which is hereby incorporated herein by reference in its entirety, to have potential therapeutic value for a number of physiological disorders. One compound disclosed in the Murray article is MIMAX, a polycyclic xanthine PDE V inhibitor substituted at its 8-position with a  $-NHCH_3$  group.

U.S. Patent No. 5,409,934, which is hereby incorporated herein by reference in its entirety, discloses a series of xanthine PDE V inhibitors that are substituted at the 8-position with, among other possibilities, one of the following groups:  $-NO_2$ ,  $-NR^sR^t$  or  $-NR^sSO_2R^5$ , where  $R^s$  and  $R^t$ , independently of one another, are each a hydrogen atom or an alkyl group, or  $R^s$  and  $R^t$ , together with the nitrogen atom to which they are both attached, form a phthalimido group,  $R^5$  is an alkyl or aryl group, and  $R^6$  is a hydrogen atom or  $-SO_2R^7$ , where  $R^7$  is an alkyl or aryl group.

U.S. Patent No. 5,470,579, which is hereby incorporated herein by reference in its entirety, discloses a xanthine PDE V inhibitor having a substituted or unsubstituted  $-NH_2$  group at the 8-position, for example,  $-NHR$ , where R is a  $C_1$ - $C_6$  alkyl group.

WO93/23401, which is hereby incorporated herein by reference in its entirety, discloses xanthine PDE V inhibitors that are substituted at the 8-position with  $-NH(CH_2)_2CH(CH_2OR^4)_2$ .

WO92/05176, which is hereby incorporated herein by reference in its entirety, discloses 8-acylaminoxanthine PDE V inhibitors that are substituted at the 8-position with  $\text{-NHCOC}_6\text{H}_5\text{COOH}$ .

WO92/05175, which is hereby incorporated herein by reference in its  
5 entirety, discloses 8-aminoxanthine PDE V inhibitors that are substituted at the 8-position with  $\text{-NH}_2$  or  $\text{-NHR}$ , where R is an alkyl, arylalkyl or unsaturated heterocyclic (e.g., heteroaryl) group.

Specific PDE V inhibitors have been found useful for specific indications. For example, the use of PDE V inhibitors for treating impotence has met with  
10 commercial success with the introduction of sildenafil citrate, better known as Viagra® (Pfizer, NY, NY). The chemistry and use of Viagra®, including its mechanism of action in treating erectile dysfunction, are taught in EP 0 702 555 B1, which is hereby incorporated herein by reference in its entirety. Additional PDE V inhibitors useful for treating erectile dysfunction are disclosed in  
15 WO99/24433, which is hereby incorporated herein by reference in its entirety.

Erectile dysfunction is a treatable and highly recognized health concern, affecting more than 30 million men in the United States, including one in four over age 65. Erectile dysfunction occurs when a man consistently is unable to sustain an erection sufficient for conducting sexual intercourse. In the past, psychological  
20 reasons were the most common explanation for erectile dysfunction or it was considered a natural part of aging. However, researchers today acknowledge that more than 70 percent of instances of erectile dysfunction are due to physical or medical problems. There are several factors that may contribute to erectile dysfunction, including:

- Poor blood circulation – atherosclerosis or hardening of the arteries, high blood pressure and high cholesterol.
- Neurological disorders – multiple sclerosis, Alzheimer's disease and Parkinson's disease.
- 5 • Hormone imbalances – diabetes, thyroid disorders and low testosterone levels.
- Trauma – spinal cord injury, prostate surgery or other trauma to the pelvic area.
- Prescription and over-the-counter medications – blood pressure medications, antidepressants and certain drug combinations.
- 10 • Lifestyle habits – smoking, alcohol abuse and using illegal drugs.

U.S. Patent Nos. 5,939,419 and 5,393,755, both of which are hereby incorporated herein by reference in their entirety, disclose polycyclic guanine PDE V derivatives that are useful for the treatment of cardiovascular and pulmonary disorders.

15 As has been shown by the representative art cited above, certain xanthine/guanine PDE V inhibitors have been found to be useful for treating cardiovascular and pulmonary disorders, while some others have been found useful for treating impotence. It has been further shown that certain xanthine PDE V inhibitors can be substituted at the 8-position by a variety of groups, including  
20 nitro and unsubstituted or substituted amino groups. The substituted amino groups include saturated heterocycles, where the nitrogen atom and its substituents together form an unsaturated heterocyclic group (e.g., -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> can form a heterocycle).

U.S. Patent Application Serial Nos. 09/940,760 and 60/315,395, filed August 28, 2001, 60/344,498 filed November 9, 2001, and 60/384,478 and 60/384,484 filed May 31, 2002, all of which are hereby incorporated by reference in their entirety, disclose novel compounds for the inhibition of PDE V enzymes as well as processes for producing such novel compounds.

One particular species disclosed therein, 7-[(3-Bromo-4-methoxyphenyl)methyl]-1-ethyl-3,7-dihydro-8-[[[(1R,2R)-2-hydroxycyclopentyl]amino]-3-(2-hydroxyethyl)-1H-purine-2,6-dione, has been found to be particularly effective as a PDE V inhibitor. However, the compound has poor solubility in water and poor wettability in its crystalline form. As a result, the absorption of the compound from the gastrointestinal tract is slow due to its slow dissolution rate. Additionally, tests conducted so far in animals indicate that the bioavailability of the compound is also low.

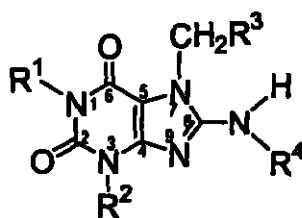
Accordingly, there exists a need for Formulations of the above described PDE V inhibitor compounds that provide enhanced bioavailability of the compounds. There also exists a need for a Formulation of the above PDE V inhibitor compounds that can be manufactured in a tablet or capsule form that has improved bioavailability. Thus, this invention overcomes the problem of making active compounds that have a very low aqueous solubility to be more bioavailable.

#### SUMMARY OF THE INVENTION

Accordingly, it is an object of the present invention to provide a pharmaceutically acceptable composition comprising 7-[(3-Bromo-4-methoxyphenyl)methyl]-1-ethyl-3,7-dihydro-8-[[[(1R,2R)-2-hydroxycyclopentyl]amino]-3-(2-hydroxyethyl)-1H-purine-2,6-dione, including an

enantiomer, stereoisomer, rotomer, tautomer and/or prodrug thereof, in combination with a polymeric carrier and a wetting agent to form a tri-component co-precipitate composition.

It is also an object of the present invention to provide a pharmaceutical composition comprising a substantially amorphous high energy dispersion, said high energy dispersion comprising: a pharmaceutically active ingredient comprising a compound having the Formula:

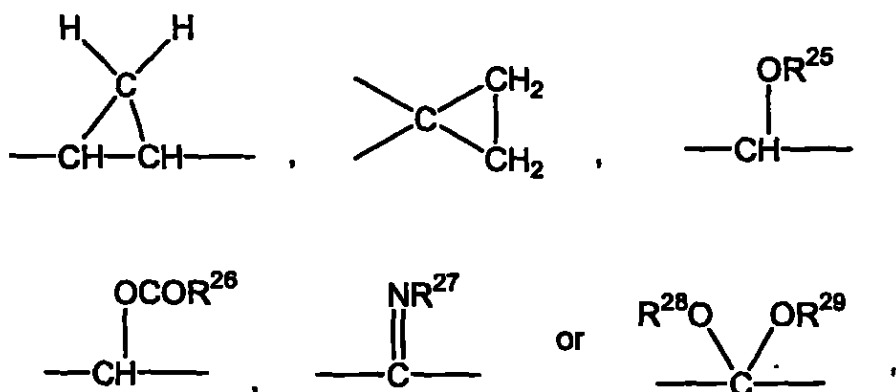


where,

- (a) R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are, independently of one another, each a C<sub>1-15</sub> alkyl group, branched or straight chain, with or without one or more substituents, a C<sub>2-15</sub> alkenyl group, branched or straight chain, with or without one or more substituents, a C<sub>2-15</sub> alkynyl group, branched or straight chain, with or without one or more substituents, a C<sub>3-15</sub> cycloalkyl group, with or without one or more substituents, an arylalkyl group, with or without one or more substituents, an aryl group, with or without one or more substituents, a heteroaryl group, with or without one or more substituents, -OR<sup>5</sup>, -COOR<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup> or -C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, where, R<sup>5</sup> is a hydrogen atom or a hydrocarbon radical,

with or without one or more substituents, or one of  $R^1$  and  $R^2$  is a hydrogen atom and the other one of  $R^1$  and  $R^2$  is defined the same as above;

- (b)  $R^3$  is an aryl group, with or without one or more substituents, a heteroaryl group, with or without one or more substituents, or a heterocyclic group having 1 to 3 heteroatoms fused to a 5- or 6-membered aryl ring, with or without one or more substituents, with the proviso that  $R^3$  is not an aryl group substituted at its para position with a -Y-aryl group, where, Y is a carbon-carbon single bond, -CO-, -O-, -S-, -N( $R^{21}$ )-, -CON( $R^{22}$ )-, -N( $R^{22}$ )CO-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -SCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>S-, -NHC( $R^{23}$ )( $R^{24}$ )-, -NR<sup>23</sup>SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>23</sup>-, -( $R^{23}$ )( $R^{24}$ )NH-, -CH=CH-, -CF=CF-, -CH=CF-, -CF=CH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-,



where,

$R^{21}$  is a hydrogen atom or a -CO(C<sub>1-4</sub> alkyl), C<sub>1-6</sub> alkyl, allyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, phenyl or benzyl group;

$R^{22}$  is a hydrogen atom or a C<sub>1-6</sub> alkyl group;

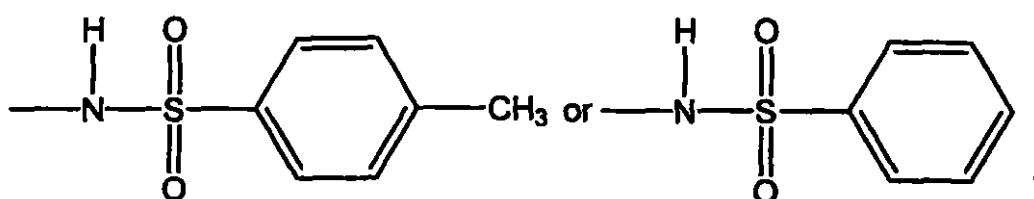
$R^{23}$  is a hydrogen atom or a  $C_{1-5}$  alkyl, aryl or  $-CH_2$ -aryl group;

$R^{24}$  is a hydrogen atom or a  $C_{1-4}$  alkyl group;

$R^{25}$  is a hydrogen atom or a  $C_{1-8}$  alkyl,  $C_{1-8}$  perfluoroalkyl,  $C_{3-6}$  cycloalkyl, phenyl or benzyl group;

5  $R^{26}$  is a hydrogen atom or a  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{3-6}$  cycloalkyl, phenyl or benzyl group;

$R^{27}$  is  $-NR^{23}R^{24}$ ,  $-OR^{24}$ ,  $-NHCONH_2$ ,  $-NHCSNH_2$ ,



and

10  $R^{28}$  and  $R^{29}$  are, independently of one another, each a  $C_{1-4}$  alkyl group or, taken together with each other, a  $-(CH_2)_q$  group, where  $q$  is 2 or 3; and

(c)  $R^4$  is a  $C_{3-15}$  cycloalkyl group, with or without one or more substituents, a  $C_{3-15}$  cycloalkenyl group, with or without one or more substituents, or a heterocycloalkyl group of 3 to 15 members, with or without one or more substituents;

wherein, the one or more substituents for all the groups are chemically-compatible and are, independently of one another, each an: alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, arylalkyl, alkylaryl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, hydroxyalkyl, arylalkyl, aminoalkyl, haloalkyl, thioalkyl, alkylthioalkyl, carboxyalkyl, imidazolylalkyl, indolylalkyl, mono-, di- and trihaloalkyl, mono-, di- and

20

trihaloalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, hydroxy, halo, nitro, oximino,  $-\text{COOR}^{50}$ ,  $-\text{COR}^{50}$ ,  $-\text{SO}_{0-2}\text{R}^{50}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ ,  $\text{NR}^{52}\text{SO}_2\text{R}^{50}$ ,  $=\text{C}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ ,  $=\text{N}-\text{OR}^{50}$ ,  $=\text{N}-\text{CN}$ ,  $=\text{C}(\text{halo})_2$ ,  $=\text{S}$ ,  $=\text{O}$ ,

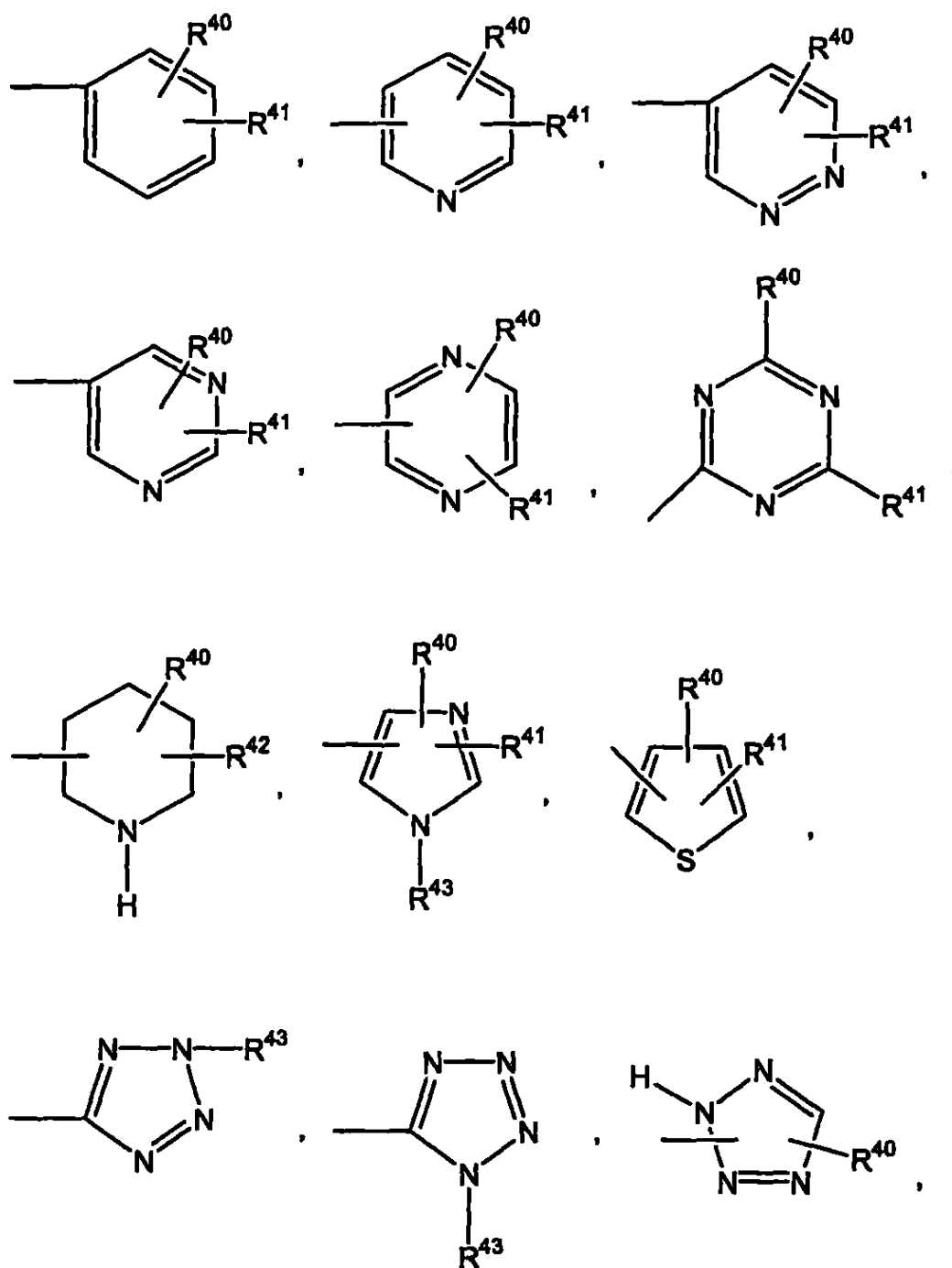
$-\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ ,  $-\text{OCOR}^{50}$ ,  $-\text{OCON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CO}(\text{R}^{50})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{COOR}^{50}$  or

5  $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$  group, where:

$\text{R}^{50}$ ,  $\text{R}^{51}$  and  $\text{R}^{52}$  are, independently of one another, each a hydrogen atom or a branched or straight-chain, optionally substituted,  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,  $\text{C}_{3-6}$  cycloalkyl,  $\text{C}_{4-6}$  heterocycloalkyl, heteroaryl or aryl group, or  $\text{R}^{50}$  and  $\text{R}^{51}$  are joined together to form a carbocyclic or heterocyclic ring system, or  $\text{R}^{50}$ ,  $\text{R}^{51}$  and  $\text{R}^{52}$  are, independently of one another, each:

10

9



where,

R<sup>40</sup> and R<sup>41</sup> are, independently of one another, each a hydrogen atom or a branched or straight-chain, optionally substituted, alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halo, aryl, imidazolylalkyl, indolylalkyl,

5

heteroaryl, arylalkyl, arylalkoxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy,  
 aminoalkyl, haloalkyl, mono-, di- or trihaloalkyl, mono-, di- or trihaloalkoxy,  
 nitro, cyano, alkoxy, hydroxy, amino, phosphino, phosphate, alkylamino,  
 dialkylamino, formyl, alkylthio, trialkylsilyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl,  
 5 alkylsulfinyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, hydroxyalkyl,  
 morpholino, thioalkyl, alkylthioalkyl, carboxyalkyl, oximino,  $-\text{COOR}^{50}$ ,  $-\text{COR}^{50}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{50}$ ,  
 $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ ,  $-\text{NR}^{52}\text{SO}_2\text{R}^{50}$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ ,  $-\text{OCON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ ,  
 $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CO}(\text{R}^{50})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{COOR}^{50}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$  or  $-\text{OCONR}^{50}$  group,

10 where,  $\text{R}^{50}$ ,  $\text{R}^{51}$  and  $\text{R}^{52}$  are defined the same as above;

$\text{R}^{42}$  is a hydrogen atom or a branched or straight-chain, optionally  
 substituted, alkyl, alkenyl, arylalkyl or acyl group; and

$\text{R}^{43}$  is a hydrogen atom or a branched or straight-chain, optionally  
 substituted, alkyl or aryl group;

15 wherein, the optional substituents are defined the same as above for the  
 one or more substituents in admixture with a polymer matrix comprising a  
 polymeric carrier and a wetting agent to form a high energy dispersion, wherein  
 the ratio of the pharmaceutically active ingredient to the polymer matrix is about  
 1:1 to about 1:10.

20 It is also an object of the present invention to provide a method for treating  
 a patient suffering from a PDE V disorder, such as erectile dysfunction,  
 comprising administering a medication comprising 7-[(3-Bromo-4-  
 methoxyphenyl)methyl]-1-ethyl-3,7-dihydro-8-[[[(1R,2R)-2-

hydroxycyclopentyl]amino]-3-(2-hydroxyethyl)-1H-purine-2,6-dione, including an enantiomer, stereoisomer, rotomer, tautomer and/or prodrug thereof, to said patient to diminish the symptoms of said disorder.

These and other objects of the invention will become apparent as the  
5 description progresses.

#### **BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES**

Figure 1 is the mean plasma concentration of the active ingredient suspended in 0.4 %HPMC over time at a dose of 50 mg.

Figure 2 is the mean plasma concentration of the active ingredient over  
10 time at a dose of 50 mg for high energy dispersion Formulations.

#### **WRITTEN DESCRIPTION OF THE INVENTION**

Unless stated otherwise, wt % is based on the total weight of the composition such that the sum equals 100 wt %.

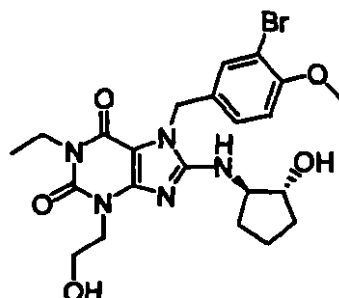
7-[(3-Bromo-4-methoxyphenyl)methyl]-1-ethyl-3,7-dihydro-8-[[[(1R,2R)-2-  
15 hydroxycyclopentyl]amino]-3-(2-hydroxyethyl)-1H-purine-2,6-dione is a phosphodiesterase inhibitor with specificity for the PDE V isozyme.

Phosphodiesterase inhibition potentiates the action of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) by sparing cGMP the catabolic action of the enzyme. cGMP causes smooth muscle relaxation and influx of blood to the corpus  
20 cavernosum, facilitating erection. This mechanism of action makes this compound a useful compound in the treatment of erectile dysfunction.

7-[(3-Bromo-4-methoxyphenyl)methyl]-1-ethyl-3,7-dihydro-8-[[[(1R,2R)-2-hydroxycyclopentyl]amino]-3-(2-hydroxyethyl)-1H-purine-2,6-dione

has the following chemical structure as set forth in Formula I:

## Formula I



The compound of Formula I can exist in various polymorphic forms. For instance, Form I of the above compound is a needle shaped crystalline material. Form II, for instance, is a plate shaped crystalline form. The above compound may also exist in an amorphous state. Finally, the above compound may exist as a mixture of crystalline and amorphous material.

Preferably, the above compound is present in the pharmaceutical composition in an amount of about 1 mg to about 200 mg, or about 1 mg to about 100 mg, or about preferably about 5 to about 100 mg.

Formulations of the present invention combine 7-[(3-Bromo-4-methoxyphenyl)methyl]-1-ethyl-3,7-dihydro-8-[[1R,2R]-2-hydroxycyclopentyl]amino]-3-(2-hydroxyethyl)-1H-purine-2,6-dione with a polymer system composed of polymers selected from the group consisting of: povidone, such as povidone K30, povidone K12, povidone K90, crospovidone, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyethylene oxide, gelatin, carbomer, carboxymethylcellulose, methylcellulose, cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate and propylene glycol alginate; and a wetting agent selected from the group comprising polysorbate 80,

polaxamer 188, polaxamer 124, wherein the ratio of said compound to said polymer system is about 1:1 to about 1: 10, preferably about 1:3 to about 1:6.

The term "high energy dispersion" describes a homogeneous solution of the PDE V inhibitor of Formula I in a polymer matrix, including soluble polymers (e.g., the compound of Formula I with povidone) and/or insoluble polymers (e.g., the compound of Formula I with crospovidone, wherein the PDE V inhibitor is molecularly dispersed in the polymer matrix). For instance, the high energy dispersion of the PDE V inhibitor of Formula I is prepared by dissolving the PDE V inhibitor and a soluble polymer in a suitable organic solvent and then removing the solvent to give a high energy dispersion. The high energy dispersion is a homogeneous amorphous matrix of the PDE V inhibitor and the polymer. For example, a high energy dispersion of the PDE V inhibitor, povidone and polysorbate 80. High energy dispersion, molecular dispersion and co-precipitate mean the same thing and may be used interchangeably as is known to one of skill in the art.

Alternatively, the high energy dispersion can be produced by dissolving the PDE V inhibitor of Formula I in a suitable organic solvent that will swell an insoluble polymeric matrix, and then absorbing the resulting solution into the insoluble polymeric matrix. The solvent is then evaporated from the resulting mixture. This results in a high energy dispersion that is essentially in an amorphous state wherein the PDE V inhibitor is molecularly dispersed in the polymeric matrix, such as crospovidone.

Additional methods of preparation of high energy dispersion include dissolving the PDE-V inhibitor, polymeric materials and additives in organic

solvent and pouring solution onto a substrate to cast film. Alternatively, the solution can be sprayed onto perial beads or surfaces of tablets. After evaporation of organic solvent, the thin film is formed that is comprised of the high energy dispersion. The solution alternatively can be spray dried using a suitable spray dryer to give powder.

A non-solvent system can also be used for preparation of the high energy dispersion through hot melt extrusion. The PDEV inhibitor plus polymeric materials and additives are mixed and fed into extruder that is programmed at appropriate temperature, pressure and speed. This process causes melting of the crystalline form of PDEV inhibitor to form amorphous drug substance that is stabilized by the presence of polymeric materials.

Alternatively, high energy dispersion can also be prepared by application of super critical fluid that forms amorphous drug substance in the presence of polymeric matrix. The drug substance, polymer and surfactant or/and other additives are dissolved in suitable solvent or solvents. The solution is then injected into the super critical fluid, i.e., carbon dioxide. The precipitated high energy dispersion will be collected.

Suitable polymers for use as the polymeric matrix in the high energy dispersion are selected from the group consisting of povidone, crospovidone, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl-cellulose, polyethylene oxide, gelatin, carbomer, carboxymethyl-cellulose, croscarmellose, methylcellulose, ammonio methacrylate copolymer, cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate and propylene glycol alginate. Crospovidone and croscarmellose are insoluble polymers; povidone,

17

hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyethylene oxide, gelatin, carbomer, carboxymethylcellulose, methylcellulose, ammonio methacrylate copolymer, cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate and propylene glycol alginate are soluble polymers. Preferably, povidone or  
5 crospovidone is used; and more preferably, povidone is used.

Povidone represents 1-vinyl-2-pyrrolidinone polymers (polyvinylpyrrolidone) having a molecular weight average ranging from about 2,500 to about 1,000,000, preferably in a range of from about 3,000 to about 74,000,

Crospovidone represents water-insoluble synthetic cross-linked  
10 homopolymers of N-vinyl-2-pyrrolidinone. Generally, the crospovidone has a particle size of about 20  $\mu$ M to about 250  $\mu$ M, and preferably about 50  $\mu$ M to about 250  $\mu$ M (see, for example, Kollidon, polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry by BASF).

Suitable solvents for the polymer matrix include methanol, ethanol,  
15 acetone, isopropyl alcohol or a combination of the above solvents.

The ratio of the 7-[(3-Bromo-4-methoxyphenyl)methyl]-1-ethyl-3,7-dihydro-8-[[ (1R,2R)-2-hydroxycyclopentyl]amino]-3-(2-hydroxyethyl)-1H-purine-2,6-dione to polymer matrix is about 1:1 to about 1:10, preferably about 1:4 to about 1:6 and more preferably about 1:3.

20 In the Formulations of the present inventions, it is preferred to maintain the 7-[(3-Bromo-4-methoxyphenyl)methyl]-1-ethyl-3,7-dihydro-8-[[ (1R,2R)-2-hydroxycyclopentyl]amino]-3-(2-hydroxyethyl)-1H-purine-2,6-dione in its amorphous state. The conversion of the amorphous drug to its crystalline state is greatly retarded due to the presence of large quantity of povidone K30, or similar

polymers, that have a high glass transition temperature. The presence of small quantity of surfactant improves wetting of the drug and reduces static buildup in the resulting product for proper handling. Key parameters affecting the properties of present high-energy dispersion and to the properties of final product include:

5 ratio of drug to povidone K30, polysorbate 80 concentration, solvent type, conditions in preparation of solution and method of solvent evaporation. By amorphous, it is meant that there was no detection of crystalline drug by x-ray diffraction or differential scanning calorimetry.

The dosage form comprising the high energy dispersion can, optionally,

10 further comprise additional excipients suitable for use in either tablet or capsule form selected from the group comprising: diluents, disintegrants, lubricants, surfactants, glidants, artificial sweeteners, bulking agents, colorants and one or more flavorants. Generally, the composition comprising the high energy dispersion into tablet and capsule dosage forms can, optionally, further comprise:

15 about 8 to about 40 wt % of one or more disintegrants, about 0.5 to about 2 wt % of one or more lubricants, about 4 to about 10 wt % of one or more surfactants, about 0.5 to about 5 wt % of one or more glidants; about 1 to about 10 wt % of one or more artificial sweeteners, about 40 to about 60 wt % of one or more bulking agents, about 0.1 to about 10 wt % of one or more colorants (coloring

20 agents), and/or about 1 to about 5 wt % of one or more flavorants (flavoring agents).

This invention also provides solid dosage forms comprising the high energy dispersion described above. Solid dosage forms include tablets, capsules and chewable tablets. Excipients that are pharmaceutically generally considered safe

can be blended with the solid solution to provide the desired dosage form. For example, a capsule can contain the solid solution blended with (a) a disintegrant and a lubricant, or (b) a disintegrant, a lubricant and an additional surfactant. A tablet can contain the solid solution blended with at least one disintegrant, a lubricant, a surfactant, and a glidant. The fast dissolving or buccal tablet can contain the solid solution blended with a bulking agent, a lubricant, and if desired an additional sweetening agent (such as an artificial sweetener), and suitable flavors.

Suitable disintegrants are selected from the group comprising :

10 croscarmellose sodium (a cross linked polymer of carboxymethylcellulose sodium, see NF XVII page 1922 (1990)), crospovidone, starches, celluloses, alginates, and gums. Preferably, the disintegrant is selected from croscarmellose sodium or crospovidone. Preferably, croscarmellose sodium is used as the disintegrant in compositions for capsules. Preferably, crospovidone is used as the disintegrant in 15 compressible tablets. Those skilled in the art will appreciate that it is desirable for compressible tablets to disintegrate within 5-15 minutes; therefore, the disintegrant used preferably results in the disintegration of the tablet within 5-15 minutes.

Suitable lubricants include talc, magnesium stearate, calcium stearate, 20 stearic acid, hydrogenated vegetable oils and the like. Preferably, magnesium stearate is used.

Suitable surfactants include polyether glycols such as Pluronic® F-68 (Poloxamer 188 a block copolymer of ethylene glycol and propylene glycols), Pluronic® F87 (Poloxamer 237), Pluronic® F108 (Poloxamer 338), Pluronic®

F127 (Poloxamer 407) and the like. Preferably, Pluronic® F-68 is used.

According to BASF Corporation's Technical Bulletin (1995), Pluronic® is a registered tradename for BASF Corporation's block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide represented by the chemical structure

5 HO(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)<sub>a</sub>(C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O)<sub>b</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)<sub>a</sub>H wherein for: (a) Pluronic® F-68, a is 80 and b is 27; (b) Pluronic® F87, a is 64 and b is 37; (c) Pluronic® F108, a is 141 and b is 44; and Pluronic® F127, a is 101 and b is 56. The average molecular weights for these block copolymers are: (a) Pluronic® F-68, 8400; (b) Pluronic® F87, 7700; (c) Pluronic® F108, 14600; and Pluronic® F127, 12600.

10 Suitable bulking agents include xylitol, mannitol, compressible sugars, lactose, and microcrystalline celluloses.

Suitable artificial sweeteners include saccharin, cyclamates and aspartame.

If desired known flavorants and known FD & C colorants can be added to  
15 the composition.

For capsule dosage forms, the composition comprising the high energy dispersion generally further comprises diluents, disintegrants, lubricants, and, optionally, surfactants. Thus, a composition for use in capsules can comprise about 10 to about 90 wt % of the high energy dispersion, about 8 to about 20 wt  
20 % of one or more disintegrants, about 0.5 to about 2 wt % of one or more lubricants, and, optionally, about 4 to about 10 wt % of one or more surfactants, about 10 to about 90 % diluent or a combination of diluents.

26  
19

For example, a composition for use in a capsule dosage form comprises: about 80 to about 90 wt % of the high energy dispersion, about 8 to about 20 wt % of one or more disintegrants and about 0.5 to about 2 wt % of one or more lubricants, and about 10 to about 90 % diluent or diluents.

5 Another example of a composition for use in a capsule dosage form is a composition comprising about 80 to about 90 wt % of the high energy dispersion, about 8 to about 15 wt % of one or more disintegrants, about 0.5 to about 2 wt % of one or more lubricants, and about 4 to about 10 wt % of one or more surfactants, and about 10 to about 90 % diluent or diluents.

10 In general, the compositions for capsule dosage forms contain the high energy dispersion, one diluent, one disintegrant, one lubricant, and optionally, one surfactant. The surfactant, in particular Pluronic F-68, is an important ingredient that significantly enhanced the oral bioavailability of the capsule product and reduced subject to subject variability based on animal studies.

15 For a compressible tablet dosage form the composition comprising the high energy dispersion generally further comprises diluents, disintegrants, lubricants, surfactants, and glidants. Thus, a composition for use in compressible tablets can comprise about 30 to about 70 wt % of the high energy dispersion, about 20 to about 60 % diluent, about 5 to about 40 wt % of one or more disintegrants, about 20 0.5 to about 2 wt % of one or more lubricants, about 2 to about 10 wt % of one or more surfactants, and about 1 to about 2 wt % of one or more glidants. Preferably, the disintegrant is croscarmellose sodium.

In addition to the disintegrant, the compressible tablet also preferably comprises one diluent, one lubricant, one surfactant and one glidant.

For chewable tablets, the composition generally comprises about 40 to about 60 wt % of the high energy dispersion, about 40 to about 60 wt % of a bulking agent (e.g., a sugar such as xylitol, mannitol), and about 0.5 to about 2 wt % of a lubricant, optionally about 1 to about 10 wt % of an artificial sweetener (e.g., sodium saccharin or aspartame), and optionally about 0.1 to about 10 wt % of a colorant.

Other preferred diluents include lactose, mannitol, sorbitol, tribasic calcium phosphate, dibasic calcium phosphate, compressible sugar, starch, calcium sulfate, dextro and microcrystalline cellulose. Pharmaceutical compositions of the invention generally contain from about 0 to 75 % of diluents.

Preferred lubricants/glidants may include magnesium stearate, stearic acid and talc. Pharmaceutical compositions of the invention generally include from about 0.5 to 7 %, preferably, about 0.5 to 5 % of lubricants/glidants.

Preferred disintegrants may include starch, sodium starch glycolate, crospovidone and croscarmellose sodium and microcrystalline cellulose. Pharmaceutical compositions of the invention generally include from about 0 to 20 %, preferably, about 4 to 15 % of disintegrants.

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

Prodrugs and solvates of the compounds of the invention are also contemplated herein. The term "prodrug", as employed herein, denotes a compound that is a drug precursor which, upon administration to a subject,

undergoes chemical conversion by metabolic or chemical processes to yield a compound of Formula I or a salt and/or solvate thereof. A discussion of prodrugs is provided in T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, both of which are incorporated herein by reference thereto.

"Solvate" means a physical association of a compound of this invention with one or more solvent molecules. This physical association involves varying degrees of ionic and covalent bonding, including hydrogen bonding. In certain instances the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid.

"Solvate" encompasses both solution-phase and isolatable solvates. Non-limiting examples of suitable solvates include ethanolates, methanolates, and the like.

"Hydrate" is a solvate wherein the solvent molecule is H<sub>2</sub>O.

"Effective amount" or "therapeutically effective amount" is meant to describe an amount of compound or a composition of the present invention effective that produces the desired therapeutic, ameliorative or preventative effect.

Compounds of the present invention, and salts and solvates thereof, may exist in their tautomeric form (for example, as an amide or imino ether). All such tautomeric forms are contemplated herein as part of the present invention.

All stereoisomers (for example, geometric isomers, optical isomers and the like) of the present compounds (including those of the salts and solvates of the compounds), such as those which may exist due to asymmetric carbons on various substituents, including enantiomeric forms (which may exist even in the

absence of asymmetric carbons), rotameric forms, atropisomers, and diastereomeric forms, are contemplated within the scope of this invention.

Individual stereoisomers of the compounds of the invention may, for example, be substantially free of other isomers, or may be admixed, for example, as racemates or with all other, or other selected, stereoisomers. The chiral centers of the present invention can have the S or R configuration as defined by the *IUPAC* 1974 Recommendations. The use of the terms "salt", "solvate," "prodrug" and the like, is intended to equally apply to the salt, solvate and prodrug of enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, racemates or prodrugs of the inventive compounds.

"Co-crystal" means a crystalline structure simultaneously comprising pharmaceutically active molecules and inert molecules. Co-crystals may be formed by combining a weak base with a weak acid selected to match hydrogen bond donors with acceptors. The pKa difference of conjugate pairs may be inconsistent with salt formation in water. The co-crystallizing agents used to form co-crystals are usually bifunctional acids such as fumaric acid, succinic acid, malic acid, and tartaric acid. Co-crystals are discussed in J.F. Remenar *et. al.*, "Crystal Engineering of Novel Cocrystals of a Triazole Drug with 1,4-Dicarboxylic Acids", *Journal of the American Chemical Society*, 2003, vol. 125, pp. 8456 - 8457.

Another aspect of this invention is a method of treating a patient (e.g., human) having a disease or condition by administering a therapeutically effective amount of the compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt or solvate, of said compound to the patient.

The invention will be more specifically set forth with the following non-limiting examples.

**Example 1**

The following compositions were prepared. The Povidone K30,  
5 polysorbate 80 and active were dissolved in methanol that was pre-heated to a temperature of 50 to 90 degrees Celsius. The resulting methanol solution was then sprayed into a stream of hot nitrogen so as to allow rapid evaporation of the methanol solvent. This process produced a fine powder in which the amorphous active ingredient (compound of Formula 1) is embedded in the resulting povidone  
10 K30 and polysorbate 80 matrix. The spray-dried high-energy dispersion was further dried to reduce the residual organic solvent level to below 0.1 %(g/g). Next, the preparation was blended with microcrystalline cellulose, poloxamer 188, croscarmellose sodium and magnesium stearate in a high intensity mixing device and formed a homogeneous powder blend. The powder blend was then filled into  
15 hard gelatin capsules.

Capsule Formulation (mg/unit)

| High Energy Dispersion                                        | Amounts |       |       |
|---------------------------------------------------------------|---------|-------|-------|
| high energy dispersion<br>drug to polymer ratio= 1:3          | 200.0   | 200.0 | -     |
| high energy dispersion<br>drug to polymer ratio= 1:4<br>(1:4) | -       | -     | 250.0 |
| Microcrystalline Cellulose<br>(Avicel PH 102)                 | 92.8    | 76.8  | 104.0 |
| Silicon Dioxide                                               | 3.2     | 3.2   | 4.0   |
| Croscarmellose Sodium                                         | 22.4    | 22.4  | 40.0  |
| Poloxamer 188                                                 | -       | 16.0  | -     |
| Magnesium stearate                                            | 1.6     | 1.6   | 2.0   |
| TOTAL                                                         | 320.0   | 320.0 | 400.0 |

5

The following study has been conducted to determine the pharmacokinetics of three prototype Formulations of PDE V inhibitor active agent in co-precipitate capsules following a single oral dose of 50 mg of active to male beagle dogs.

| Group                                                          | Test Article                            | Dose Route <sup>a</sup> | Target Dose (mg/kg) <sup>b</sup> | Test Article Concentration (mg) | Dog Number <sup>c</sup> | Fasted |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------|--------|
| 1                                                              | Active (Co-ppt 1:3 capsule)             | Oral                    | 5                                | 50                              | 1-4                     | yes    |
| 2                                                              | Active (Co-ppt 1:3 + Poloxamer capsule) | Oral                    | 5                                | 50                              | 5-8                     | yes    |
| 3                                                              | Active (Co-ppt 1:4 capsule)             | Oral                    | 5                                | 50                              | 9-12                    | yes    |
| a: Single oral dose via tablet                                 |                                         |                         |                                  |                                 |                         |        |
| b: Target dose (5 mg/kg) based upon dosing dogs weighing 10 kg |                                         |                         |                                  |                                 |                         |        |
| c: n = 4 dogs per group                                        |                                         |                         |                                  |                                 |                         |        |

Dogs were fasted overnight before dosing and for 4 hr after dosing. Water was available continuously. Dogs were dosed with a single tablet of PDE inhibitor active agent. Blood samples (~2 mL) was collected into Vacutainer® tubes containing EDTA from the jugular veins at the following timepoints: 0 (pre-dose), 0.25, 0.5, 1, 2 and 4 hr post-dose. The samples were centrifuged for 10 minutes at approximately 2000 g in a refrigerated centrifuge maintained at approximately 4°C. The plasma was separated, transferred to plastic tubes and stored at -70°C prior to analysis.

### Example 2

Active of 11.7 kg and Povidone K30 of 11.1 kg and 0.15 kg of polysorbate 80 were dissolved in methanol at 50-90 degrees C. The solution was spray-dried using a suitable spray-drier equipment under nitrogen. The high energy dispersion was collected.

The high energy dispersion of 101 gram was blended with 2.5 g of silicon dioxide, 113 g of microcrystalline cellulose, 20 g of croscarmellose sodium, 12.5 g

of poloxamer and 1.25 g of magnesium stearate. The homogenous blend was filled in size 1 capsule.

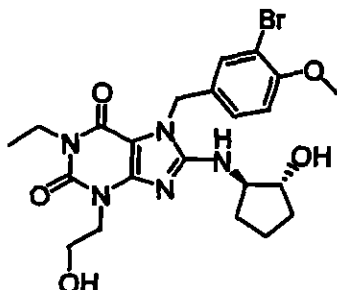
| Composition                         | mg/capsule |
|-------------------------------------|------------|
| Active                              | 25         |
| Povidone K30                        | 75         |
| polysorbate 80                      | 1          |
| silicon dioxide                     | 2.5        |
| microcrystalline cellulose          | 112.75     |
| croscarmellose sodium               | 20         |
| poloxamer 188                       | 12.5       |
| magnesium stearate                  | 1.25       |
| No. 1 hard gelatin capsule<br>shell | 1 ea       |

5           Although certain presently preferred embodiments of the invention have been described herein, it will be apparent to those skilled in the art to which the invention pertains that variations and modifications of the described embodiments may be made without departing from the spirit and scope of the invention. Accordingly, it is intended that the invention be limited only to the extent required  
10   by the appended claims and the applicable rules of law.

23

What is claimed is:

1. A pharmaceutical composition comprising a substantially amorphous high energy dispersion, said high energy dispersion comprising: a pharmaceutically active ingredient represented by the structural Formula



in admixture with a polymer matrix comprising a polymeric carrier and a wetting agent, wherein the ratio of the pharmaceutically active ingredient to the polymer matrix is about 1:1 to about 1:10.

10

2. The composition according to claim 1, wherein the polymeric carrier is povidone.
3. The composition according to claim 2, wherein the povidone has a molecular weight in a range of about 3000 to about 1,000,000.
4. The composition according to claim 3, wherein the povidone has a molecular weight in a range of about 3000 to about 9000.

5. The composition according to claim 1, wherein the povidone is povidone K30.

6. The composition according to claim 1, wherein the povidone is present in  
5 an amount of about 30 %to about 90%.

7. The composition according to claim 1, wherein the wetting agent is selected from the group consisting of polysorbate 80 and Pluronic F-68.

10 8. The composition according to claim 7, wherein the polysorbate 80 is present in an amount of about 0.5 %to about 3 %.

9. The composition according to claim 7, wherein the Pluronic F-68 is present in an amount of about 3 % to about 10 %.

15

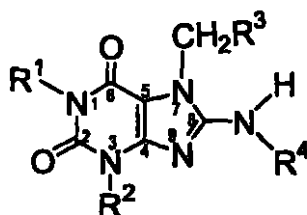
10. The composition according to claim 1, wherein the pharmaceutically active ingredient is present in an amount of about 1 to about 200 mg.

11. The composition according to claim 10, wherein the pharmaceutically  
20 active ingredient is present in an amount of about 5 mg.

12. The composition according to claim 10, wherein the pharmaceutically active ingredient is present in an amount of about 25 mg.

13. The composition according to claim 10, wherein the pharmaceutically active ingredient is present in an amount of about 50 mg.
14. The composition according to claim 10, wherein the pharmaceutically active ingredient is present in an amount of about 100 mg.
15. The composition according to claim 1, wherein the ratio of the pharmaceutically active ingredient to the polymer matrix is about 1:1 to about 1:6.
16. The composition according to claim 1, wherein the ratio of the pharmaceutically active ingredient to the polymer matrix is about 1:3.
17. The composition according to claim 1, further comprising a disintegrant, a lubricant and a diluent.
18. The composition according to claim 16, wherein the disintegrant is selected from the group consisting of croscarmellose sodium and crospovidone.
19. The composition according to claim 16, wherein the lubricant is selected from the group consisting of magnesium stearate and stearic acid.
20. The composition according to claim 16, wherein the diluent is selected from the group consisting of microcrystalline cellulose, lactose and mannitol.

21. A pharmaceutical composition comprising a substantially amorphous high energy dispersion, said high energy dispersion comprising: a pharmaceutically active ingredient comprising a compound having the Formula:



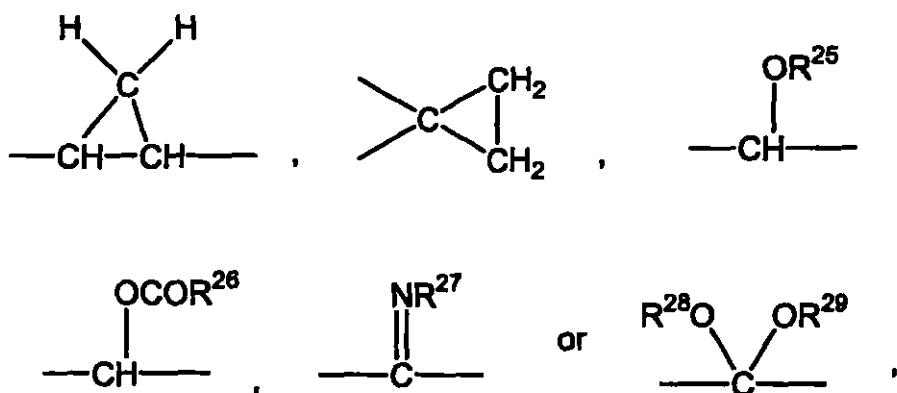
5

where,

- (d) R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are, independently of one another, each a C<sub>1-15</sub> alkyl group, branched or straight chain, with or without one or more substituents, a C<sub>2-15</sub> alkenyl group, branched or straight chain, with or without one or more substituents, a C<sub>2-15</sub> alkynyl group, branched or straight chain, with or without one or more substituents, a C<sub>3-15</sub> cycloalkyl group, with or without one or more substituents, an arylalkyl group, with or without one or more substituents, an aryl group, with or without one or more substituents, a heteroaryl group, with or without one or more substituents, -OR<sup>5</sup>, -COOR<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup> or -C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, where, R<sup>5</sup> is a hydrogen atom or a hydrocarbon radical, with or without one or more substituents, or one of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> is a hydrogen atom and the other one of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> is defined the same as above;

20

- (e)  $R^3$  is an aryl group, with or without one or more substituents, a heteroaryl group, with or without one or more substituents, or a heterocyclic group having 1 to 3 heteroatoms fused to a 5- or 6-membered aryl ring, with or without one or more substituents, with the proviso that  $R^3$  is not an aryl group substituted at its para position with a -Y-aryl group, where, Y is a carbon-carbon single bond, -CO-, -O-, -S-, -N( $R^{21}$ )-, -CON( $R^{22}$ )-, -N( $R^{22}$ )CO-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -SCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>S-, -NHC( $R^{23}$ )( $R^{24}$ )-, -NR<sup>23</sup>SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>23</sup>-, -( $R^{23}$ )( $R^{24}$ )NH-, -CH=CH-, -CF=CF-, -CH=CF-, -CF=CH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-,



where,

$R^{21}$  is a hydrogen atom or a -CO( $C_{1-4}$  alkyl),  $C_{1-6}$  alkyl, allyl,  $C_{3-6}$  cycloalkyl, phenyl or benzyl group;

$R^{22}$  is a hydrogen atom or a  $C_{1-6}$  alkyl group;

$R^{23}$  is a hydrogen atom or a  $C_{1-5}$  alkyl, aryl or -CH<sub>2</sub>-aryl group;

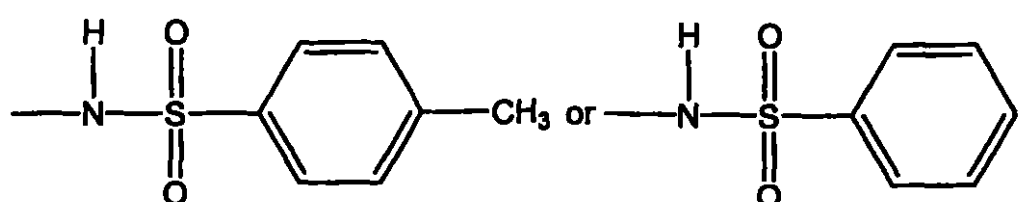
$R^{24}$  is a hydrogen atom or a  $C_{1-4}$  alkyl group;

$R^{25}$  is a hydrogen atom or a  $C_{1-8}$  alkyl,  $C_{1-8}$  perfluoroalkyl,

C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, phenyl or benzyl group;

R<sup>26</sup> is a hydrogen atom or a C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, phenyl or benzyl group;

R<sup>27</sup> is -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, -OR<sup>24</sup>, -NHCONH<sub>2</sub>, -NHCSNH<sub>2</sub>,



5

and

R<sup>28</sup> and R<sup>29</sup> are, independently of one another, each a C<sub>1-4</sub> alkyl group or, taken together with each other, a -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> group, where q is 2 or 3; and

- 10 (f) R<sup>4</sup> is a C<sub>3-15</sub> cycloalkyl group, with or without one or more substituents, a C<sub>3-15</sub> cycloalkenyl group, with or without one or more substituents, or a heterocycloalkyl group of 3 to 15 members, with or without one or more substituents;

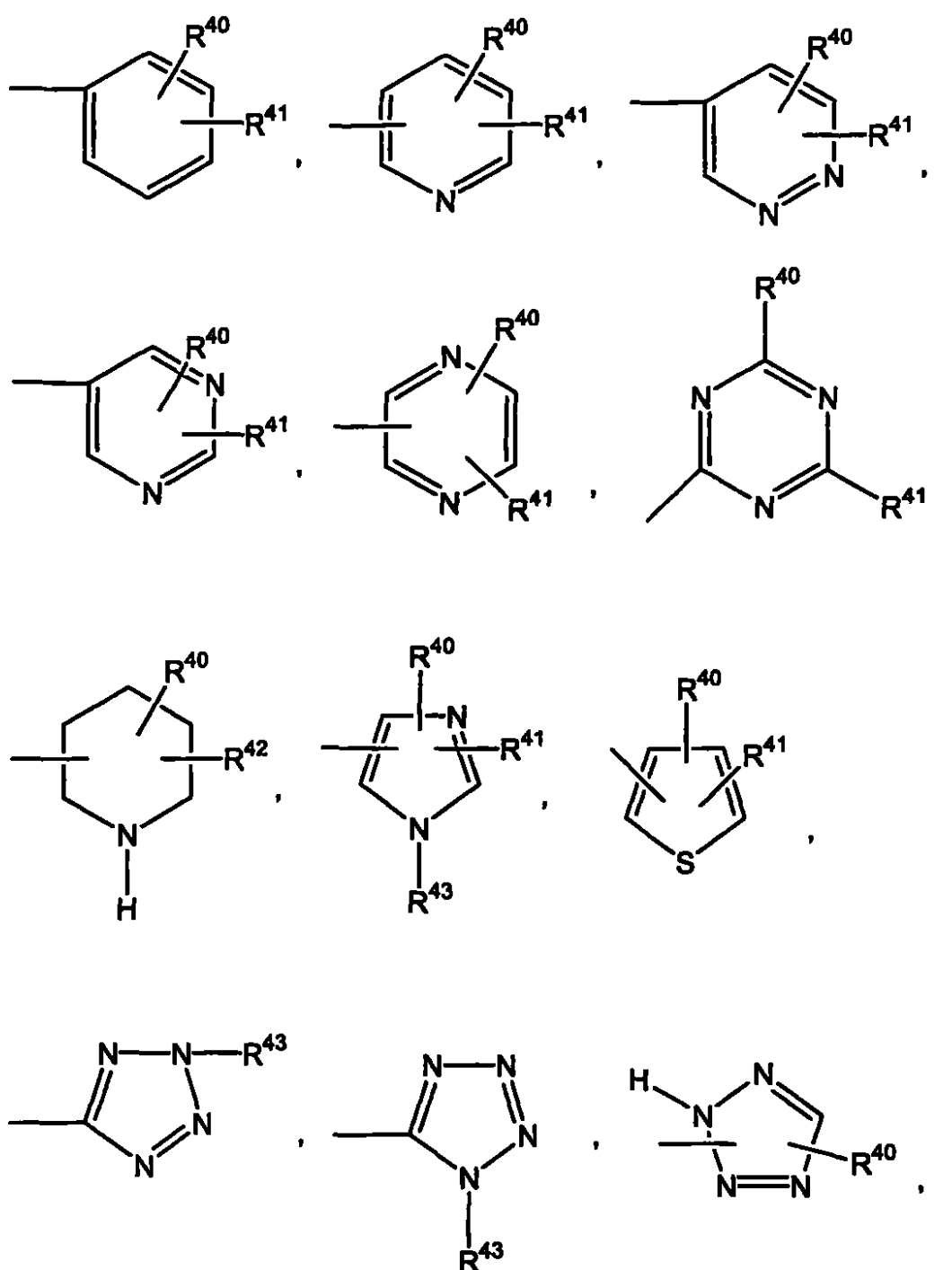
wherein, the one or more substituents for all the groups are chemically-  
 15 compatible and are, independently of one another, each an: alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, arylalkyl, alkylaryl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, hydroxyalkyl, arylalkyl, aminoalkyl, haloalkyl, thioalkyl, alkylthioalkyl, carboxyalkyl, imidazolylalkyl, indolylalkyl, mono-, di- and trihaloalkyl, mono-, di- and trihaloalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, hydroxy, halo, nitro,  
 20 oximino, -COOR<sup>50</sup>, -COR<sup>50</sup>, -SO<sub>0-2</sub>R<sup>50</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>, NR<sup>52</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, =C(R<sup>50</sup>R<sup>51</sup>), =N-OR<sup>50</sup>, =N-CN, =C(halo)<sub>2</sub>, =S, =O,

26

-CON(R<sup>50</sup>R<sup>51</sup>), -OCOR<sup>50</sup>, -OCON(R<sup>50</sup>R<sup>51</sup>), -N(R<sup>52</sup>)CO(R<sup>50</sup>), -N(R<sup>52</sup>)COOR<sup>50</sup> or  
-N(R<sup>52</sup>)CON(R<sup>50</sup>R<sup>51</sup>) group, where:

R<sup>50</sup>, R<sup>51</sup> and R<sup>52</sup> are, independently of one another, each a hydrogen  
atom or a branched or straight-chain, optionally substituted, C<sub>1-8</sub> alkyl, C<sub>3-8</sub>  
5 cycloalkyl, C<sub>4-8</sub> heterocycloalkyl, heteroaryl or aryl group, or R<sup>50</sup> and R<sup>51</sup> are  
joined together to form a carbocyclic or heterocyclic ring system, or R<sup>50</sup>, R<sup>51</sup>  
and R<sup>52</sup> are, independently of one another, each:

34



where,

$R^{40}$  and  $R^{41}$  are, independently of one another, each a hydrogen  
 5 atom or a branched or straight-chain, optionally substituted, alkyl,  
 cycloalkyl, heterocycloalkyl, halo, aryl, imidazolylalkyl, indolylalkyl,

27

heteroaryl, arylalkyl, arylalkoxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy,  
aminoalkyl, haloalkyl, mono-, di- or trihaloalkyl, mono-, di- or trihaloalkoxy,  
nitro, cyano, alkoxy, hydroxy, amino, phosphino, phosphate, alkylamino,  
dialkylamino, formyl, alkylthio, trialkylsilyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl,  
5 alkylsulfinyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, hydroxyalkyl,  
morpholino, thioalkyl, alkylthioalkyl, carboxyalkyl, oximino,  $-\text{COOR}^{50}$ ,  $-\text{COR}^{50}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{50}$ ,  
 $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ ,  $-\text{NR}^{52}\text{SO}_2\text{R}^{50}$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ ,  $-\text{OCON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ ,  
 $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CO}(\text{R}^{50})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{COOR}^{50}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$  or  $-\text{OCONR}^{50}$  group,

10 where,  $\text{R}^{50}$ ,  $\text{R}^{51}$  and  $\text{R}^{52}$  are defined the same as above;

$\text{R}^{42}$  is a hydrogen atom or a branched or straight-chain, optionally substituted, alkyl, alkenyl, arylalkyl or acyl group; and

$\text{R}^{43}$  is a hydrogen atom or a branched or straight-chain, optionally substituted, alkyl or aryl group;

15 wherein, the optional substituents are defined the same as above for the one or more substituents;

in admixture with a polymer matrix comprising a polymeric carrier and a wetting agent, wherein the ratio of the pharmaceutically active ingredient to the polymer matrix is about 1:1 to about 1:10.

20

22. The composition according to claim 21, wherein the polymeric carrier is povidone.

23. The composition according to claim 22, wherein the povidone a molecular weight in a range of about 3000 to about 1,000,000.

24. The composition according to claim 23, wherein the povidone a molecular weight in a range of about 3000 to about 9000.

25. The composition according to claim 21, wherein the povidone is povidone K30.

26. The composition according to claim 21, wherein the povidone is present in an amount of about 30 %to about 90%.

27. The composition according to claim 21, wherein the wetting agent is selected from the group consisting of polysorbate 80 and Pluronic F-68.

28. The composition according to claim 27, wherein the polysorbate 80 is present in an amount of about 0.5 %to about 3 %.

29. The composition according to claim 27, wherein the Pluronic F-68 is present in an amount of about 3 % to about 10 %.

30. The composition according to claim 21, wherein the ratio of the pharmaceutically active ingredient to the polymer matrix is about 1:1 to about 1:6.

31. The composition according to claim 21, wherein the ratio of the pharmaceutically active ingredient to the polymer matrix is about 1:3.
32. The composition according to claim 21, further comprising a disintegrant, a lubricant and a diluent.
33. The composition according to claim 31, wherein the disintegrant is selected from the group consisting of croscarmellose sodium and crospovidone.
34. The composition according to claim 31, wherein the lubricant is selected from the group consisting of magnesium stearate and stearic acid.
35. The composition according to claim 31, wherein the diluent is selected from the group consisting of microcrystalline cellulose, lactose and mannitol.

29

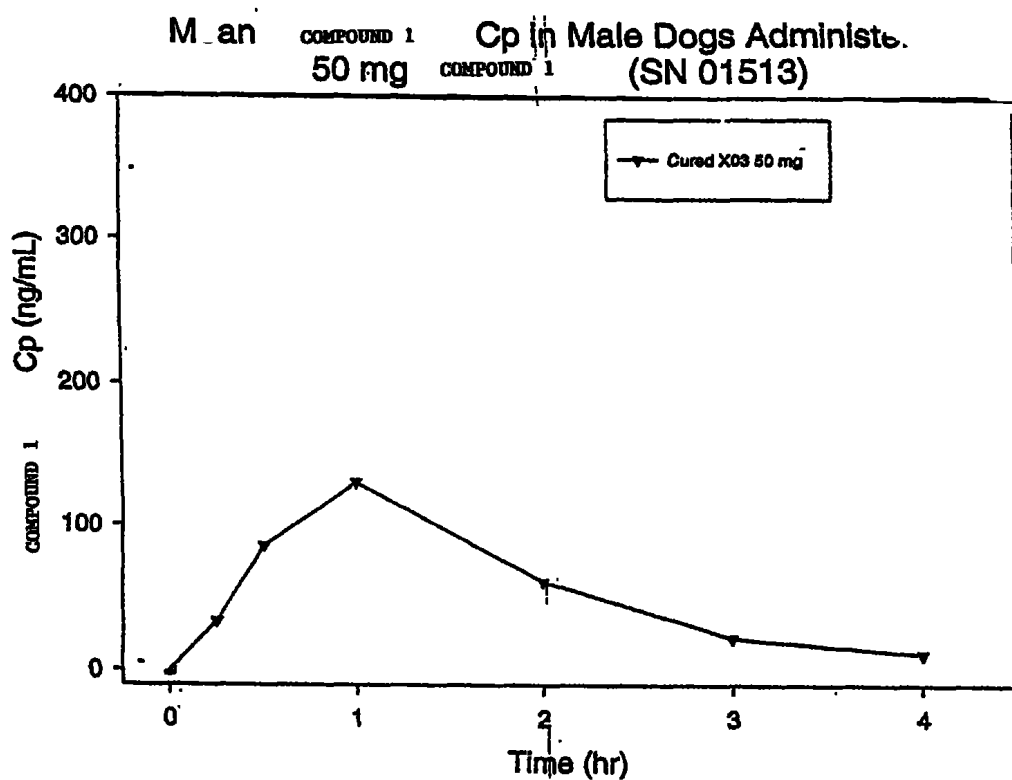
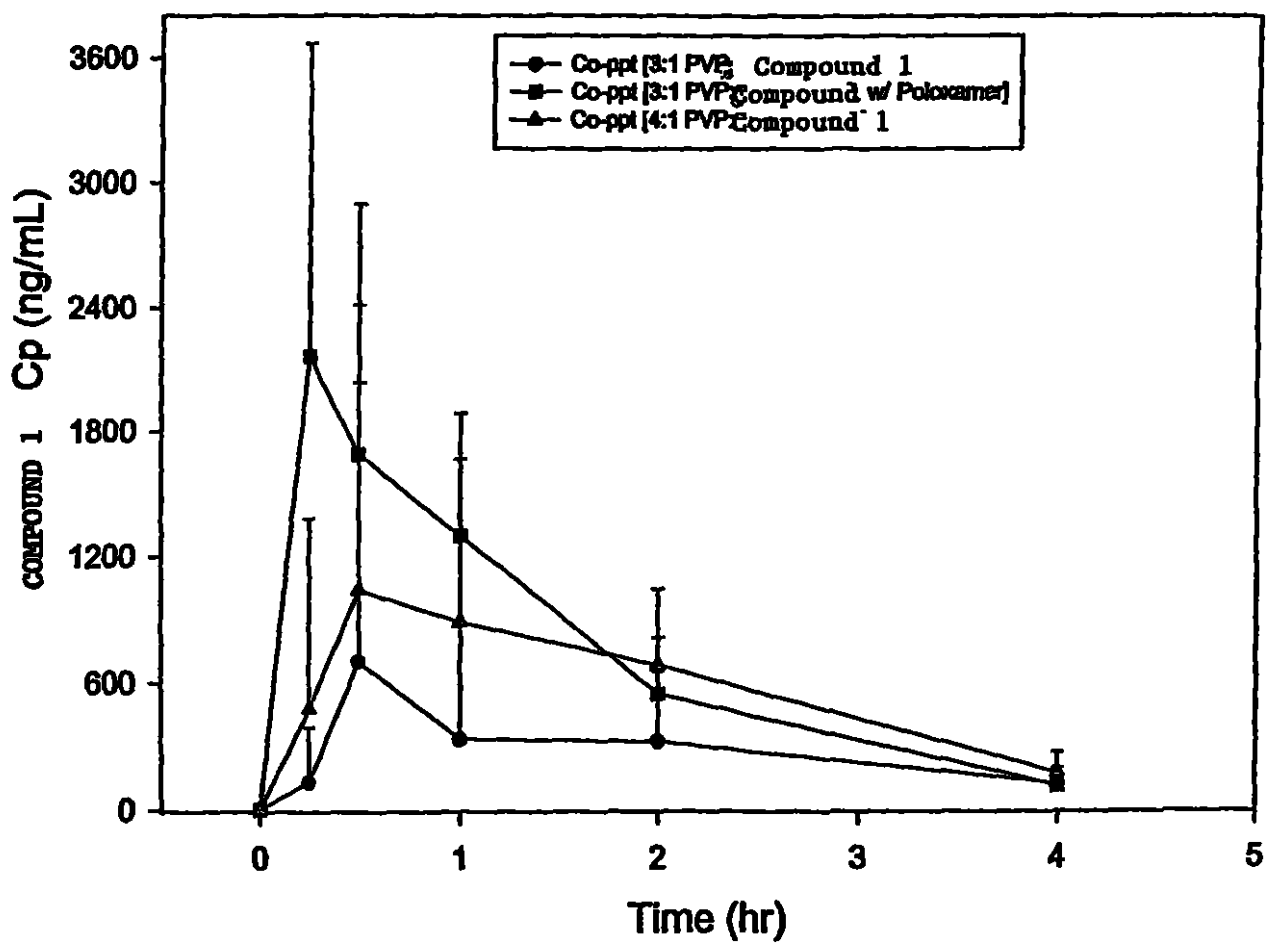


Figure 1

28  
30

Figure 2

Mean Plasma Concentrations of **COMPOUND 1** in Fasted Dogs  
Administered 50 mg of **COMPOUND 1**



**FORMULACIONES DE INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA V**

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La invención se relaciona con compuestos de xantina policíclica, inhibidores de la fosfodiesterasa V. Kenneth J. Murria, en *Phosphodiesterase V<sub>A</sub> Inhibitors*, DN & P 6(3), pp. 150-156 (abril, 1993), que se incorpora a la presente como referencia en toda su extensión, describió compuestos inhibidores de la fosfodiesterasa ("PDE") V, expresando que son de potencial valor terapéutico para un número de trastornos fisiológicos. Un compuesto descrito en el artículo de Murria es MIMAX, un inhibidor policíclico de la xantina PDE V sustituido en su posición 8 con un grupo  $-NHCH_3$ .

La patente de los Estados Unidos No. 5.409.934, que se incorpora a la presente como referencia en su totalidad, describe una serie de inhibidores de xantina de la PDE V que están sustituidos en la posición 8 con uno de los siguientes grupos, entre otras posibilidades:  $-NO_2$ ,  $-NR^5R^t$  o  $-NR^5SO_2R^5$ , donde cada uno de  $R^5$  y  $R^t$ , en forma independiente, es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, o bien  $R^5$  y  $R^t$ , junto con el átomo de nitrógeno al cual ambos están unidos, forman un grupo ftalimido,  $R^5$  es un grupo alquilo o arilo y  $R^6$  es un átomo de hidrógeno o  $-SO_2R^7$ , donde  $R^7$  es un grupo alquilo o arilo.

La patente de los Estados Unidos No. 5.470.579, que se incorpora a la presente como referencia en su totalidad, describe una xantina inhibidora de la PDE V que tiene un grupo  $-NH_2$  sustituido o no sustituido en la posición 8, por ejemplo  $-NHR$ , donde R es un grupo alquilo  $C_1-C_6$ .

WO93/23401, que se incorpora a la presente como referencia en su totalidad, describe inhibidores de xantina de la PDE V que están sustituidos en la posición 8 con  $-NH(CH_2)_2CH(CH_2OR^4)_2$ .

32

WO92/05176, que se incorpora a la presente como referencia en su totalidad, describe inhibidores de la 8-acilaminoxantina PDE V que están sustituidos en la posición 8 con  $\text{-NHCOC}_6\text{H}_5\text{COOH}$ .

WO92/05175, que se incorpora a la presente como referencia en toda su extensión, describe inhibidores de 8-aminoxantina de la PDE V que están sustituidos en la posición 8 o con  $\text{-NH}_2$  o  $\text{-NHR}$ , donde R es un grupo alquilo, arilalquilo o heterocíclico insaturado (por ejemplo, heteroarilo).

Se ha encontrado que algunos inhibidores específicos de la PDE V son ventajosos para determinadas indicaciones. Por ejemplo, el uso de inhibidores de la PDE V para el tratamiento de la impotencia ha sido beneficiado con éxito comercial con la introducción del sildenafil citrato, más conocido como Viagra® (Pfizer, NY, NY) En EP 0 702 555 B1, que se incorpora a la presente como referencia en su totalidad, se describe la composición química y el uso del Viagra®, incluyendo su mecanismo de acción en el tratamiento de la disfunción eréctil. Otros inhibidores de la PDE V convenientes para el tratamiento de la disfunción eréctil son los descritos en WO99/24433, que se incorpora a la presente como referencia en toda su extensión.

La disfunción eréctil es una inquietud médica tratable y muy reconocida, que afecta a más de 30 millones de hombres en los Estados Unidos, incluyendo uno en cuatro de más de 65 años de edad. La disfunción eréctil se produce cuando un hombre, en forma persistente, es incapaz de sostener una erección suficiente para llevar a cabo el acto sexual. En el pasado, las razones psicológicas eran la explicación más común para la disfunción eréctil o se la consideraba una parte natural del envejecimiento. Sin embargo, los investigadores, en la actualidad, reconocen que más del 70 por ciento de los casos de disfunción eréctil se deben a problemas físicos o médicos. Hay varios factores que pueden contribuir a la disfunción eréctil, entre los que se incluyen.

- Circulación sanguínea deficiente- aterosclerosis o endurecimiento de las arterias, alta presión sanguínea y alto nivel de colesterol
- Trastornos neurológicos – esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.
- Desequilibrios hormonales – diabetes, trastornos de tiroides y bajos niveles de testosterona.
- Trauma – lesión de la médula espinal, cirugía de próstata u otro tipo de trauma de la zona pélvica.
- Medicamentos recetados y de venta libre – medicamentos para la tensión arterial, antidepresivos y ciertas combinaciones de fármacos
- Hábitos del estilo de vida – fumar, abuso del alcohol y uso de drogas ilegales.

Las Patentes de los Estados Unidos Nos 5.939.419 y 5.393 755, ambas incorporadas a la presente como referencia en toda su extensión, describen derivados policíclicos de guanina PDE V que son útiles para el tratamiento de los trastornos cardiovasculares y pulmonares

Como ha quedado demostrado por los antecedentes representativos antes citados, se ha encontrado que ciertos inhibidores de xantina/guanina de la PDE V son provechosos para el tratamiento de los trastornos cardiovasculares y pulmonares, en tanto que otros se han manifestado ventajosos para el tratamiento de la impotencia. También se ha demostrado que ciertos inhibidores de xantina de la PDE V pueden estar sustituidos en la posición 8 con una diversidad de grupos, incluyendo grupos nitro y amino sustituido o no sustituido. Los grupos amino sustituidos incluyen heterociclos saturados, en los que el átomo de nitrógeno y sus sustituyentes, en su conjunto, forman un grupo

heterocíclico insaturado (por ejemplo,  $-NR^xR^y$  pueden formar un heterociclo)

Las solicitudes de patente de los Estados Unidos Actas Nos. 09/940.760 y 60/315.395, presentadas el 28 de agosto de 2001, 60/344.498 presentada el 9 de noviembre de 2001 y 60/384.478 y 60/384.484, presentadas el 31 de mayo de 2002, todas las cuales se incorporan a la presente como referencia en toda su extensión, describen novedosos compuestos para la inhibición de las enzimas PDE V, así como procesos para la producción de dichos novedosos compuestos.

Se ha encontrado que una especie específica descrita en las mencionadas solicitudes, 7-[(3-Bromo-4-metoxifenil)metil]-1-etil-3,7-dihidro-8-[[[(1R,2R)-2-hidrox ciclopentil]amino]-3-(2-hidroxietil)-1H-purin-2,6-diona, es particularmente efectiva como inhibidor de la PDE. Sin embargo, el compuesto tiene baja solubilidad en agua y mala humectabilidad en su forma cristalina. Como resultado de ello, la absorción del compuesto desde el tracto gastrointestinal es lenta, debido a su lenta velocidad de disolución. Además, las pruebas realizadas hasta el momento en animales indican que la biodisponibilidad del compuesto también es baja.

En consecuencia, existe la necesidad de formulaciones de los compuestos inhibidores de la PDE V antes mencionados, que produzcan una biodisponibilidad mejorada de los compuestos. También existe la necesidad de una formulación de los mencionados compuestos inhibidores de la PDE V que pueda ser elaborada en forma de comprimido o cápsula con biodisponibilidad mejorada. Por consiguiente, la presente invención supera el problema de la preparación de

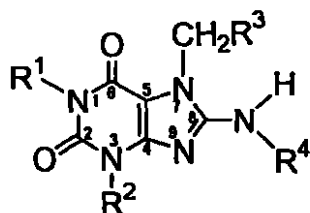
35

compuestos activos que tienen muy baja solubilidad acuosa de manera que sean más biodisponibles.

### SÍNTESIS DE LA INVENCION

En consecuencia, uno de los objetivos de la presente invención es presentar una composición farmacéuticamente aceptable que comprende 7-[(3-Bromo-4-metoxifenil)metil]-1-etil-3,7-dihidro-8-[[[(1R,2R)-2-hidrox ciclopentil]amino]-3-(2-hidroxietil)-1H-purin-2,6-diona, incluyendo un enantiómero, estereoisómero, rotómero, tautómero y/o profármaco de la misma, en combinación con un vehículo polimérico y un agente humectante para formar una composición de coprecipitado de tres componentes

También es uno de los objetivos de la presente invención presentar una composición farmacéutica que comprende una dispersión de alta energía sustancialmente amorfa, donde dicha dispersión de alta energía comprende un ingrediente farmacéuticamente activo que contiene un compuesto de la fórmula:



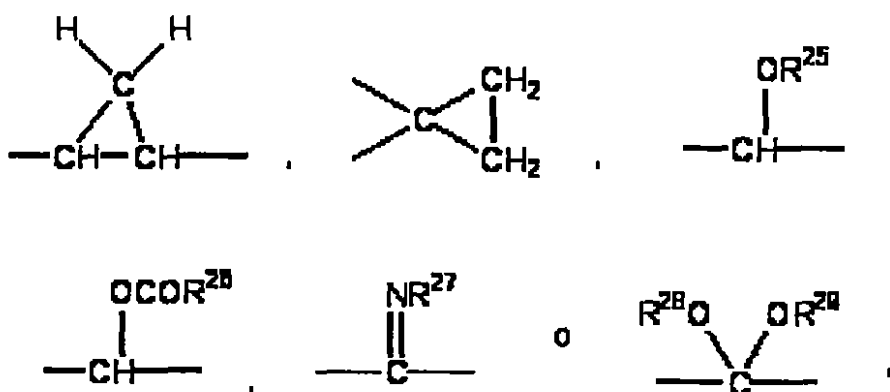
en la cual,

(a) cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es, independientemente entre sí, un grupo alquilo  $C_{1-15}$  de cadena ramificada o recta, con o sin uno o más sustituyentes, un grupo alquenilo  $C_{2-15}$  de cadena ramificada o recta, con o sin uno o más sustituyentes, un grupo alquinilo  $C_{2-15}$  de cadena ramificada o recta, con o sin uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo  $C_{3-15}$  con o sin uno o más sustituyentes, un grupo arilalquilo con o sin uno o más sustituyentes, un grupo arilo con o sin uno o más sustituyentes, un grupo heteroarilo con o sin uno o más sustituyentes, -OR<sup>5</sup>, -COOR<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup> o -C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, donde R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno o un

36

radical hidrocarburo con o sin uno o más sustituyentes, o uno de  $R^1$  y  $R^2$  es un átomo de hidrógeno y el otro de  $R^1$  y  $R^2$  se define como en los casos anteriores,

(b)  $R^3$  es un grupo arilo, con o sin uno o más sustituyentes, un grupo heteroarilo, con o sin uno o más sustituyentes, o un grupo heterocíclico que tiene 1 a 3 heteroátomos fusionados a un anillo de arilo de 5 ó 6 miembros, con o sin uno o más sustituyentes, con la condición de que  $R^3$  no sea un grupo arilo en su posición para con un grupo  $-Y$ -arilo, donde  $Y$  es un enlace simple carbono-carbono,  $-CO-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^{21})-$ ,  $-CON(R^{22})-$ ,  $-N(R^{22})CO-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-SCH_2-$ ,  $-CH_2S-$ ,  $-NHC(R^{23})(R^{24})-$ ,  $-NR^{23}SO_2-$ ,  $-SO_2NR^{23}-$ ,  $-(R^{23})(R^{24})NH-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-CF=CF-$ ,  $-CH=CF-$ ,  $-CF=CH-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CF_2CF_2-$ .



donde

$R^{21}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo  $-CO$ (alquilo  $C_{1-4}$ ), alquilo  $C_{1-6}$ , alilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenilo o bencilo;

$R^{22}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ;

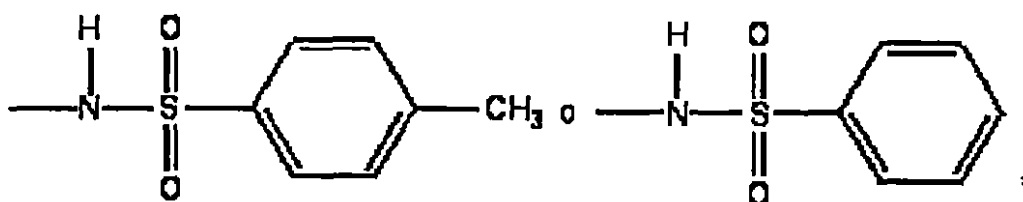
$R^{23}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-5}$ , arilo o  $-CH_2$ -arilo,

$R^{24}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,

$R^{25}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-8}$ , perfluoralquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenilo o bencilo;

$R^{26}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenilo o bencilo;

$R^{27}$  es  $-NR^{23}R^{24}$ ,  $-OR^{24}$ ,  $-NHCONH_2$ ,  $-NHCSNH_2$ ,



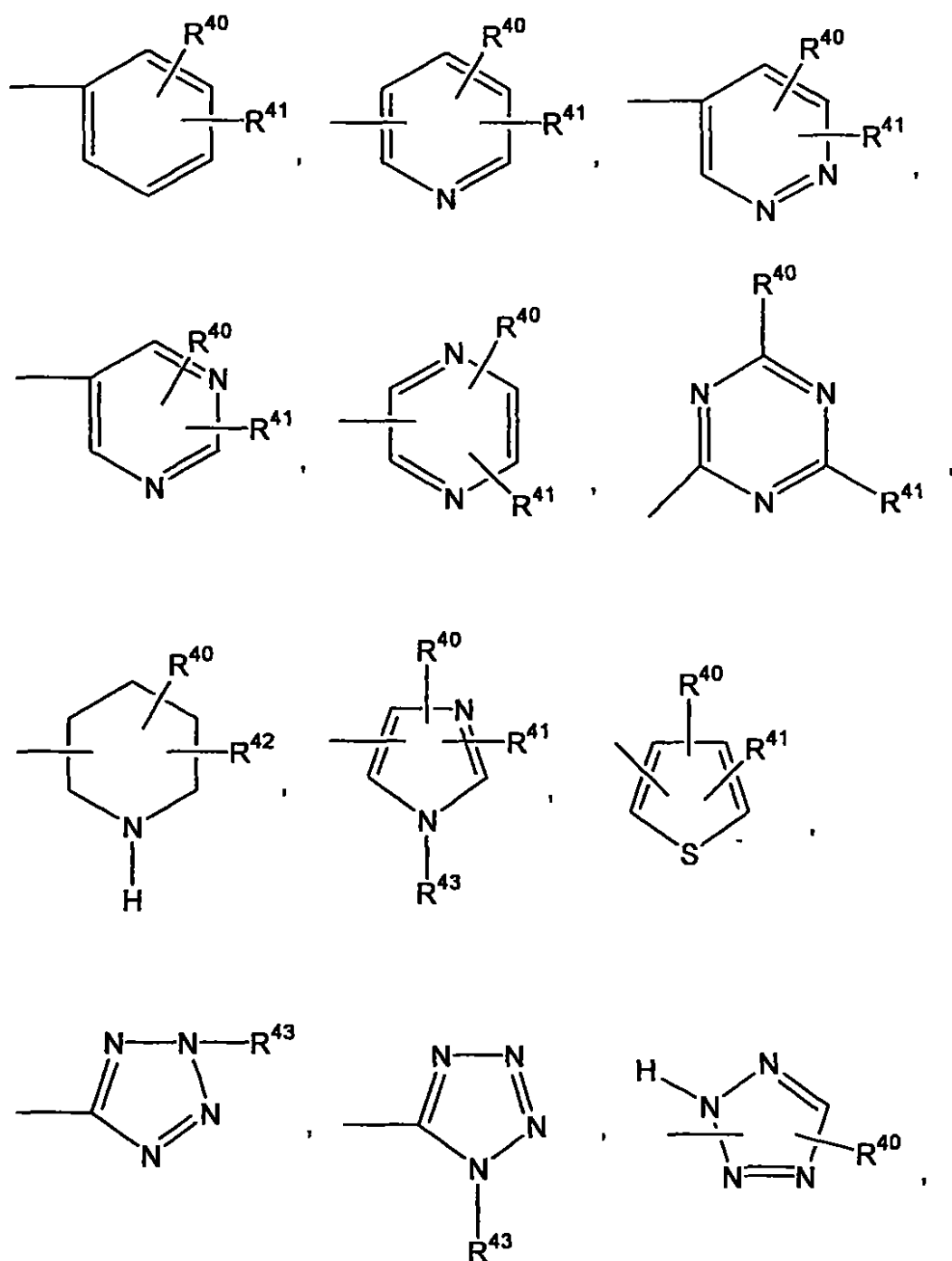
y

cada uno de  $R^{28}$  y  $R^{29}$  es, independientemente entre sí, un grupo alquilo  $C_{1-4}$  o, tomados en conjunto, son un grupo  $-(CH_2)_q$ ,  $q$  representa 2 ó 3 y

(c)  $R^4$  es un grupo cicloalquilo  $C_{3-15}$ , con o sin uno o más sustituyentes, un grupo cicloalqueno  $C_{3-15}$ , con o sin uno o más sustituyentes o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, con o sin uno o más sustituyentes,

donde el o los sustituyentes en todos los grupos son químicamente compatibles y cada uno de ellos es, independientemente de los demás, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilalquilo, alquilarilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, aminoalquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, carboxialquilo, imidazolilalquilo, indolilalquilo, mono-, di- y trihaloalquilo, mono-, di- y trihaloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, hidroxilo, halo, nitro, oximino,  $-\text{COOR}^{50}$ ,  $-\text{COR}^{50}$ ,  $-\text{SO}_{0-2}\text{R}^{50}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ ,  $\text{NR}^{52}\text{SO}_2\text{R}^{50}$ ,  $=\text{C}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ ,  $=\text{N-OR}^{50}$ ,  $=\text{N-CN}$ ,  $=\text{C(halo)}_2$ ,  $=\text{S}$ ,  $=\text{O}$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ ,  $-\text{OCOR}^{50}$ ,  $-\text{OCON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CO}(\text{R}^{50})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{COOR}^{50}$  o  $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ , donde:

cada uno de  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  y  $R^{52}$  es, independientemente de los demás, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido de cadena ramificada o recta, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterocicloalquilo  $C_{4-6}$ , heteroarilo o arilo, o bien  $R^{50}$  y  $R^{51}$  se unen para formar un sistema anular carbocíclico o heterocíclico, o cada uno de  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  y  $R^{52}$  es, independientemente de los demás.



donde

cada uno de  $R^{40}$  y  $R^{41}$  es, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido de cadena ramificada o recta, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, arilo, imidazolilalquilo, indolilalquilo, heteroanilo, arilalquilo, arilalcoxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, aminoalquilo, haloalquilo, mono-, di- o trihaloalquilo, mono-, di- o trihaloalcoxi, nitro, ciano,

alcoxi, hidroxil, amino, fosfino, fosfato, alquilamino, dialquilamino, formilo, alquiltio, trialquilsililo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfinilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, hidroxialquilo, morfolino, tioalquilo, alquiltioalquilo, carboxialquilo, oximino,  $-\text{COOR}^{50}$ ,  $-\text{COR}^{50}$ ,  $-\text{SO}_{0-2}\text{R}^{50}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ ,  $-\text{NR}^{52}\text{SO}_2\text{R}^{50}$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ ,  $-\text{OCON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CO}(\text{R}^{50})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{COOR}^{50}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$  o  $-\text{OCONR}^{50}$ , donde  $\text{R}^{50}$ ,  $\text{R}^{51}$  y  $\text{R}^{52}$  son como se los definiera anteriormente;

$\text{R}^{42}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquenilo, arilalquilo o acilo opcionalmente sustituido de cadena ramificada o recta y

$\text{R}^{43}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo opcionalmente sustituido de cadena ramificada o recta;

donde los sustituyentes opcionales se definen como se los definiera anteriormente en el caso del o los sustituyentes mezclados con una matriz polimérica que comprende un vehículo polimérico y un agente humectante para formar una dispersión de alta energía, donde la relación del ingrediente farmacéuticamente activo a la matriz polimérica es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10.

También es un objetivo de la presente invención presentar un método para el tratamiento de un paciente que padece un trastorno de la PDE V, como por ejemplo la disfunción eréctil, que comprende administrar una medicación que contiene 7-[(3-Bromo-4-metoxifenil)metil]-1-etil-3,7-dihidro-8-[[[(1R,2R)-2-hidrox ciclopentil]amino]-3-(2-hidroxietil)-1H-purin-2,6-diona, incluyendo un enantiómero, estereoisómero, rotómero, tautómero y/o profármaco de la misma, a dicho paciente, con el propósito de atenuar los síntomas de dicho trastorno.

Estos y otros objetivos de la presente invención se tomarán evidentes a medida que se desarrolle la memoria descriptiva

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

27  
40

La Figura 1 es la concentración plasmática media del ingrediente activo suspendido en HPMC al 0,4 % en el tiempo, en una dosis de 50 mg

La Figura 2 es la concentración plasmática media del ingrediente activo en el tiempo en una dosis de 50 mg, en el caso de las formulaciones de dispersión de alta energía.

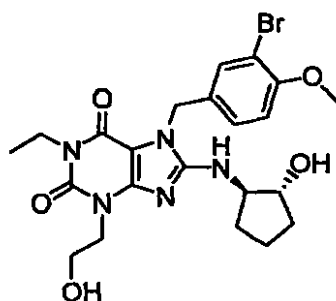
### DESCRIPCIÓN ESCRITA DE LA INVENCION

A menos que se indique lo contrario, % en peso se basa en el peso total de la composición, de tal manera que la suma sea igual a 100 % en peso

La 7-[(3-Bromo-4-metoxifenil)metil]-1-etil-3,7-dihidro-8-[[[(1R,2R)-2-hidrox ciclopentil]amino]-3-(2-hidroxietil)-1H-purin-2,6-diona es un inhibidor de la fosfodiesterasa con especificidad por la isozima PDE V. La inhibición de la fosfodiesterasa potencia la acción de la guanosina monofosfato cíclica (cGMP), suprimiendo la cGMP la acción catabólica de la enzima La GMP causa la relajación de la musculatura lisa y el influjo de sangre al cuerpo cavernoso, facilitando la erección. Este mecanismo de acción hace que este compuesto sea un compuesto ventajoso en el tratamiento de la disfunción eréctil.

La 7-[(3-Bromo-4-metoxifenil)metil]-1-etil-3,7-dihidro-8-[[[(1R,2R)-2-hidrox ciclopentil]amino]-3-(2-hidroxietil)-1H-purin-2,6-diona tiene la siguiente estructura química de acuerdo con lo representado en la fórmula I:

Fórmula I



El compuesto de la fórmula I puede existir en diversas formas polimórficas. Por ejemplo, la Forma I del compuesto antes expuesto es un

material cristalino en forma de agujas. La Forma II, por ejemplo, es una forma cristalina en forma de placas. El mencionado compuesto puede presentarse asimismo en estado amorfo. Por último, el compuesto citado puede existir en forma de mezcla de material cristalino y amorfo.

De preferencia, el compuesto citado está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, o preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg.

Las formulaciones de la presente invención combinan 7-[(3-Bromo-4-metoxifenil)metil]-1-etil-3,7-dihidro-8-[[[(1R,2R)-2-hidrox ciclopentil]amino]-3-(2-hidroxietil)-1H-purin-2,6-diona con un sistema polimérico compuesto por polímeros seleccionados del grupo formado por povidona, tal como povidona K30, povidona K12, povidona K90, crospovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, óxido de polietileno, gelatina, carbomer, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, acetato de celulosa ftalato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y alginato de propilenglicol y un agente humectante seleccionado del grupo formado por polisorbato 80, polaxamer 188, polaxamer 124, donde la relación de dicho compuesto a dicho sistema polimérico es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10, preferentemente de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:6.

El término "dispersión de alta energía" describe una solución homogénea del inhibidor de la PDE V de la fórmula I en una matriz polimérica, que incluye polímeros solubles (por ejemplo, el compuesto de la fórmula I con povidona) y/o polímeros insolubles (por ejemplo, el compuesto de la fórmula I con crospovidona, donde el inhibidor de la PDE V está disperso molecularmente en la matriz polimérica). Por ejemplo, la dispersión de alta energía del inhibidor de la PDE V de la fórmula I se prepara disolviendo el inhibidor de la PDE V y un

✓✓  
42

polímero soluble en un solvente orgánico adecuado y luego retirando el solvente para dar una dispersión de alta energía. La dispersión de alta energía es una matriz amorfa homogénea del inhibidor de la PDE V y el polímero. Por ejemplo, una dispersión de alta energía del inhibidor de la PDE V, povidona y polisorbato 80. Dispersión de alta energía, dispersión molecular y coprecipitado significan lo mismo y se los puede utilizar en forma intercambiable, como es de conocimiento de la persona con capacitación en la técnica.

Por otro lado, se puede producir la dispersión de alta energía disolviendo el inhibidor de la PDE V de la fórmula I en un solvente orgánico adecuado que hincha la matriz polimérica insoluble y luego absorbiendo la solución así obtenida en la matriz polimérica insoluble. Seguidamente se evapora el solvente de la mezcla así producida. Esto da origen a una dispersión de alta energía que se encuentra en estado esencialmente amorfo, donde el inhibidor de la PDE V está molecularmente disperso en la matriz polimérica tal como crospovidona.

Entre otros métodos para la preparación de la dispersión de alta energía se cuenta disolver el inhibidor de la PDE V, los materiales poliméricos y los aditivos en un solvente orgánico y verter la solución sobre un sustrato para forjar una película. Por otro lado, se puede rociar la solución sobre perlas periales o sobre las superficies de los comprimidos. Tras la evaporación del solvente orgánico, se forma la delgada película que está compuesta por la dispersión de alta energía. Por otro lado, se puede secar por rocío la solución utilizando un secador por rocío adecuado para producir el polvo.

También se puede utilizar un sistema no solvente para la preparación de una dispersión de alta energía por medio de extrusión hot melt (en fusión caliente). Se mezcla el inhibidor de la PDE V más los materiales poliméricos y aditivos y se los alimenta a una extrusora que está programada a la temperatura, presión y velocidad adecuadas. Este proceso causa que se forme

AC  
43

la fusión de la forma cristalina del inhibidor de la PDE V para formar la sustancia farmacéutica amorfa que se estabiliza merced a la presencia de los materiales poliméricos

Por otro lado, también se puede preparar la dispersión de alta energía mediante la aplicación de un fluido supercrítico que forma una sustancia farmacológica amorfa en presencia de la matriz polimérica. Se disuelve la sustancia farmacológica, el polímero y el tensioactivo y/o los demás aditivos en uno o más solventes adecuados. A continuación se inyecta la solución en el fluido supercrítico, es decir, dióxido de carbono. Se recoge la dispersión de alta energía precipitada.

Los polímeros adecuados para usar como matriz polimérica en la dispersión de alta energía son seleccionados del grupo formado por povidona, crospovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, óxido de polietileno, gelatina, carbomer, carboximetilcelulosa, croscarmelosa, metilcelulosa, copolímero de metacrilato de amonio, acetato de celulosa ftalato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y alginato de propilenglicol. La crospovidona y croscarmelosa son polímeros insolubles. La povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, el óxido de polietileno, la gelatina, carbomer, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, el copolímero de metacrilato de amonio, acetato de celulosa ftalato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y alginato de propilenglicol son polímeros solubles. De preferencia, se utiliza povidona o crospovidona y, más preferentemente, se utiliza povidona.

La povidona representa a los polímeros de 1-vinil-2-pirrolidinona (polivinilpirrolidona) que tienen un peso molecular medio en el rango de aproximadamente 2.500 a aproximadamente 1 000 000, preferentemente en un rango de aproximadamente 3 000 a aproximadamente 74 000.

45  
44

La crospovidona representa homopolímeros entrecruzados sintéticos hidrosolubles de N-vinil-2-pirrolidinona. En general, la crospovidona tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 20  $\mu\text{M}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{M}$  y preferentemente de aproximadamente 50  $\mu\text{M}$  a aproximadamente 350  $\mu\text{M}$  (ver, por ejemplo, Kollidon, polivinilpirrolidona para la industria farmacéutica producida por BASF).

Entre los solventes adecuados para la matriz polimérica se cuentan metanol, etanol, acetona, alcohol isopropílico o una combinación de los solventes mencionados.

La relación de 7-[(3-Bromo-4-metoxifenil)metil]-1-etil-3,7-dihidro-8-[[[(1R,2R)-2-hidroxíciclopentil]amino]-3-(2-hidroxietyl)-1H-purin-2,6-diona a matriz polimérica es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10, preferentemente de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:6 y más preferentemente de aproximadamente 1:3.

En las formulaciones de la presente invención, es preferible mantener a la 7-[(3-Bromo-4-metoxifenil)metil]-1-etil-3,7-dihidro-8-[[[(1R,2R)-2-hidroxíciclopentil]amino]-3-(2-hidroxietyl)-1H-purin-2,6-diona en su estado amorfo. La conversión del fármaco amorfo a su estado cristalino se retrasa considerablemente debido a la presencia de una gran cantidad de povidona K30 o polímeros similares, que tienen una alta temperatura de transición vítrea. La presencia de una pequeña cantidad de tensioactivo mejora la humectación del fármaco y reduce la acumulación estática en el producto así obtenido para un manejo correcto. Los parámetros clave que afectan las propiedades de la presente dispersión de alta energía y las propiedades del producto final incluyen: la relación de fármaco a povidona K30, la concentración de polisorbato 80, el tipo de solvente, las condiciones de preparación de la solución y el método de evaporación del solvente. La expresión amorfo se refiere a que no

45

hubo detección de fármaco cristalino por difracción de rayos x o calorimetría diferencial de barrido.

La forma de dosificación que comprende la dispersión de alta energía puede comprender además, en forma opcional, otros excipientes adecuados para usar en una forma de comprimido o cápsula, seleccionados del grupo formado por diluyentes, desintegrantes, lubricantes, tensioactivos, deslizantes, edulcorantes artificiales, agentes volumétricos, colorantes y uno o más saborizantes. En general, la composición que comprende la dispersión de alta energía en formas de dosificación en comprimidos o cápsulas puede comprender además: de aproximadamente a aproximadamente 40 % en peso de uno o más desintegrantes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 % en peso de uno o más lubricantes, de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 % en peso de uno o más tensioactivos, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 % en peso de uno o más deslizantes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10% en peso de uno o más edulcorantes artificiales, de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 % en peso de uno o más agentes volumétricos, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % en peso de uno o más colorantes (agentes de coloración) y/o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 % en peso de uno o más saborizantes (agentes saborizantes)

Esta invención también presenta formas de dosificación sólida que comprenden la dispersión de alta energía antes descrita. Entre las formas de dosificación sólida se cuentan los comprimidos, cápsulas y tabletas masticables. Se pueden mezclar los excipientes que en general se consideran seguros desde el punto de vista farmacéutico con la solución sólida para producir la forma de dosificación deseada. Por ejemplo, una cápsula puede contener la solución sólida mezclada con (a) un desintegrante y un lubricante o (b) un desintegrante,

un lubricante y un tensioactivo adicional. Un comprimido puede contener la solución sólida mezclada con por lo menos un desintegrante, un lubricante, un tensioactivo y un deslizante. El comprimido de disolución rápida o bucal puede contener la solución sólida mezclada con un agente volumétrico, un lubricante y, en caso de ser conveniente, un agente edulcorante adicional (tal como un edulcorante artificial) y sabores adecuados.

Los desintegrantes adecuados son seleccionados del grupo formado por croscarmelosa sódica (un polímero entrecruzado de carboximetilcelulosa sódica, ver NF XVII, página 1922 (1990)), crospovidona, almidones, celulosas, alginatos y gomas. De preferencia, el desintegrante es seleccionado del grupo formado por croscarmelosa sódica o crospovidona. De preferencia, se utiliza croscarmelosa sódica como desintegrante en las composiciones destinadas a cápsulas. Los expertos en la técnica sabrán apreciar que es aconsejable que las tabletas a comprimir se desintegren en el término de 5-15 minutos; por lo tanto, el desintegrante utilizado da lugar, preferentemente, a la desintegración del comprimido en un lapso de 5-15 minutos.

Entre los lubricantes adecuados se incluyen talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y demás. De preferencia, se utiliza estearato de magnesio.

Los tensioactivos adecuados incluyen los glicoles de poliéter tales como Pluronic® F-68 (Poloxamer 188, un copolímero de bloques de etilenglicol y glicoles de propileno), Pluronic® F87 (Poloxamer 237), Pluronic® F108 (Poloxamer 338), Pluronic® F127 (Poloxamer 407) y similares. De preferencia, se utiliza Pluronic® F-68. De acuerdo con el Boletín Técnico de BASF Corporation, Pluronic® es una marca registrada de los copolímeros de bloques de BASF Corporation de óxido de etileno y óxido de propileno representados por la estructura química  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$  en la cual, en el caso

47

de: (a) Pluronic® F-68, a es 80 y b es 27, (b) Pluronic® F87, a es 64 y b es 37; (c) Pluronic® F108, a es 141 y b es 44, y Pluronic® F127, a es 101 y b es 56. Los pesos moleculares medios de estos copolímeros de bloques son (a) Pluronic® F-68, 8400, (b) Pluronic® F87, 7700; (c) Pluronic® F108, 14600; y Pluronic® F127, 12600.

Entre los agentes volumétricos adecuados se cuentan xilitol, manitol, azúcares aptos para comprimir, lactosa y celulosas microcristalina.

Entre los edulcorantes artificiales adecuados se incluyen sacarina, ciclamatos y aspartamo.

Si se desea se pueden agregar a la composición saborizantes y colorantes FD & C conocidos.

En el caso de las formas de dosificación en cápsulas, la composición que comprende la dispersión de alta energía comprende además, por lo general, diluyentes, desintegrantes, lubricantes y, opcionalmente, tensioactivos. Por consiguiente, una composición para usar en cápsulas puede comprender de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 % en peso de la dispersión de alta energía, de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 % en peso de uno o más desintegrantes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 % en peso de uno o más lubricantes y, opcionalmente, de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 % en peso de uno o más tensioactivos, de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 % de un diluyente o una combinación de diluyentes.

Por ejemplo, una composición para usar en una forma de dosificación en cápsulas comprende de aproximadamente 80 a aproximadamente 90 % en peso de la dispersión de alta energía, de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 % en peso de uno o más desintegrantes y de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 % en peso de uno o más

48

lubricantes y de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 % de uno o más diluyentes.

Otro ejemplo de composición para usar en una forma de dosificación en cápsulas comprende de aproximadamente 80 a aproximadamente 90 % en peso de la dispersión de alta energía, de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 % en peso de uno o más desintegrantes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 % en peso de uno o más lubricantes y de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 % de uno o más tensioactivos y de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 % de uno o más diluyentes

En general, las composiciones para las formas de dosificación en cápsulas contienen la dispersión de alta energía, un diluyente, un desintegrante, un lubricante y, opcionalmente, un tensioactivo. El tensioactivo, especialmente Pluronic F-68, es un ingrediente importante que aumentó significativamente la biodisponibilidad oral del producto en cápsulas y redujo la variabilidad de sujeto a sujeto, basándose en estudios en animales.

En el caso de una forma de dosificación en tabletas comprimidas, la composición comprende la dispersión de alta energía que además comprende, generalmente, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, tensioactivos y deslizantes. Por consiguiente, una composición para usar en tabletas comprimidas puede comprender de aproximadamente 30 a aproximadamente 70 % en peso de la dispersión de alta energía, de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 % de diluyente, de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 % en peso de uno o más desintegrantes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 % en peso de uno o más lubricantes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 % en peso de uno o más tensioactivos y de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 % en peso de

uno o más deslizantes. De preferencia, el desintegrante es croscamelosa sódica

Además del desintegrante, la tableta comprimida puede comprender asimismo, preferentemente, un diluyente, un lubricante, un tensioactivo y un deslizante

En el caso de las tabletas masticables, la composición generalmente comprende de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 % en peso de la dispersión de alta energía, de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 % de un agente volumétrico (por ejemplo un azúcar tal como xilitol, manitol) y aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 % en peso de un lubricante, opcionalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % en peso de un edulcorante artificial (por ejemplo sacarina sódica o aspartamo) y opcionalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % en peso de un colorante.

Entre otros diluyentes preferidos se incluyen lactosa, manitol, sorbitol, fosfato cálcico tribásico, fosfato cálcico diafásico, azúcar apto para comprimir, almidón, sulfato de calcio, dextrosa y celulosa microcristalina. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen generalmente desde aproximadamente 0 a 75 % de diluyentes.

Los lubricantes/deslizantes preferidos pueden incluir estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen generalmente de aproximadamente 0,5 a 7 %, preferentemente de aproximadamente 0,5 a 5 % de lubricantes/deslizantes.

Los desintegrantes preferidos pueden incluir almidón, glicolato sódico de almidón, crospovidona y croscamelosa sódica y celulosa microcristalina. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen generalmente de aproximadamente 0 a 20 %, preferentemente de aproximadamente 4 a 15 % de desintegrantes.

A  
50

En el presente contexto, el término "composición" ha de abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se origine como consecuencia, directa o indirecta, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

También están contemplados en la presente los profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. El término "profármaco" empleado en este contexto, indica un compuesto que es un precursor de un fármaco que, al ser administrado a un sujeto, sufre la conversión química por procesos metabólicos o químicos para dar un compuesto de la fórmula I o una sal y/o solvato del mismo. Se presenta una explicación de profármacos en la obra de T Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 de la A.C.S. Symposium Series, así como en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, ambas incorporadas a la presente como referencia

"Solvato" se refiere a una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física implica diversos grados de enlace iónico y covalente, incluyendo enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será apto para el aislamiento, por ejemplo cuando se incorpora una o más moléculas de solvente a la estructura cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Entre los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados se cuentan los etanolatos, metanolatos y demás. Un "hidrato" es un solvato en el cual la molécula de solvente es H<sub>2</sub>O.

Las expresiones "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" están destinadas a describir una cantidad efectiva de un compuesto o

51

composición de la presente invención para producir el efecto terapéutico, paliativo o preventivo adecuado

Los compuestos de la presente invención, así como las sales y solvatos de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo en forma de amida o iminoéter) Todas dichas formas tautoméricas están contempladas en la presente como parte de la presente invención

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y demás) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales y solvatos de los compuestos), tales como los que puedan existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), las formas rotaméricas, los atropisómeros y las formas diastereoméricas están contempladas dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención pueden estar sustancialmente libres de otros isómeros o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los demás, u algunos otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R de acuerdo con lo definido por las Recomendaciones 1974 de la IUPAC. El uso de los términos "sal", "solvato", "profármaco" y similares se puede aplicar igualmente a la sal, solvato y profármaco de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de los compuestos de la presente invención.

"Co-cristal" se refiere a una estructura cristalina que comprende simultáneamente moléculas farmacéuticamente activas y moléculas inertes. Los co-cristales se pueden formar combinando una base débil con un ácido débil elegido de manera que coincidan los donadores de enlaces de hidrógeno con

los aceptores. La diferencia de pKa de los pares conjugados puede no ser compatible con la formación de las sales en agua. Los agentes de co-cristalización utilizados para formar los co-cristales son habitualmente ácidos bifuncionales tales como el ácido fumárico, el ácido succínico, el ácido málico y el ácido tartárico. Los co-cristales han sido descritos por J.F. Remenar *et. al.*, "Crystal Engineering of Novel Cocrystals of a Triazole Drug with 1,4-Dicarboxylic Acids", *Journal of the American Chemical Society*, 2003, vol. 125, pp. 8456 – 8457.

Otro aspecto de la presente invención consiste en un método para el tratamiento de un paciente (por ejemplo un humano) que tiene una enfermedad o trastorno, mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Se describe la invención de modo más específico con los siguientes ejemplos no limitantes

#### Ejemplo 1

Se prepararon las siguientes composiciones. Se disolvió Povidona K30, polisorbato 80 y el ingrediente activo en metanol que había sido precalentado a una temperatura de 50 a 90 grados Celsius. Seguidamente se rocío la solución de metanol así obtenida en una corriente de nitrógeno caliente a fin de permitir la evaporación rápida del solvente metanol. Este proceso produjo un polvo fino en el cual el ingrediente activo amorfo (compuesto de la fórmula 1) está embutido en la matriz povidona K30 y polisorbato 80 así producida. Se volvió a secar, a su vez, la dispersión de alta energía secada por rocío para reducir el nivel de solvente orgánico residual a menos de 0,1 % (g/g). A continuación, se mezcló la preparación con celulosa microcristalina, poloxamer 188, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio en un dispositivo mezclador de

53

alta intensidad y se formó una mezcla homogénea en polvo. Luego se envasó la mezcla de polvo en cápsulas de gelatina dura

Formulación de cápsulas (mg/unidad)

| Dispersión de Alta Energía                                                  | Cantidades |       |       |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------|-------|-------|
| dispersión de alta energía<br>relación de fármaco a polímero = 1:3          | 200,0      | 200,0 | -     |
| dispersión de alta energía<br>relación de fármaco a polímero = 1.4<br>(1.4) | -          | -     | 250,0 |
| Celulosa Microcristalina)<br>(Avicel PH 102)                                | 92,8       | 76,8  | 104,0 |
| Dióxido de silicio                                                          | 3,2        | 3,2   | 4,0   |
| Croscarmelosa Sódica                                                        | 22,4       | 22,4  | 40,0  |
| Poloxamer 188                                                               | -          | 16,0  | -     |
| Estearato de magnesio                                                       | 1,6        | 1,6   | 2,0   |
| TOTAL                                                                       | 320,0      | 320,0 | 400,0 |

Se llevó a cabo el siguiente estudio para determinar la farmacocinética de las tres formulaciones prototípicas del agente activo inhibidor de la PDE V en cápsulas de coprecipitado después de una sola dosis oral de 50 mg de ingrediente activo a perros beagle machos

54

| Grupo | Artículo de Ensayo                         | Ruta de la Dosis <sup>a</sup> | Dosis Objetivo (mg/kg) <sup>b</sup> | Concentración del artículo de ensayo (mg) | Número de perros <sup>c</sup> | Ayun. |
|-------|--------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|-------|
| 1     | Activo (cápsula Co-pptado 1.3)             | Oral                          | 5                                   | 50                                        | 1-4                           | sí    |
| 2     | Activo (cápsula Co-pptado + Poloxamer 1.3) | Oral                          | 5                                   | 50                                        | 5-8                           | sí    |
| 3     | Activo (cápsula Co-pptado 1.4)             | Oral                          | 5                                   | 50                                        | 9-12                          | sí    |

a: Dosis oral única por medio de comprimidos.

b: Dosis blanco (5 mg/kg) sobre la base de la dosificación de perros con un peso de 10 kg

c: n = 4 perros por grupo

Se mantuvo a los perros en ayunas de un día para otro durante 4 h después de la dosificación. Se les dio acceso al agua a los perros en forma continua. Se administró a los perros un comprimido único del agente activo inhibidor de la PDE. Se recogieron muestras de sangre (~ 2 ml) en tubos Vacutainer® que contenían EDTA de las venas yugulares en los siguientes puntos temporales: 0 (antes de la dosis), 0,25, 0,5, 1, 2 y 4 horas con posterioridad a la dosis. Las muestras fueron centrifugadas durante 10 minutos a aproximadamente 2000 g en una centrífuga refrigerada mantenida a aproximadamente 4°C Se separó el plasma, se lo transfirió a tubos plásticos y se lo guardó a -70°C antes del análisis

55

Ejemplo 2

Se disolvió un principio activo de 11,7 kg y Povidona K30 de 11,1 kg y 0,15 kg de polisorbato 80 en metanol a 50-90 grados C. La solución fue secada por rocío utilizando un equipo de secado por rocío adecuado bajo nitrógeno Se recogió la dispersión de alta energía.

Se mezcló la dispersión de alta energía de 101 gramos con 2,5 g de dióxido de silicio, 113 g de celulosa microcristalina, 20 g de croscarmelosa sódica, 12,5 g de poloxamer y 1,25 g de estearato de magnesio. Se envasó la mezcla homogénea en cápsulas de tamaño 1.

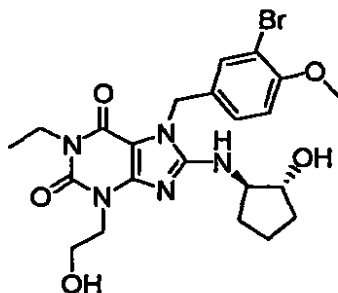
| Composición                               | mg/cápsula |
|-------------------------------------------|------------|
| Activo                                    | 25         |
| Povidona K30                              | 75         |
| polisorbato 80                            | 1          |
| Dióxido de silicio                        | 2,5        |
| Celulosa microcristalina                  | 112,75     |
| Croscarmelosa sódica                      | 20         |
| poloxamer 188                             | 12.5       |
| Estearato de magnesio                     | 1,25       |
| Cáscara de cápsula de gelatina dura No. 1 | 1 c/u      |

Si bien en la presente se han descripto ciertas realizaciones actualmente preferidas de la presente invención, los expertos en la técnica a la cual esta invención pertenece considerarán evidente que se pueden efectuar variaciones y modificaciones de las realizaciones descriptas sin apartarse del espíritu y alcance de la invención En consecuencia, se pretende que la invención sólo

esté limitada en el grado necesario por las reivindicaciones adjuntas y las normas legales aplicables.

## REIVINDICACIONES

1 Una composición farmacéutica que comprende una dispersión de alta energía sustancialmente amorfa, donde dicha dispersión de alta energía comprende: un ingrediente farmacéuticamente activo representado por la fórmula estructural



mezclado con una matriz polimérica que comprende un vehículo polimérico y un agente humectante, donde la relación del ingrediente farmacéuticamente activo a la matriz polimérica es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el vehículo polimérico es povidona.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la cual la povidona tiene un peso molecular en el rango de aproximadamente 3000 a aproximadamente 1.000.000.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la cual la povidona tiene un peso molecular en el rango de aproximadamente 3000 a aproximadamente 9000.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la povidona es povidona K30

6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el agente humectante es seleccionado del grupo formado por polisorbato 80 y Pluronic F-68

8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la cual el polisorbato 80 está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 3 %

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la cual el Pluronic F-68 está presente en una cantidad de aproximadamente 3 % a aproximadamente 10 %.

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el ingrediente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg.

11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la cual el ingrediente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de aproximadamente 5 mg.

12 La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la cual el ingrediente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de aproximadamente 25 mg.

13 La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la cual el ingrediente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de aproximadamente 50 mg

14 La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la cual el ingrediente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de aproximadamente 100 mg.

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la relación del ingrediente farmacéuticamente activo a la matriz polimérica es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:6.

59

16. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la relación del ingrediente farmacéuticamente activo a la matriz polimérica es de aproximadamente 1:3.

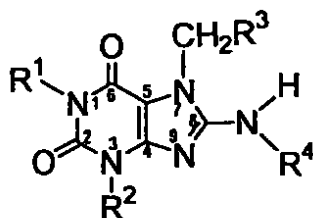
17. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende un desintegrante, un lubricante y un diluyente.

18. La composición de acuerdo con la reivindicación 16, en la cual el desintegrante es seleccionado del grupo formado por croscarmelosa sódica y crospovidona.

19. La composición de acuerdo con la reivindicación 16, en la cual el lubricante es seleccionado del grupo formado por estearato de magnesio y ácido esteárico.

20. La composición de acuerdo con la reivindicación 16, en la cual el diluyente es seleccionado del grupo formado por celulosa microcristalina, lactosa y manitol.

21. Una composición farmacéutica que comprende una dispersión de alta energía sustancialmente amorfa, donde dicha dispersión de alta energía comprende: un ingrediente farmacéuticamente activo que comprende un compuesto que tiene la fórmula

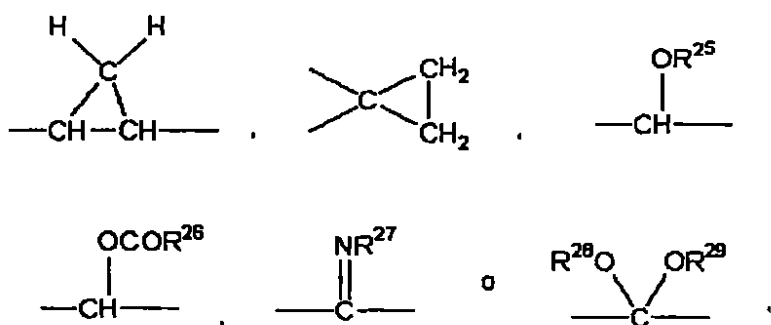


en la cual,

(d) cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es, independientemente del otro, un grupo alquilo  $C_{1-15}$  de cadena ramificada o recta, con o sin uno o más sustituyentes, un grupo alquenilo  $C_{2-15}$  de cadena ramificada o recta, con o sin uno o más sustituyentes, un grupo alquinilo  $C_{2-15}$  de cadena ramificada o recta, con o sin uno o más

sustituyentes, un grupo cicloalquilo C<sub>3-15</sub> con o sin uno o más sustituyentes, un grupo alquilquilo con o sin uno o más sustituyentes, un grupo arilo con o sin uno o más sustituyentes, un grupo heteroarilo con o sin uno o más sustituyentes, -OR<sup>5</sup>, -COOR<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup> o -C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, donde R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarburo con o sin uno o más sustituyentes, o uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno y el otro de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se define como en los casos anteriores;

(e) R<sup>3</sup> es un grupo arilo con o sin uno o más sustituyentes, un grupo heteroarilo con o sin uno o más sustituyentes o un grupo heterocíclico que tiene 1 a 3 heteroátomos fusionados a un anillo de arilo de 5 ó 6 miembros, con o sin uno o más sustituyentes, con la condición de que R<sup>3</sup> no sea un grupo arilo en su posición para con un grupo -Y-arilo, donde Y es un enlace simple carbono-carbono, -CO-, -O-, -S-, -N(R<sup>21</sup>)-, -CON(R<sup>22</sup>)-, -N(R<sup>22</sup>)CO-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -SCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>S-, -NHC(R<sup>23</sup>)(R<sup>24</sup>)-, -NR<sup>23</sup>SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>23</sup>-, -(R<sup>23</sup>)(R<sup>24</sup>)NH-, -CH=CH-, -CF=CF-, -CH=CF-, -CF=CH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-,



donde

R<sup>21</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo -CO(alquilo C<sub>1-4</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, alilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo o bencilo,

R<sup>22</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

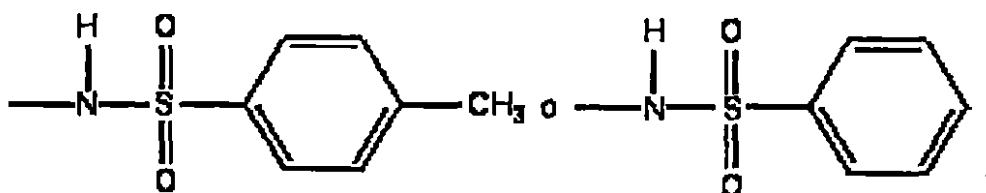
R<sup>23</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-5</sub>, arilo o -CH<sub>2</sub>-arilo,

R<sup>24</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,

$R^{25}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-8}$ , perfluoralquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenilo o bencilo;

$R^{26}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenilo o bencilo,

$R^{27}$  es  $-NR^{23}R^{24}$ ,  $-OR^{24}$ ,  $-NHCONH_2$ ,  $-NHCSNH_2$ ,



y

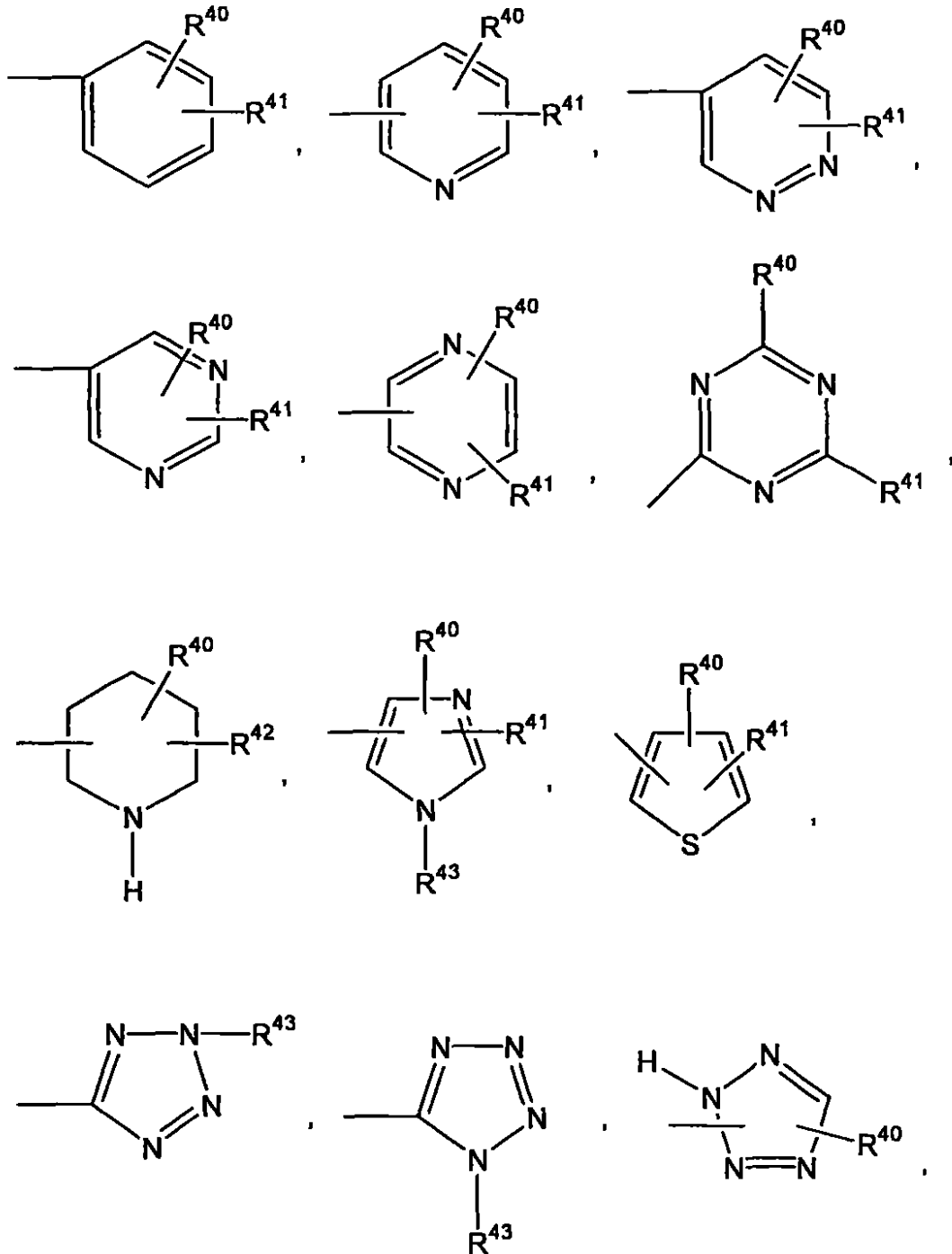
cada uno de  $R^{28}$  y  $R^{29}$  es, independientemente del otro, un grupo alquilo  $C_{1-4}$  o, tomados en conjunto, son un grupo  $-(CH_2)_q$ ,  $q$  representa 2 ó 3 y

(f)  $R^4$  es un grupo cicloalquilo  $C_{3-15}$ , con o sin uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquenilo  $C_{3-15}$ , con o sin uno o más sustituyentes o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, con o sin uno o más sustituyentes,

donde el o los sustituyentes en todos los grupos son químicamente compatibles y cada uno de ellos es, independientemente de los demás, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilalquilo, alquilarilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, aminoalquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, carboxialquilo, imidazolilalquilo, indolilalquilo, mono-, di- y trihaloalquilo, mono-, di- y trihaloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, hidroxí, halo, nitro, oximino,  $-COOR^{50}$ ,  $-COR^{50}$ ,  $-SO_{0-2}R^{50}$ ,  $-SO_2NR^{50}R^{51}$ ,  $NR^{52}SO_2R^{50}$ ,  $=C(R^{50}R^{51})$ ,  $=N-OR^{50}$ ,  $=N-CN$ ,  $=C(halo)_2$ ,  $=S$ ,  $=O$ ,  $-CON(R^{50}R^{51})$ ,  $-OCOR^{50}$ ,  $-OCON(R^{50}R^{51})$ ,  $-N(R^{52})CO(R^{50})$ ,  $-N(R^{52})COOR^{50}$  o  $-N(R^{52})CON(R^{50}R^{51})$ , donde

cada uno de  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  y  $R^{52}$  es, independientemente de los demás, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido de cadena ramificada o recta, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterocicloalquilo  $C_{4-6}$ , heteroarilo o arilo, o

bien  $R^{50}$  y  $R^{51}$  se unen para formar un sistema anular carbocíclico o heterocíclico, o cada uno de  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  y  $R^{52}$  es, independientemente de los demás



donde

cada uno de  $R^{40}$  y  $R^{41}$  es, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido de cadena ramificada o

63

recta, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, arilo, imidazolilalquilo, indolilalquilo, heteroarilo, arilalquilo, arilalcoxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, aminoalquilo, haloalquilo, mono-, di- o trihaloalquilo, mono-, di- o trihaloalcoxi, nitro, ciano, alcoxi, hidroxilo, amino, fosfino, fosfato, alquilamino, dialquilamino, formilo, alquiltio, trialquilsililo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfinilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, hidroxialquilo, morfolino, tioalquilo, alquiltioalquilo, carboxialquilo, oximino,  $-\text{COOR}^{50}$ ,  $-\text{COR}^{50}$ ,  $-\text{SO}_{0-2}\text{R}^{50}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ ,  $-\text{NR}^{52}\text{SO}_2\text{R}^{50}$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ ,  $-\text{OCON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CO}(\text{R}^{50})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{COOR}^{50}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$  o  $-\text{OCONR}^{50}$ , donde  $\text{R}^{50}$ ,  $\text{R}^{51}$  y  $\text{R}^{52}$  son como se los definiera anteriormente;

$\text{R}^{42}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquenilo, arilalquilo o acilo opcionalmente sustituido de cadena ramificada o recta y

$\text{R}^{43}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo opcionalmente sustituido de cadena ramificada o recta;

donde los sustituyentes opcionales se definen como se los definiera anteriormente en el caso del o los sustituyentes

mezclado con una matriz polimérica que comprende un vehículo polimérico y un agente humectante, donde la relación del ingrediente farmacéuticamente activo a la matriz polimérica es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10.

22. La composición de acuerdo con la reivindicación 21, en la cual el vehículo polimérico es povidona.

23. La composición de acuerdo con la reivindicación 22, en la cual la povidona tiene un peso molecular en el rango de aproximadamente 3000 a aproximadamente 1 000.000

24. La composición de acuerdo con la reivindicación 23, en la cual la povidona tiene un peso molecular en el rango de aproximadamente 3000 a aproximadamente 9.000.

25. La composición de acuerdo con la reivindicación 21, en la cual la povidona es povidona K30.

26. La composición de acuerdo con la reivindicación 21, en la cual la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %.

27. La composición de acuerdo con la reivindicación 21, en la cual el agente humectante es seleccionado del grupo formado por polisorbato 80 y Pluronic F-68.

28. La composición de acuerdo con la reivindicación 27, en la cual el polisorbato 80 está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 3 %.

29. La composición de acuerdo con la reivindicación 27, en la cual el Pluronic F-68 está presente en una cantidad de aproximadamente 3 % a aproximadamente 10 %.

30. La composición de acuerdo con la reivindicación 21, en la cual la relación del ingrediente farmacéuticamente activo a la matriz polimérica es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:6.

31. La composición de acuerdo con la reivindicación 21, en la cual la relación del ingrediente farmacéuticamente activo a la matriz polimérica es de aproximadamente 1:3.

32. La composición de acuerdo con la reivindicación 21, que además comprende un desintegrante, un lubricante y un diluyente.

33 La composición de acuerdo con la reivindicación 31, en la cual el desintegrante es seleccionado del grupo formado por croscarmelosa sódica y crospovidona.

34. La composición de acuerdo con la reivindicación 31, en la cual el lubricante es seleccionado del grupo formado por estearato de magnesio y ácido esteárico.

35. La composición de acuerdo con la reivindicación 31, en la cual el diluyente es seleccionado del grupo formado por celulosa microcristalina, lactosa y manitol.

66

RESUMEN

Se describen formulaciones de inhibidores de la PDE V farmacéuticamente aceptables que son especialmente útiles para el tratamiento de la disfunción eréctil en el hombre y sexual en la mujer y otros trastornos fisiológicos.

ES TRADUCCIÓN: De las partes pertinentes de la copia del documento de la solicitud de patente estadounidense N° 60/524.731, en idioma inglés, que he tenido a la vista y al que me remito en Buenos Aires, a los

54 FEB 2005

CARMEN J. LARRETA  
TRADUCTORA PÚBLICA N° 1691  
IDIOMA INGLÉS  
T° VIII - P° 84 CAP. FED

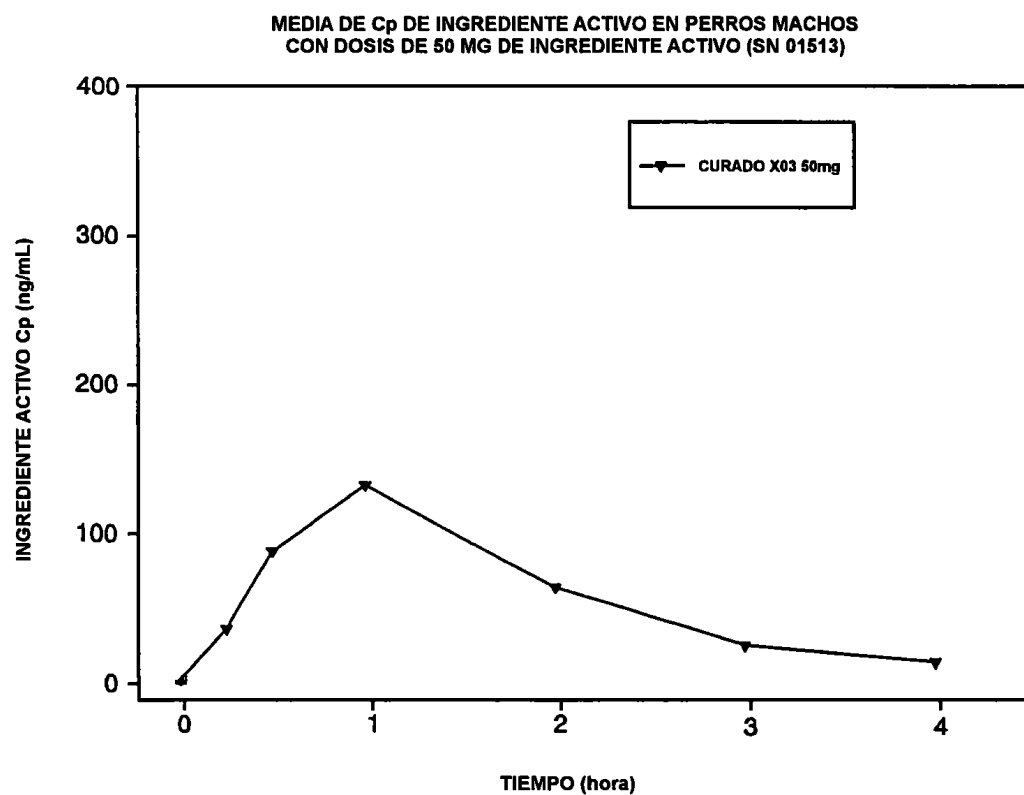


FIG. 1

67

68

CONCENTRACIONES PLASMATICAS MEDIAS DE INGREDIENTE ACTIVO EN PERROS  
EN AYUNAS A LOS QUE SE LE ADMINISTRARON 50 mg DE INGREDIENTE ACTIVO

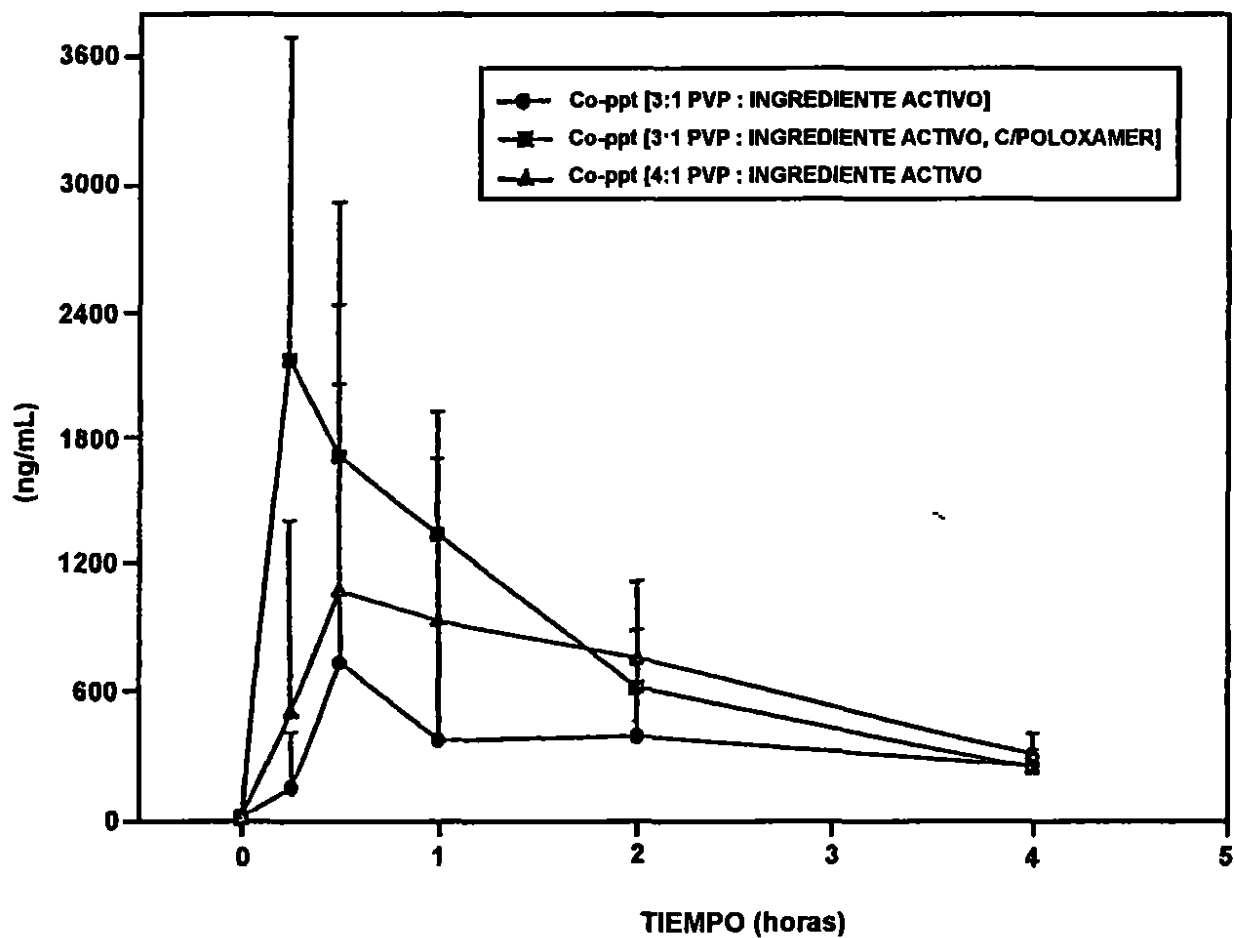


FIG. 2

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                |                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>PD06059                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>See Form PCT/PEA/416                                                                                                              |                                              |
| International application No<br>PCT/US2004/038887                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | International filing date (day/month/year)<br>18.11.2004                                                                                                       | Priority date (day/month/year)<br>21.11.2003 |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>A61K31/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                |                                              |
| Applicant<br>SCHERING CORPORATION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                |                                              |
| <p>1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.</p> <p>3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:</p> <p>a. <input type="checkbox"/> sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows:</p> <p><input type="checkbox"/> sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions).</p> <p><input type="checkbox"/> sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).</p> |                                                                                                                                                                |                                              |
| <p>4. This report contains indications relating to the following items.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. I Basis of the opinion</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. II Priority</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. IV Lack of unity of invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VI Certain documents cited</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VII Certain defects in the international application</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VIII Certain observations on the international application</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                |                                              |
| Date of submission of the demand<br><br>17.05.2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Date of completion of this report<br><br>28.02.2006                                                                                                            |                                              |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<br> European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas<br>Tel. +31 70 340 - 2040 Tx. 31 651 epo nl<br>Fax: +31 70 340 - 3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Authorized Officer<br><br>Boulois, D<br><br>Telephone No. +31 70 340-<br> |                                              |

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No.  
PCT/US2004/038887 **90**

**Box No. I Basis of the report**

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
  - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
  - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the **elements\*** of the international application, this report is based on *(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):*

**Description, Pages**

1-26 as originally filed

**Claims, Numbers**

1-35 as originally filed

**Drawings, Sheets**

1/2, 2/2 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
  - ☐ the claims, Nos.
  - ☐ the drawings, sheets/figs
  - ☐ the sequence listing *(specify):*
  - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify):*
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
  - ☐ the claims, Nos.
  - ☐ the drawings, sheets/figs
  - ☐ the sequence listing *(specify):*
  - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify):*

\* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No.  
PCT/US2004/038887

71

**Box No. 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 | 1-35 |
|                               | No: Claims  |      |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims |      |
|                               | No: Claims  | 1-35 |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-35 |
|                               | No: Claims  |      |

**2. Citations and explanations (Rule 70.7):**

**see separate sheet**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
REPORT ON PATENTABILITY  
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/038887

Re Item V.

72

- 1 Reference is made to the following documents:  
D1 : WO 02/24698 A (SCHERING CORPORATION) 28 March 2002 (2002-03-28)  
D2 : US 6 395 300 B1 (STRAUB JULIE ET AL) 28 May 2002 (2002-05-28)  
D3 : EP 1 027 886 A (PFIZER PRODUCTS INC) 16 August 2000 (2000-08-16)
- 2 INDEPENDENT CLAIMS 1 AND 21
  - 2.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject matter of claims 1 and 21 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3)PCT.
    - 2.1.1 Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art to the subject matter of claim 1, discloses the compound of claim 1 ( see D1, formula 114 ) and the family of claim 21 from which the subject-matter of claims 1 and 21 differ in the presence of a polymeric matrix and a wetting agent.
    - 2.1.2 The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as how to provide formulations having improved bioavailability for low solubility active agents.
    - 2.1.3 In view of D2 and D3 the solution proposed in claim 1 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) because the combination, esp. through spray drying of a polymer and a wetting agent with the active is known from the skilled person.
    - 2.1.4 Therefore the features disclosed in D1 and D2 would be combined by the skilled person, without exercise of any inventive skills in order to solve the problem posed. The proposed solution in independent claim 1 thus cannot be considered inventive (Article 33(3) PCT).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
REPORT ON PATENTABILITY  
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/038887

2.1.5. In addition, the problem is not plausibly solved by the subject-matter of independent claim 21. The formula of claim 21 covers indeed a huge number of possibilities, for which evidence is brought in the present application only for one compound, namely the compound of claim 1.

All embodiments covered by the claims, particularly by the independent claims, should satisfy the criteria of inventive step ( Article 33(3) PCT ). The inventive step being based on the achievement of a technical effect, namely all the embodiments should exhibit this effect. It must therefore be credible that all the alternatives claimed must be a solution to the problem.

It is clear that the formula of claim 21 comprises a great number of water soluble drugs for which the problem is not addressed, and therefore is not solved. Therefore, the subject-matter of claim 21 does not involve an inventive step ( Article 33(3) PCT ).

**3 DEPENDENT CLAIMS 2-20, 22-35**

Dependent claims 2-20, 22-35 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step (Article 33(3) PCT).

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date  
9 June 2005 (09.06.2005)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2005/051368 A3

(51) International Patent Classification: A61K 9/16  
(21) International Application Number: PCT/US2004/038887

(22) International Filing Date:  
18 November 2004 (18.11.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/524,731 21 November 2003 (21.11.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING CORPORATION [US/US], 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033 (US)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WANG, Zhiyun [US/US], 8 Hillside Drive, East Hanover, NJ 07936 (US) SANGEKAR, Surendra, A. [US/US], 127 Sinclair Avenue, Union, NJ 07083 (US) LEE, Ping, I. [US/CA], 19 Russell Street, Toronto, Ontario M5S 2S2 (CA)

(74) Agent: LIPKA, Robert, J., Schering-Plough Corporation, Patent Department K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US)

(81) Designated States (unless otherwise indicated for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

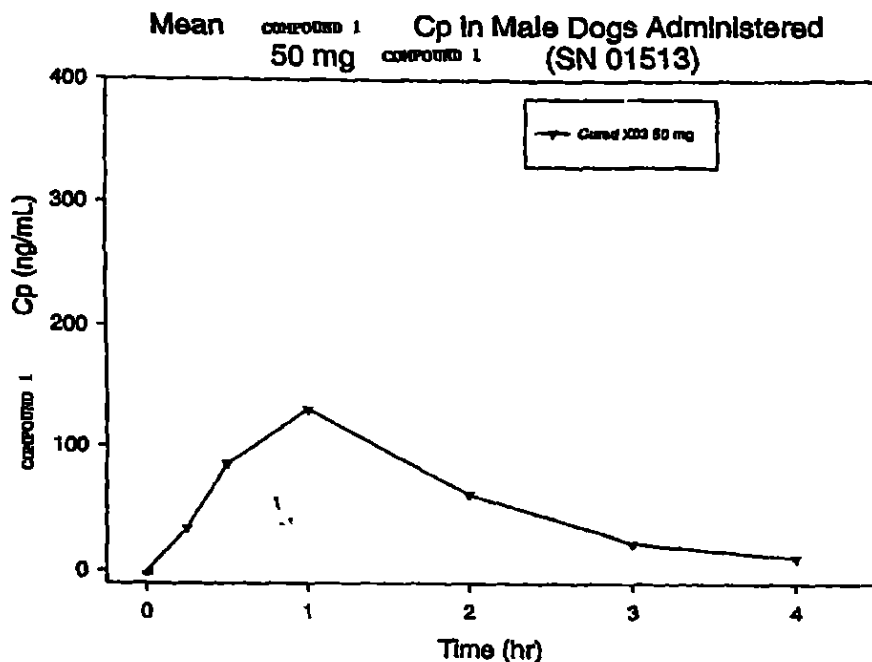
(84) Designated States (unless otherwise indicated for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU,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

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,

[Continued on next page]

(54) Title: PHOSPHODIESTERASE V INHIBITOR FORMULATIONS



(57) Abstract: Disclosed are pharmaceutically acceptable PDE V inhibitor Formulations that are especially useful for treating male erectile and female sexual dysfunction and other physiological disorders

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US2004/038887

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC 7 A61K9/16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>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)<br>EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| Category *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                      | Relevant to claim No                                                 |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | WO 02/24698 A (SCHERING CORPORATION)<br>28 March 2002 (2002-03-28)<br>page 80 - page 84                                                                                                                                                                                 | 1-35                                                                 |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | WANG Y ET AL: "DESIGN AND SYNTHESIS OF<br>XANTHINE ANALOGUES AS POTENT AND SELECTIVE<br>PDE5 INHIBITORS"<br>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,<br>OXFORD, GB,<br>vol. 12, no. 21, 2002, pages 3149-3152,<br>XP009014973<br>ISSN: 0960-894X<br>the whole document | 1                                                                    |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | US 6 395 300 B1 (STRAUB JULIE ET AL)<br>28 May 2002 (2002-05-28)<br>example 9                                                                                                                                                                                           | 1-35                                                                 |
| -/-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| <b>* Special categories of cited documents</b><br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>19 October 2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                         | Date of mailing of the international search report<br><br>07/11/2005 |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,<br>Fax (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                         | Authorized officer<br><br>Boulois, D                                 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.  
PCT/US2004/038887

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0224698                                | A  | 28-03-2002          | AU 9102201 A               | 02-04-2002          |
|                                           |    |                     | BR 0113953 A               | 22-07-2003          |
|                                           |    |                     | CA 2421910 A1              | 28-03-2002          |
|                                           |    |                     | CN 1460105 A               | 03-12-2003          |
|                                           |    |                     | EP 1319003 A1              | 18-06-2003          |
|                                           |    |                     | HU 0303016 A2              | 29-12-2003          |
|                                           |    |                     | JP 2004509892 T            | 02-04-2004          |
|                                           |    |                     | MX PA03002361 A            | 30-06-2003          |
|                                           |    |                     | NO 20031238 A              | 14-05-2003          |
|                                           |    |                     | NZ 524433 A                | 24-09-2004          |
|                                           |    |                     | PL 361729 A1               | 04-10-2004          |
|                                           |    |                     | SK 3192003 A3              | 05-08-2003          |
|                                           |    |                     | ZA 200301863 A             | 22-06-2004          |
| US 6395300                                | B1 | 28-05-2002          | US 2002142050 A1           | 03-10-2002          |
|                                           |    |                     | US 6645528 B1              | 11-11-2003          |
|                                           |    |                     | US 6932983 B1              | 23-08-2005          |
| EP 1027886                                | A  | 16-08-2000          | BR 0000346 A               | 21-08-2001          |
|                                           |    |                     | CA 2298214 A1              | 10-08-2000          |
|                                           |    |                     | JP 2000229887 A            | 22-08-2000          |

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



THE INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT) IS A TREATY WHICH PROVIDES A SINGLE PROCEDURE FOR THE FILING OF A PATENT APPLICATION IN ONE COUNTRY AND FOR THE SUBSEQUENT PROTECTION OF THAT APPLICATION IN TWO OR MORE COUNTRIES.

(43) International Publication Date  
9 June 2005 (09.06.2005)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2005/051368 A3

- (51) International Patent Classification<sup>7</sup>: A61K 9/16
- (21) International Application Number:  
PCT/US2004/038887
- (22) International Filing Date:  
18 November 2004 (18.11.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
60/524,731 21 November 2003 (21.11.2003) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING CORPORATION [US/US], 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033 (US)
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): WANG, Zhilyun [US/US], 8 Hillside Drive, East Hanover, NJ 07936 (US) SANGEKAR, Surendra, A. [US/US], 127 Sinclair Avenue, Union, NJ 07083 (US). LEE, Ping, I. [US/CA], 19 Russell Street, Toronto, Ontario M5S 2S2 (CA)
- (74) Agent: LIPKA, Robert, J., Schering-Plough Corporation, Patent Department K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

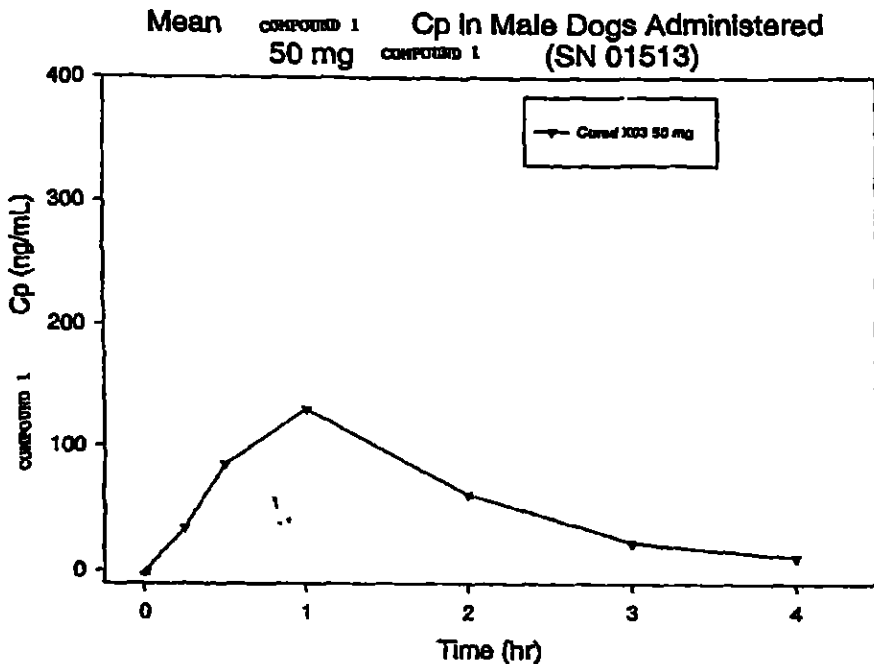
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU,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

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS.

[Continued on next page]

(54) Title: PHOSPHODIESTERASE V INHIBITOR FORMULATIONS



(57) Abstract: Disclosed are pharmaceutically acceptable PDE V inhibitor formulations that are especially useful for treating male erectile and female sexual dysfunction and other physiological disorders.

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4 17(iii)) for all designations

- with international search report

**(88) Date of publication of the international search report:**  
9 March 2006

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US2004/038887A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K9/16

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, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                      | Relevant to claim No |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Y          | WO 02/24698 A (SCHERING CORPORATION)<br>28 March 2002 (2002-03-28)<br>page 80 - page 84                                                                                                                                                                                 | 1-35                 |
| A          | WANG Y ET AL: "DESIGN AND SYNTHESIS OF<br>XANTHINE ANALOGUES AS POTENT AND SELECTIVE<br>PDE5 INHIBITORS"<br>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,<br>OXFORD, GB,<br>vol. 12, no. 21, 2002, pages 3149-3152,<br>XP009014973<br>ISSN: 0960-894X<br>the whole document | 1                    |
| Y          | US 6 395 300 B1 (STRAUB JULIE ET AL)<br>28 May 2002 (2002-05-28)<br>example 9                                                                                                                                                                                           | 1-35                 |
|            | -/-                                                                                                                                                                                                                                                                     |                      |

☒ 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
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 October 2005

Date of mailing of the international search report

07/11/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/038887

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                    |                      |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Category *                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No |
| Y                                                    | EP 1 027 886 A (PFIZER PRODUCTS INC)<br>16 August 2000 (2000-08-16)<br>claims      | 1-35                 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.  
PCT/US2004/038887

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0224698                                | A  | 28-03-2002          | AU 9102201 A               | 02-04-2002          |
|                                           |    |                     | BR 0113953 A               | 22-07-2003          |
|                                           |    |                     | CA 2421910 A1              | 28-03-2002          |
|                                           |    |                     | CN 1460105 A               | 03-12-2003          |
|                                           |    |                     | EP 1319003 A1              | 18-06-2003          |
|                                           |    |                     | HU 0303016 A2              | 29-12-2003          |
|                                           |    |                     | JP 2004509892 T            | 02-04-2004          |
|                                           |    |                     | MX PA03002361 A            | 30-06-2003          |
|                                           |    |                     | NO 20031238 A              | 14-05-2003          |
|                                           |    |                     | NZ 524433 A                | 24-09-2004          |
|                                           |    |                     | PL 361729 A1               | 04-10-2004          |
|                                           |    |                     | SK 3192003 A3              | 05-08-2003          |
|                                           |    |                     | ZA 200301863 A             | 22-06-2004          |
|                                           |    |                     |                            |                     |
| US 6395300                                | B1 | 28-05-2002          | US 2002142050 A1           | 03-10-2002          |
|                                           |    |                     | US 6645528 B1              | 11-11-2003          |
|                                           |    |                     | US 6932983 B1              | 23-08-2005          |
| EP 1027886                                | A  | 16-08-2000          | BR 0000346 A               | 21-08-2001          |
|                                           |    |                     | CA 2298214 A1              | 10-08-2000          |
|                                           |    |                     | JP 2000229887 A            | 22-08-2000          |

**Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones**

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN 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. <i>No</i>                                             | ( )     | ( )       |
| -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 se presenta la solicitud.                      | ( ) | ( ) |
| -Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. | ( ) | ( ) |
| -Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                                             | ( ) | ( ) |
| COMPLETA ( )                      INCOMPLETA ( )                                                            | ( ) | ( ) |

**ESQUEMA DE TRAZADO ( )**

|                                                                                        |     |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| -Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.                       | ( ) | ( ) |
| -Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. | ( ) | ( ) |
| -Representación gráfica del Esquema Trazado.                                           | ( ) | ( ) |
| -Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                        | ( ) | ( ) |
| COMPLETA ( )                      INCOMPLETA ( )                                       | ( ) | ( ) |

Firma Responsable: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

*[Signature]*  
*Mayo 19 de 2006.*

78 77

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
SCHERING CORPORATION

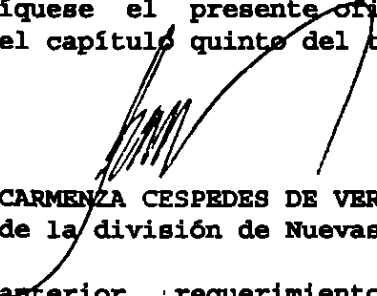
|            |                            |               |
|------------|----------------------------|---------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 6 47835       |
|            | Solicitud internacional    | US2004/038887 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 21/06/2006    |
|            | Trámite                    | 11            |
|            | Evento                     | 379           |
|            | Actuación                  | 430           |
|            | Oficio No.                 | 8789          |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

  
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha 11 AGO 2006  
adpall