



Organización y
Digitalización CSA Ltda

0205

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 08-46700

54. TÍTULO USO DE FLIBANSERINA PARA EL TRATAMIENTO DE
TRASTORNOS DEL DESEO SEXUAL PREMENOPAUSICOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/496

71. SOLICITANTE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

SS



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-046700- -00000-0000

Fecha: 2008-05-08 17:02:46 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE/II Evg: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

Domicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania

IDENTIFICACIÓN

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

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

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

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Stephane POLLENTIER
Boschmansweg 17,
1871 AW Schoorl,
Holanda

2. Robert PYKE
23 Eastview Drive,
New Fairfield, Connecticut 06812,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/068118 Fecha: 6 de noviembre de 2006
Publicación Internacional No. WO 2007/054476 A1 Fecha: 18 de mayo de 2007

6

Título (54)
USO DE FLIBANSERINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL DESEO
SEXUAL PREMENOPÁUSICOS

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/496

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	<u>US</u> <u>US</u>	<u>8 de noviembre de 2005</u> <u>14 de julio de 2006</u>	<u>60/734,405</u> <u>60/831,015</u>

9

Comprobante de pago No.: 08-30,238 Fecha: 14 de abril de 2008

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

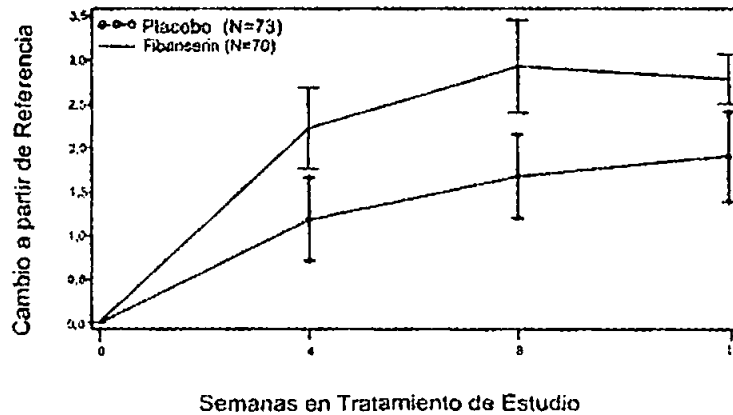
FIGURA CARACTERÍSTICA

Figura 1 Frecuencia de IVR-FSBQ de Pensamientos Sexuales Cambio Medio Total Mensual a partir de Valores de Referencia por Tratamiento (LOCF; barras = error estandard

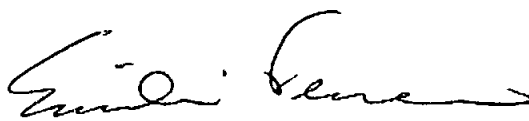
12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :



C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JGG

266

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/054476 A1

Descripción:

Páginas 12 en el idioma original

Páginas 13 en español

Reivindicaciones: Número (s) 17

Figuras: Número (s) 1

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz. -----

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen ----- está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN y Dr. GERHARD HUBER -----

quien (es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

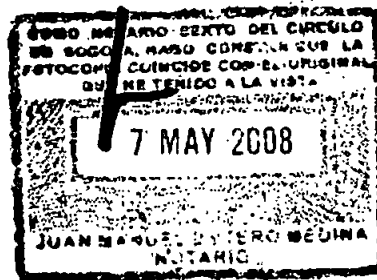
Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación	US \$ 6.-
Fondo Rotatorio	US \$ 100.-
Tasa consular	US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO



BOGOTA 21/05/78



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

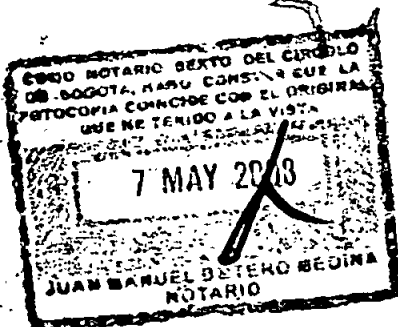
Receido
05/05/78

OFICINA DE ASISTENCIA
DOCUMENTAL DE SE
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MAR ENE - 4 A 11:44

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



1-2451334027
Cruz Arce
Resolución No. 577 de 1978

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/domiciliado (s) en **D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY**

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

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

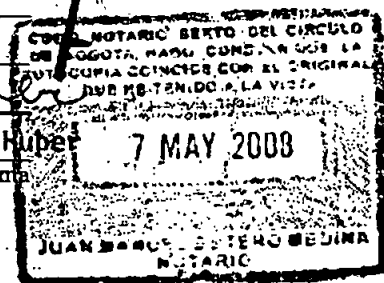
In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy
BOEHRINGER INGELHEIM
in/en **INTERNATIONAL GMBH**

Dr. Dieter Laudien
Signature

Dr. Gerhard Huber
Firma

Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

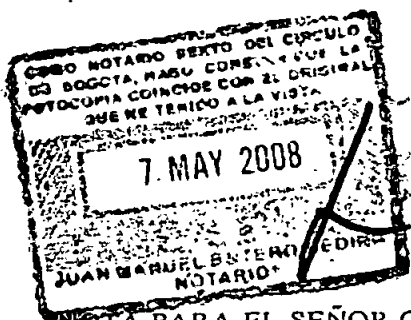


LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para dárselo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

issue a consular certificate on (1) the company which grants that it is in actual exercise of (2) that the persons who execute the (3) to prove the above facts (1), (2), (3)

DO NOT WRITE IN THESE SPACES

UR.Nr. 2659 / 95 V.

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

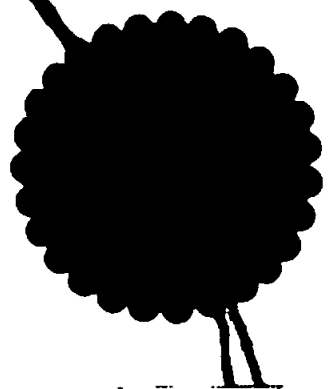
1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz..
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün



[Signature]

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -

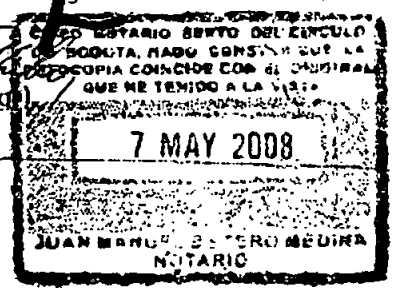
Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~scheins~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JV KostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 881
DM 20,-
13. DEZ. 1995
Mainz, den
[Signature]
Amtsgericht



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

[Signature]
Dr. Hanns Paul Tüllenberg



TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
TRADUCTORA
Resolución No. 599 Ministros

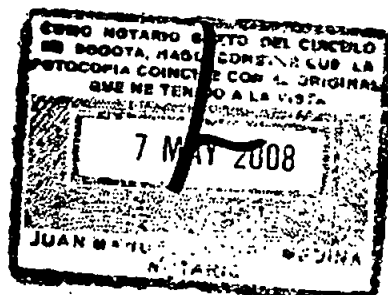
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mi por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.



Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

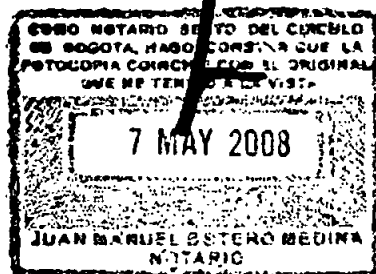
Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco



COPIA NOTARIO SE TO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE AL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA
Resolución No. 599 Minjusticia

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
30 AMAR AL DHO RATZHOZ 03AH AT0208 30
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización

(Valor:DM 5.000,-)

JVKostO del 26 de julio 1957

Gacetas Oficial I Pag. 861

DM 20,--

Mainz, 13 de diciembre de 1995

Fdo.: firma ilegible

Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 1 de 1 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

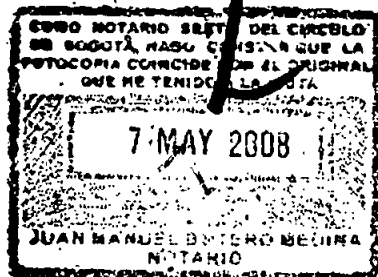
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE HERBER

TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

5599 Ministerio



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



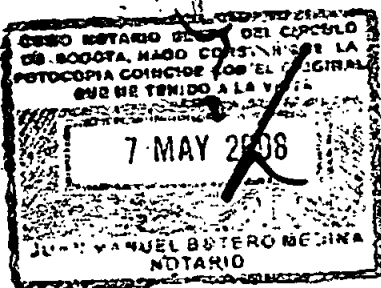
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL VERO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA
AUTENTICA
LAS FUNCIONES INDICADAS



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFAX: (57) (1) 2719850

TELEX: 45479 CAVE CO
(23)7407375 CAVE UC

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE

TELEFONO (57) (1) 2120100

CABLES: CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 d l Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

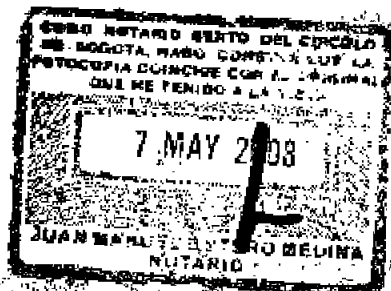
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C. 11 ENE 1996

Ante M^{te}, PABLO MENDEZ BARRAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron) [Firma]

quien(es) exhibió(aron) la(s) 2877924

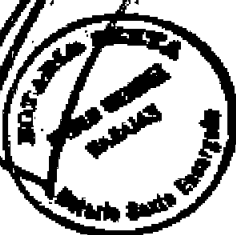
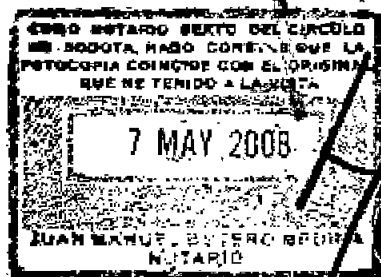
438019

y la(s) Libreta(s) Militares [Firma]

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia.

[Firma]

[Firma]



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
18 May 2007 (18.05.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/054476 A1(51) International Patent Classification:
A61K 31/496 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/EP2006/068118(22) International Filing Date:
6 November 2006 (06.11.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/734,405 8 November 2005 (08.11.2005) US
60/831,015 14 July 2006 (14.07.2006) US(71) Applicant (for all designated States except DE, US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH [—/DB]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am
Rhein (DE).(71) Applicant (for DE only): BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG [—/DE]; Binger Str. 173,
55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Inventors; and

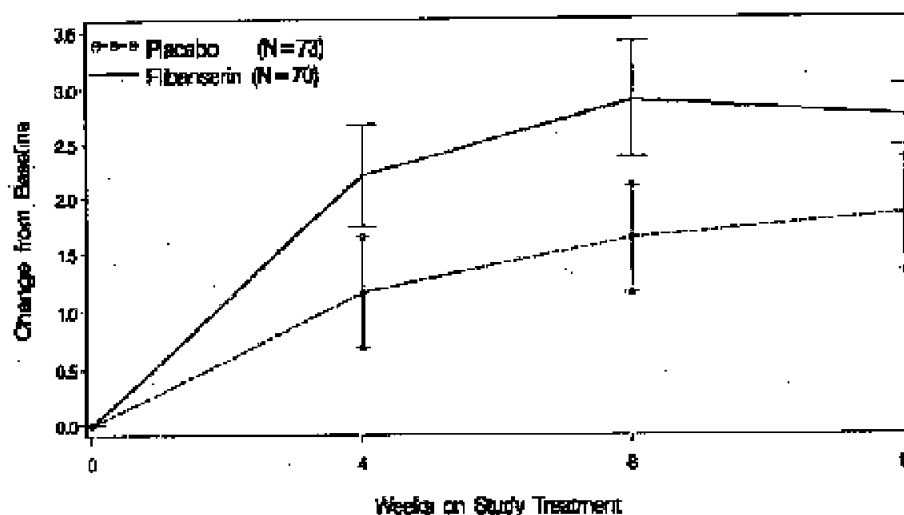
(75) Inventors/Applicants (for US only): POLLENTIER,
Stephane [BE/NL]; Boschmansweg 17, NL-1871 AWSchoorl (NL); PYKE, Robert [US/US]; 23 Eastview
Drive, New Fairfield, Connecticut 06812 (US).(74) Agents: HAMMANN, Heinz et al.; c/o Boehringer Ingel-
heim GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein
(DE).(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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KB, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KB, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, 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, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: USE OF FLIBANSERIN FOR THE TREATMENT OF PRE-MENOPAUSAL SEXUAL DESIRE DISORDERS

IVR-FSBQ Frequency of Sexual Thoughts Monthly Total Mean Change from
Baseline by Treatment (LOCF, bars = standard error)(57) Abstract: The invention relates to the use of flibanserin for the preparation of a medicament for the treatment of pre-menopausal
Sexual Desire Disorders.



— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

14

Use of flibanserin for the treatment of pre-menopausal Sexual Desire Disorders

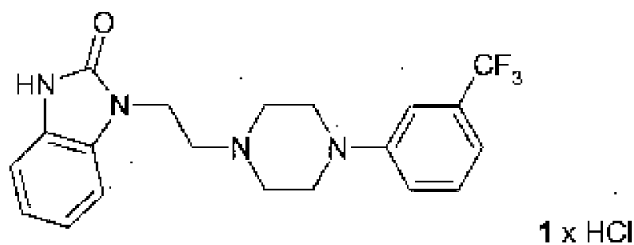
The invention relates to the use of flibanserin for the preparation of a medicament for the treatment of pre-menopausal Sexual Desire Disorders.

5

Description of the invention

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

10



15

Flibanserin shows affinity for the 5-HT_{1A} and 5-HT₂-receptor. It is therefore a promising therapeutic agent for the treatment of a variety of diseases, for instance depression, schizophrenia, and anxiety.

20

The generic term "Sexual Disorders" includes Sexual Desire Disorders, Sexual Arousal Disorders, Orgasmic Disorders, Sexual Pain Disorders, Sexual Dysfunction due to a General Medical Condition, Substance-Induced Sexual Dysfunction, and Sexual Dysfunction not otherwise specified (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision, Washington DC, American Psychiatric Association, 2000).

30

In studies of pre-menopausal female patients suffering from sexual dysfunction it has been found that flibanserin, optionally in form of the free base, the pharmacologically acceptable acid addition salts and/or optionally in form of the hydrates and/or solvates thereof displays sexual desire enhancing properties. Accordingly, the instant invention relates to the use of flibanserin, optionally in form of the free base, the pharmacologically acceptable acid addition salts and/or optionally in form of the hydrates and/or solvates thereof for the preparation of a medicament for the treatment of Sexual Desire Disorders in pre-menopausal women.

35

Within the present invention the terms "treatment of pre-menopausal Hypoactive Sexual Desire Disorder" etc. have the meaning of "treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorders in pre-menopausal women" etc.

15 The beneficial effects of flibanserin can be observed regardless of whether the Sexual Desire Disorder existed lifelong or was acquired, is of the „generalized type“ or „situational type“ and independent of etiologic origin (organic - both, physically and drug induced-, psychogen (due to psychological factors), a combination of organic -
5 both, physically and drug induced-, and psychogen (due to combined factors), or unknown). The term "lifelong" refers to such Sexual Desire Disorders of the present invention, which have been present since the onset of sexual functioning. The term "acquired" refers to such Sexual Desire Disorders of the present invention which developed only after a period of normal sexual functioning. The „generalized type“
10 refers to such Sexual Disorders of the present invention wherein the disorder is not limited to certain types of stimulation, situations, or partners. The „situational type“ applies to such Sexual Disorders of the present invention wherein the disorder is limited to certain types of stimulation, situations, or partners. The subtype due to "psychological factors" applies when psychological factors are judged to have the
15 major role in the onset, severity, exacerbation, or maintenance of the Sexual Disorder, and general medical conditions and substance play no role in the etiology of the Sexual Disorder. Finally the subtype due to "combined factors" applies when
20 1) psychological factors are judged to have a role in the onset, severity, exacerbation, or maintenance of the Sexual Disorder, and 2) a general medical condition or substance use is also judged to be contributory but is not sufficient to account for a Sexual Disorder (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision. Washington DC American Psychiatric Association, 2000).

25 Therefore, e.g. the term "lifelong pre-menopausal Hypoactive Sexual Desire Disorder" refers to Hypoactive Sexual Desire Disorder in pre-menopausal women which has been present since the onset of sexual functioning and the term "acquired pre-menopausal Hypoactive Sexual Desire Disorder" refers to Hypoactive Sexual
30 Desire Disorder in pre-menopausal women, which developed after a period of normal sexual functioning.

Accordingly, in a preferred embodiment the invention relates to the use of flibanserin, optionally in form of the free base, the pharmacologically acceptable acid addition salts and/or optionally in form of the hydrates and/or solvates thereof for the
35 preparation of a medicament for the treatment of disorders selected from the group consisting of pre-menopausal Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD), pre-menopausal Sexual Aversion Disorder, pre-menopausal loss of sexual desire, pre-

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

- 5 Particular preferred according to the invention is the use of flibanserin, optionally in form of the free base, the pharmacologically acceptable acid addition salts and/or optionally in form of the hydrates and/or solvates thereof for the preparation of a medicament for the treatment of disorders selected from the group consisting of pre-menopausal Hypoactive Sexual Desire Disorder, pre-menopausal Sexual Aversion
10 Disorder, pre-menopausal loss of sexual desire, pre-menopausal lack of sexual desire, pre-menopausal decreased sexual desire, and pre-menopausal inhibited sexual desire.

- In a particularly preferred embodiment the invention relates to the use of flibanserin,
15 optionally in form of the free base, the pharmacologically acceptable acid addition salts and/or optionally in form of the hydrates and/or solvates thereof for the preparation of a medicament for the treatment of disorders selected from the group of pre-menopausal Hypoactive Sexual Desire Disorder, pre-menopausal loss of sexual desire, pre-menopausal decreased sexual desire, and pre-menopausal
20 inhibited sexual desire.

- In a further preferred embodiment the invention relates to the use of flibanserin, optionally in form of the free base, the pharmacologically acceptable acid addition salts and/or optionally in form of the hydrates and/or solvates thereof for the
25 preparation of a medicament for the treatment of disorders selected from the group consisting of lifelong pre-menopausal Hypoactive Sexual Desire Disorder, lifelong pre-menopausal Sexual Aversion Disorder, lifelong pre-menopausal loss of sexual desire, lifelong pre-menopausal lack of sexual desire, lifelong pre-menopausal decreased sexual desire, lifelong pre-menopausal inhibited sexual desire, lifelong
30 pre-menopausal loss of libido, lifelong pre-menopausal libido disturbance, and lifelong pre-menopausal frigidity.

- Particular preferred according to the invention is the use of flibanserin, optionally in form of the free base, the pharmacologically acceptable acid addition salts and/or
35 optionally in form of the hydrates and/or solvates thereof for the preparation of a medicament for the treatment of disorders selected from the group consisting of lifelong pre-menopausal Hypoactive Sexual Desire Disorder, lifelong pre-

menopausal Sexual Aversion Disorder, lifelong pre-menopausal loss of sexual desire, lifelong pre-menopausal lack of sexual desire, lifelong pre-menopausal decreased sexual desire, and lifelong pre-menopausal inhibited sexual desire.

- 5 In a particularly preferred embodiment the invention relates to the use of flibanserin, optionally in form of the free base, the pharmacologically acceptable acid addition salts and/or optionally in form of the hydrates and/or solvates thereof for the preparation of a medicament for the treatment of disorders selected from the group of lifelong pre-menopausal Hypoactive Sexual Desire Disorder, lifelong pre-
10 menopausal loss of sexual desire, lifelong pre-menopausal decreased sexual desire, and lifelong pre-menopausal inhibited sexual desire.

- In a further preferred embodiment the invention relates to the use of flibanserin, optionally in form of the free base, the pharmacologically acceptable acid addition
15 salts and/or optionally in form of the hydrates and/or solvates thereof for the preparation of a medicament for the treatment of disorders selected from the group consisting of acquired pre-menopausal Hypoactive Sexual Desire Disorder, acquired pre-menopausal Sexual Aversion Disorder, acquired pre-menopausal loss of sexual desire, acquired pre-menopausal lack of sexual desire, acquired pre-menopausal
20 decreased sexual desire, acquired pre-menopausal inhibited sexual desire, acquired pre-menopausal loss of libido, acquired pre-menopausal libido disturbance, and acquired pre-menopausal frigidity.

- Furthermore preferred according to the invention is the use of flibanserin, optionally
25 in form of the free base, the pharmacologically acceptable acid addition salts and/or optionally in form of the hydrates and/or solvates thereof for the preparation of a medicament for the treatment of disorders selected from the group consisting of acquired pre-menopausal Hypoactive Sexual Desire Disorder, acquired pre-menopausal Sexual Aversion Disorder, acquired pre-menopausal loss of sexual
30 desire, acquired pre-menopausal lack of sexual desire, acquired pre-menopausal decreased sexual desire, acquired pre-menopausal inhibited sexual desire.

- In a particularly preferred embodiment the invention relates to the use of flibanserin, optionally in form of the free base, the pharmacologically acceptable acid addition
35 salts and/or optionally in form of the hydrates and/or solvates thereof for the preparation of a medicament for the treatment of disorders selected from the group of acquired pre-menopausal Hypoactive Sexual Desire Disorder, acquired pre-

menopausal loss of sexual desire, acquired pre-menopausal decreased sexual desire and acquired pre-menopausal inhibited sexual desire.

Furthermore the present invention relates to the generalized or situational subtype of
5 any of the above mentioned conditions and/or to such which are due to organic factors, psychological factors or due to combined factors.

Flibanserin can optionally used in form of the free base, in form of its pharmaceutically acceptable acid addition salts and/or optionally in form of the
10 hydrates and/or solvates thereof. Suitable acid addition salts include for example those of the acids selected from, succinic acid, hydrobromic acid, acetic acid, fumaric acid, maleic acid, methanesulphonic acid, lactic acid, phosphoric acid, hydrochloric acid, sulphuric acid, tartaric acid and citric acid. Mixtures of the abovementioned acid addition salts may also be used. From the aforementioned
15 acid addition salts the hydrochloride and the hydrobromide, particularly the hydrochloride, are preferred. If flibanserin is used in form of the free base, it is preferably used in form of flibanserin polymorph A as disclosed in WO 03/014079.

Flibanserin, optionally used in form of the free base, the pharmacologically
20 acceptable acid addition salts and/or optionally in form of the hydrates and/or solvates thereof, may be incorporated into the conventional pharmaceutical preparation in solid, liquid or spray form. The composition may, for example, be presented in a form suitable for oral, rectal, parenteral administration or for nasal inhalation; preferred forms includes for example, capsules, tablets, coated tablets;
25 ampoules, suppositories and nasal spray.

The active ingredient may be incorporated in excipients or carriers conventionally used in pharmaceutical compositions such as, for example, talc, arabic gum, lactose, gelatine, magnesium stearate, corn starch, aqueous or non aqueous vehicles,
30 polyvinyl pyrrolidone, semisynthetic glycerides of fatty acids, benzalconium chloride, sodium phosphate, EDTA, polysorbate 80. The compositions are advantageously formulated in dosage units, each dosage unit being adapted to supply a single dose of the active ingredient. The dose range applicable per day is between 0.1 to 400, preferably between 1.0 to 300, more preferably between 2 to 200 mg.
35 Each dosage unit may conveniently contain from 0.01 mg to 100 mg, preferably from 0.1 to 50 mg.

The dosage units are administered to the patient 1, 2, 3, or 4 times daily. It is preferred that the compounds of the invention be administered either three or fewer times, more preferably once or twice daily consecutively over a period of time.

- 5 Preferably, the dose is administered to a patient in the morning and the evening, more preferably once in the morning (25 or 50 mg of flibanserin) and once in the evening (25 or 50 mg of flibanserin), most preferably once in the evening only (50 or 100 mg of flibanserin) consecutively over a period of time.

- 10 As a result side-effects such as sedation are of lesser significance.

- Suitable tablets may be obtained, for example, by mixing the active substance(s) with known excipients, for example inert diluents such as calcium carbonate, calcium phosphate or lactose, disintegrants such as corn starch or alginic acid, binders such
15 as starch or gelatine, lubricants such as magnesium stearate or talc and/or agents for delaying release, such as carboxymethyl cellulose, cellulose acetate phthalate, or polyvinyl acetate. The tablets may also comprise several layers.

- Coated tablets may be prepared accordingly by coating cores produced analogously
20 to the tablets with substances normally used for tablet coatings, for example collidone or shellac, gum arabic, talc, titanium dioxide or sugar. To achieve delayed release or prevent incompatibilities the core may also consist of a number of layers. Similarly the tablet coating may consist of a number of layers to achieve delayed release, possibly using the excipients mentioned above for the tablets.

- 25 Syrups or elixirs containing the active substances or combinations thereof according to the invention may additionally contain a sweetener such as saccharine, cyclamate, glycerol or sugar and a flavour enhancer, e.g. of a flavouring such as vanilline or orange extract. They may also contain suspension adjuvants or
30 thickeners such as sodium carboxymethyl cellulose, wetting agents such as, for example, condensation products of fatty alcohols with ethylene oxide, or preservatives such as p-hydroxybenzoates.

- Solutions for injection are prepared in the usual way, e.g. of. with the addition of
35 preservatives such as p-hydroxybenzoates, or stabilisers such as alkali metal salts of ethylenediamine tetraacetic acid, and transferred into injection vials or ampoules.

Capsules containing one or more active substances or combinations of active substances may for example be prepared by mixing the active substances with inert carriers such as lactose or sorbitol and packing them into gelatine capsules.

5

Suitable suppositories may be made for example by mixing with carriers provided for this purpose, such as neutral fats or polyethyleneglycol or the derivatives thereof.

The Examples which follow illustrate the present invention without restricting its scope:

10

Examples of pharmaceutical formulations

15	A)	<u>Tablets</u>	<u>per tablet</u>
		flibanserin	100 mg
		lactose	240 mg
		corn starch	340 mg
		polyvinylpyrrolidone	45 mg
20		magnesium stearate	15 mg
			740 mg

The finely ground active substance, lactose and some of the corn starch are mixed together. The mixture is screened, then moistened with a solution of polyvinylpyrrolidone in water, kneaded, wet-granulated and dried. The granules, the remaining corn starch and the magnesium stearate are screened and mixed together. The mixture is compressed to produce tablets of suitable shape and size.

25

30	B)	<u>Tablets</u>	<u>per tablet</u>
		flibanserin	80 mg
		corn starch	190 mg
		lactose	55 mg
35		microcrystalline cellulose	35 mg
		polyvinylpyrrolidone	15 mg
		sodium-carboxymethyl starch	23 mg

magnesium stearate	<u>2 mg</u>
	400 mg

The finely ground active substance, some of the corn starch, lactose, microcrystalline cellulose and polyvinylpyrrolidone are mixed together, the mixture is screened and worked with the remaining corn starch and water to form a granulate which is dried and screened. The sodium-carboxymethyl starch and the magnesium stearate are added and mixed in and the mixture is compressed to form tablets of a suitable size.

10

C)	Coated tablets	per coated tablet
----	----------------	-------------------

	flibanserin	5 mg
	corn starch	41.5 mg
15	lactose	30 mg
	polyvinylpyrrolidone	3 mg
	magnesium stearate	<u>0.5 mg</u>
		80 mg

20 The active substance, corn starch, lactose and polyvinylpyrrolidone are thoroughly mixed and moistened with water. The moist mass is pushed through a screen with a 1 mm mesh size, dried at about 45°C and the granules are then passed through the same screen. After the magnesium stearate has been mixed in, convex tablet cores with a diameter of 6 mm are compressed in a tablet-making machine . The tablet
25 cores thus produced are coated in known manner with a covering consisting essentially of sugar and talc. The finished coated tablets are polished with wax.

D)	Capsules	per capsule
1	100	100
2	100	100
3	100	100
4	100	100
5	100	100
6	100	100
7	100	100
8	100	100
9	100	100
10	100	100
11	100	100
12	100	100
13	100	100
14	100	100
15	100	100
16	100	100
17	100	100
18	100	100
19	100	100
20	100	100
21	100	100
22	100	100
23	100	100
24	100	100
25	100	100
26	100	100
27	100	100
28	100	100
29	100	100
30	100	100
31	100	100
32	100	100
33	100	100
34	100	100
35	100	100
36	100	100
37	100	100
38	100	100
39	100	100
40	100	100
41	100	100
42	100	100
43	100	100
44	100	100
45	100	100
46	100	100
47	100	100
48	100	100
49	100	100
50	100	100
51	100	100
52	100	100
53	100	100
54	100	100
55	100	100
56	100	100
57	100	100
58	100	100
59	100	100
60	100	100
61	100	100
62	100	100
63	100	100
64	100	100
65	100	100
66	100	100
67	100	100
68	100	100
69	100	100
70	100	100
71	100	100
72	100	100
73	100	100
74	100	100
75	100	100
76	100	100
77	100	100
78	100	100
79	100	100
80	100	100
81	100	100
82	100	100
83	100	100
84	100	100
85	100	100
86	100	100
87	100	100
88	100	100
89	100	100
90	100	100
91	100	100
92	100	100
93	100	100
94	100	100
95	100	100
96	100	100
97	100	100
98	100	100
99	100	100
100	100	100

flibanserin	1.50 mg
Corn starch	268.5 mg
Magnesium stearate	<u>1.5 mg</u>
	420 mg

35

The substance and corn starch are mixed and moistened with water. The moist mass is screened and dried. The dry granules are screened and mixed with

magnesium stearate. The finished mixture is packed into size 1 hard gelatine capsules.

E) Ampoule solution

5

flibanserin	50 mg
sodium chloride	50 mg
water for inj.	5 ml

10 The active substance is dissolved in water at its own pH or optionally at pH 5.5 to 6.5 and sodium chloride is added to make it isotonic. The solution obtained is filtered free from pyrogens and the filtrate is transferred under aseptic conditions into ampoules which are then sterilised and sealed by fusion.

15 F) Suppositories

flibanserin	50 mg
solid fat	<u>1650 mg</u>
	1700 mg

20

The hard fat is melted. At 40°C the ground active substance is homogeneously dispersed. It is cooled to 38°C and poured into slightly chilled suppository moulds.

Results of Clinical Trials

25

In the following, experimental data of a clinical trial proving the effect of flibanserin in the treatment of Sexual Desire Disorders in pre-menopausal women are presented.

30 This trial was designed as a prospective, multi-center, twelve-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof of concept, parallel-group trial comparing the effects of flibanserin (maximum total daily dose: 100 mg b.i.d.) to placebo in pre-menopausal female patients with HSDD. Seventy-five patients were to be randomized to each treatment group.

35

23

This proof of concept trial was designed to assess whether twelve weeks of flibanserin treatment produced a clinically meaningful therapeutic response in healthy female patients with HSDD (as determined by DSM-IV criteria). Efficacy for flibanserin was assessed versus a parallel placebo group.

5

After a Screening period (no treatment) of approximately twenty-eight days, eligible patients were randomized into the twelve week, double-blind portion of the trial during which they were to take study medication in the morning and in the evening about 12 hours apart.

10

Trial Periods	Screening	Baseline	Treatment		Final Visit
Visit	1	2	3	4	5
Day	-28 +/- 3	0	28 +/- 3	56 +/- 3	84 +/- 3
Week	-4	0	4	8	12

Patients must have been pre-menopausal females who were 18 to 45 years of age with the primary diagnosis of HSDD, acquired type, according to DSM-IV criteria.

The current episode must have been at least 24 weeks in duration by the Baseline Visit.

15

The baseline severity criterion was from the Arizona Sexual Experiences Scale, requiring a score of 5 or 6 (very weak or no sex drive) on the sex drive item. (McGahuey CA. et al., Psychiatric Annals 1999; 29(1): 39-45; McGahuey CA. et al., J. Sex Marital Therapy 2000; 26: 25-44).

20

The assignment of doses was a simple random assignment with the possibility of a one-time up-titration at Week 8. The starting dosage was to be one tablet in the morning and one tablet in the evening.

Patients were instructed to take the blinded study medication as close to every twelve hours as possible. It was recommended that doses not be taken less than ten hours apart. If a dose was missed, the next regular dose was to be taken as scheduled. No double doses were to be taken. Patients were advised that each dose of study medication was to be taken with 150 millimeter (five ounces) of water.

25

29

If the patient was not showing meaningful improvement at Day 56 (Week 8) in the investigator's opinion and had no severe or intolerable adverse events, the number of tablets per day was to be doubled from one tablet each morning and evening, increasing the dose of flibanserin from 50 mg b.i.d. to 100 mg b.i.d, or doubling the number of placebo tablets from two per day to four per day for patients in the placebo group.

As one efficacy variable to prove efficacy of flibanserin in the treatment of HSDD in pre-menopausal women, the Interactive Voice Response-Female Sexual Behavior Questionnaire (IVR-FSBQ) was designed as a simple self-administered questionnaire to be completed using a telephone to measure sexual desire-related feelings and events. To facilitate compliance with its use, the FSBQ was to be used in this trial on a weekly basis via an IVR System developed and administered by Healthcare Technology Systems, Inc.

The IVR-FSBQ (as far as related to desire) is shown below.

1. How often did you engage in sexual thoughts such as thinking about having sex or sexual fantasies, this past week?
- If not at all in the past week - Press 0
 - If on one day in the past week - Press 1
 - If on two days in the past week - Press 2
 - If on three days or more but not every day in the past week - Press 3
 - If everyday this past week - Press 4
 - If more than once per day in the past week - Press 5

Analyses of endpoints were performed on the FAS (Full Analysis Dataset). The LOCF method (Last Observation carried forward) of data estimation was used unless otherwise specified.

To meet the DSM-IV criteria for Hypoactive Sexual Desire Disorder, the severity requirement on lack of desire is "persistently or recurrently deficient (or absent) sexual fantasies and desire for sexual activity." Thus, IVR-FSBQ question 1, "How often did you engage in sexual thoughts such as thinking about having sex or sexual fantasies, this past week?" is of the essence in proving whether flibanserin treats Sexual Desire Disorders. One major result of this clinical trial was the difference on

this question, namely in the monthly mean change from baseline, between patients treated with flibanserin and placebo. A graph for IVR-FSBQ Monthly Mean Change from Baseline scores for Frequency of Sexual Thoughts is displayed in Fig. 1:, which clearly demonstrates the efficacy of flibanserin in the treatment of Sexual Desire

- 5 Disorders in pre-menopausal women.

Claims

- 1) Use of flibanserin, optionally in form of the free base, the pharmacologically acceptable acid addition salts and/or optionally in form of the hydrates and/or solvates thereof for the preparation of a medicament for the treatment of pre-menopausal Sexual Desire Disorders in women.
- 2) Use according to claim 1, characterized in that the pre-menopausal Sexual Desire Disorder is selected from the group consisting of pre-menopausal Hypoactive Sexual Desire Disorder, pre-menopausal Sexual Aversion Disorder, pre-menopausal loss of sexual desire, pre-menopausal lack of sexual desire, pre-menopausal decreased sexual desire, pre-menopausal inhibited sexual desire, pre-menopausal loss of libido, pre-menopausal libido disturbance, and pre-menopausal frigidity.
- 3) Use according to claim 1 or 2, characterized in that the pre-menopausal Sexual Desire Disorder is selected from the group consisting of pre-menopausal Hypoactive Sexual Desire Disorder, pre-menopausal Sexual Aversion Disorder, pre-menopausal loss of sexual desire, pre-menopausal lack of sexual desire, pre-menopausal decreased sexual desire, pre-menopausal inhibited sexual desire.
- 4) Use according to claim 1, 2 or 3 characterized in that the pre-menopausal Sexual Desire Disorders are of lifelong type.
- 5) Use according to claim 1, 2 or 3 characterized in that the pre-menopausal Sexual Desire Disorders are of acquired type.
- 6) Use according to one or more of the preceding claims, characterized in that the pre-menopausal Sexual Desire Disorders are of the generalized subtype.
- 7) Use according to one or more of the preceding claims, characterized in that the pre-menopausal Sexual Desire Disorders are of the situational subtype.
- 8) Use according to one or more of the preceding claims, characterized in that the pre-menopausal Sexual Desire Disorders are due to psychological factors.

27

- 9) Use according to one or more of the preceding claims, characterized in that the pre-menopausal Sexual Desire Disorders are due to organic factors.
- 10) Use according to one or more of the preceding claims, characterized in that the pre-menopausal Sexual Desire Disorders are due to combined factors.
- 11) Use according to one or more of the preceding claims characterized in that flibanserin is applied in form of a pharmaceutically acceptable acid addition salt selected from the salts formed by the acids selected from, succinic acid, hydrobromic acid, acetic acid, fumaric acid, maleic acid, methanesulphonic acid, lactic acid, phosphoric acid, hydrochloric acid, sulphuric acid, tartaric acid, citric acid, and mixtures thereof.
- 12) Use according to one or more of the preceding claims, characterized in that flibanserin is applied in form of its free base.
- 13) Use according to claim 12, characterized in that flibanserin is applied in form of a polymorph A of the free base, having a melting point of about 161 °C as measured using DSC
- 14) Use according to one or more of the preceding claims, characterized in that flibanserin is applied in a dosis range between 0.1 to 400 mg per day.
- 15) Use according to one or more of the preceding claims, characterized in that flibanserin is applied once or twice daily consecutively over a period of time.
- 16) Use according to one or more of the preceding claims, characterized in that flibanserin is applied in the morning and the evening, more preferably once in the morning (25 or 50 mg of flibanserin) and once in the evening (25 or 50 mg of flibanserin),
- 17) Use according to one or more of the preceding claims, characterized in that flibanserin is applied once in the evening only (50 or 100 mg of flibanserin) consecutively over a period of time.

28

Fig. 1

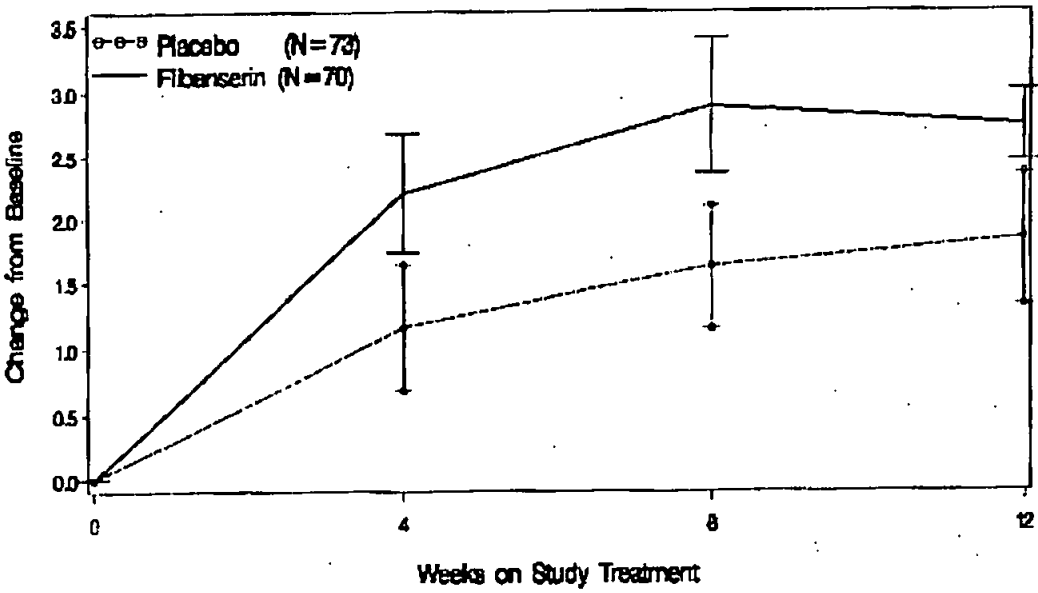


Figure 15.25.1: 1 FSBQ Frequency of Sexual Thoughts Monthly Total Mean Change (SE) from Baseline by Treatment (LOCF)

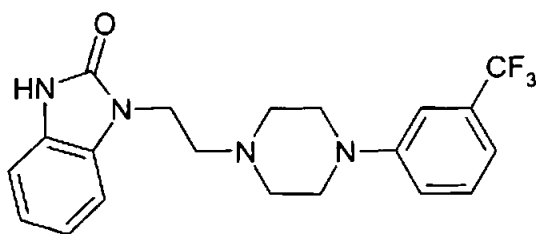
- 5 Fig. 1. IVR-FSBQ Frequency of Sexual Thoughts Monthly Total Mean Change from Baseline by Treatment (LOCF; bars = standard error)

Uso de flibanserina para el tratamiento de Trastornos del Deseo Sexual premenopáusicos

La invención se refiere al uso de flibanserina para la preparación de un medicamento para el tratamiento de Trastornos del Deseo Sexual premenopáusicos.

Descripción de la invención

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



1 x HCl

La flibanserina muestra afinidad por el receptor 5-HT1A y por el receptor 5-HT2. Por lo tanto, es un agente terapéutico prometedor para el tratamiento de una variedad de enfermedades, por ejemplo la depresión, la esquizofrenia y la ansiedad.

La terminología genérica "Trastornos Sexuales" incluye: Trastornos del Deseo Sexual, Trastornos de la Excitación Sexual, Trastornos Orgásmicos, Trastornos Sexuales por Dolor, Disfunción Sexual debido a una Enfermedad General, Disfunción Sexual Inducida por Sustancias y Disfunción Sexual no especificada de otro modo (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición, Revisión del Texto. Washington DC, American Psychiatric Association, 2.000).

En estudios de pacientes femeninos premenopáusicos que padecen disfunción sexual se ha encontrado que la flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma muestran propiedades exaltadoras del deseo sexual. De acuerdo con esto, la invención inmediata se refiere al uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los

solvatos de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de Trastornos del Deseo Sexual en mujeres premenopáusicas.

Dentro de la presente invención las terminologías "tratamiento del Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico" etc. tienen el significado de

5 "tratamiento de Trastornos del Deseo Sexual Hipoactivo en mujeres premenopáusicas" etc.

Los efectos beneficiosos de la flibanserina se pueden observar sin tener en cuenta si el Trastorno del Deseo Sexual existía de toda la vida o se adquirió, si es del "tipo generalizado" o del "tipo situacional" e independiente del origen etiológico

10 (psicógeno, inducido físicamente y por fármacos, orgánicos ambos (debido a factores psicológicos), una asociación de inducido físicamente y por fármacos, orgánicos ambos y psicógeno (debido a factores asociados) o desconocido). La terminología "de toda la vida" se refiere a dichos Trastornos del Deseo Sexual de la presente invención, que han estado presentes desde el comienzo del funcionamiento sexual. La

15 terminología "adquirido" se refiere a dichos Trastornos del Deseo Sexual de la presente invención que se desarrollan sólo después de un periodo de funcionamiento sexual normal. El "tipo generalizado" se refiere a dichos Trastornos Sexuales de la presente invención en los que el trastorno no está limitado a ciertos tipos de estimulación, situaciones o parejas. El "tipo situacional" se aplica a dichos Trastornos

20 Sexuales de la presente invención en los que el trastorno está limitado a ciertos tipos de estimulación, situaciones o parejas. El subtipo debido a "factores psicológicos" se aplica cuando se juzga que los factores psicológicos tienen el papel principal en el comienzo, la importancia, la exacerbación o el mantenimiento del Trastorno Sexual y las enfermedades generales y la sustancia no juegan un papel en la etiología del

25 Trastorno Sexual. Finalmente el subtipo debido a "factores asociados" se aplica cuando: 1) se juzga que los factores psicológicos tienen un papel en el comienzo, la importancia, la exacerbación o el mantenimiento del Trastorno Sexual y 2) también se juzga que una enfermedad general o un uso de sustancia contribuye pero no es suficiente para justificar un Trastorno Sexual (Diagnostic and Statistical Manual of

30 Mental Disorders, 4ª edición, Revisión del Texto. Washington DC, American Psychiatric Association, 2.000).

Por lo tanto, por ej., la terminología "Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico de toda la vida" se refiere a Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo en mujeres premenopáusicas que ha estado presente desde el comienzo del

funcionamiento sexual y la terminología "Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico adquirido" se refiere a Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo en mujeres premenopáusicas, que se desarrolla después de un periodo de funcionamiento sexual normal.

5 De acuerdo con esto, en una realización preferida la invención se refiere al uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo que consiste en: Trastorno del Deseo Sexual
10 Hipoactivo premenopáusico (HSDD, por sus siglas en inglés), Trastorno de la Excitación Sexual premenopáusico, pérdida de deseo sexual premenopáusica, ausencia de deseo sexual premenopáusica, deseo sexual disminuido premenopáusico, deseo sexual inhibido premenopáusico, pérdida de la libido premenopáusica, trastorno de la libido premenopáusico y frigidez premenopáusica.

15 Se prefiere en particular de acuerdo con la invención el uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo que consiste en: Trastorno del Deseo Sexual
20 Hipoactivo premenopáusico, Trastorno de la Excitación Sexual premenopáusico, pérdida de deseo sexual premenopáusica, ausencia de deseo sexual premenopáusica, deseo sexual disminuido premenopáusico y deseo sexual inhibido premenopáusico.

En una realización particularmente preferida la invención se refiere al uso de
25 flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo de: Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico, pérdida de deseo sexual premenopáusica, deseo sexual disminuido premenopáusico y deseo sexual inhibido premenopáusico.
30

En una realización preferida adicional la invención se refiere al uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de

trastornos seleccionados del grupo que consiste en: Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico de toda la vida, Trastorno de la Excitación Sexual premenopáusico de toda la vida, pérdida de deseo sexual premenopáusica de toda la vida, ausencia de deseo sexual premenopáusica de toda la vida, deseo sexual
5 disminuido premenopáusico de toda la vida, deseo sexual inhibido premenopáusico de toda la vida, pérdida de la libido premenopáusica de toda la vida, trastorno de la libido premenopáusico de toda la vida y frigidez premenopáusica de toda la vida.

Se prefiere en particular de acuerdo con la invención el uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido
10 farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo que consiste en: Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico de toda la vida, Trastorno de la Excitación Sexual premenopáusico de toda la vida, pérdida de deseo sexual premenopáusica de toda la
15 vida, ausencia de deseo sexual premenopáusica de toda la vida, deseo sexual disminuido premenopáusico de toda la vida y deseo sexual inhibido premenopáusico de toda la vida.

En una realización preferida en particular la invención se refiere al uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido
20 farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo de: Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico de toda la vida, pérdida de deseo sexual premenopáusica de toda la vida, deseo sexual disminuido premenopáusico de toda la vida y deseo sexual inhibido
25 premenopáusico de toda la vida.

En una realización preferida adicional la invención se refiere al uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de
30 trastornos seleccionados del grupo que consiste en: Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico adquirido, Trastorno de la Excitación Sexual premenopáusico adquirido, pérdida de deseo sexual premenopáusica adquirida, ausencia de deseo sexual premenopáusica adquirida, deseo sexual disminuido premenopáusico adquirido, deseo sexual inhibido premenopáusico adquirido, pérdida

de la libido premenopáusica adquirida, trastorno de la libido premenopáusico adquirido y frigidez premenopáusica adquirida.

Además se prefiere de acuerdo con la invención el uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo que consiste en: Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico adquirido, Trastorno de la Excitación Sexual premenopáusico adquirido, pérdida de deseo sexual premenopáusica adquirida, ausencia de deseo sexual premenopáusica adquirida, deseo sexual disminuido premenopáusico adquirido, deseo sexual inhibido premenopáusico adquirido.

En una realización preferida en particular la invención se refiere al uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo de: Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico adquirido, pérdida de deseo sexual premenopáusica adquirida, deseo sexual disminuido premenopáusico adquirido y deseo sexual inhibido premenopáusico adquirido.

Además la presente invención se refiere al subtipo generalizado o situacional de cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente y/o a las que son debidas a factores orgánicos, factores psicológicos o debido a factores asociados.

La flibanserina se puede usar opcionalmente en forma de la base libre, en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma. Las sales de adición de ácido adecuadas incluyen, por ejemplo, las de los ácidos seleccionados de: ácido succínico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido tartárico y ácido cítrico. También se pueden usar mezclas de las sales de adición de ácido mencionadas. Entre las sales de adición de ácido mencionadas, son preferidas el hidrocloreuro y el hidrobromuro, particularmente el hidrocloreuro. Si se usa la flibanserina en forma de la base libre, se usa preferiblemente en forma de flibanserina polimórfica A, como se describe en la patente internacional W O 03/014079.

La flibanserina, opcionalmente usada en forma de la base libre, las sales de

adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma, se puede incorporar en la preparación farmacéutica convencional en forma sólida, líquida o en aerosol. La composición se puede presentar por ejemplo, en una forma adecuada para la administración oral, 5 rectal, parenteral o para la inhalación nasal: las formas preferidas incluyen, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, comprimidos recubiertos, ampollas, supositorios y aerosol nasal.

El ingrediente activo puede ser incorporado en excipientes o en vehículos usados convencionalmente en composiciones farmacéuticas tales como, por ejemplo, 10 talco, goma arábica, lactosa, gelatina, estearato de magnesio, almidón de maíz, vehículos acuosos o no acuosos, polivinilpirrolidona, glicéridos semisintéticos de ácidos grasos, cloruro de benzalconio, fosfato de sodio, EDTA, polisorbato 80. De forma ventajosa, las composiciones se formulan en unidades posológicas, siendo adaptada cada unidad posológica para suministrar una única dosis del ingrediente 15 activo. El intervalo de administración aplicable al día está entre 0,1 y 400, preferiblemente entre 1,0 y 300, más preferiblemente entre 2 y 200 mg. Cada unidad posológica puede contener de forma conveniente entre 0,01 mg y 100 mg, preferiblemente entre 0,1 y 50 mg.

Las unidades posológicas se administran al paciente 1, 2, 3 ó 4 veces al día. 20 Se prefiere que los compuestos de la invención se administren bien tres o pocas veces, más preferiblemente una vez o dos veces al día consecutivamente durante un periodo de tiempo.

Preferiblemente, la dosis se administra a un paciente por la mañana y por la noche, más preferiblemente una vez por la mañana (25 ó 50 mg de flibanserina) y una 25 vez por la noche (25 ó 50 mg de flibanserina), lo más preferiblemente una vez por la noche sólo (50 ó 100 mg de flibanserina) consecutivamente durante un periodo de tiempo.

Como resultado los efectos secundarios tales como la sedación son de menor trascendencia.

30 Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando la(s) sustancia(s) activa(s) con excipientes conocidos, por ejemplo con diluyentes inertes tales como el carbonato cálcico, el fosfato cálcico o la lactosa, con disgregantes tales como el almidón de maíz o el ácido algínico, con aglutinantes tales como el almidón o la gelatina, con lubricantes tales como el estearato de magnesio o el talco y/o con

agentes para retardar la administración, tales como la carboximetilcelulosa, el acetato-ftalato de celulosa o el poli(acetato de vinilo). Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

Se pueden preparar comprimidos recubiertos de acuerdo con esto, recubriendo
5 núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos con sustancias normalmente usadas para recubrimientos de comprimidos, por ejemplo, colidona o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr una liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo también puede consistir en una serie de capas. De forma similar, el recubrimiento de los comprimidos puede consistir
10 en una serie o capas para lograr una liberación retardada, usando posiblemente los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

Los jarabes o elixires que contienen las sustancias activas o asociaciones de las mismas de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente un edulcorante tal como la sacarina, el ciclamato, el glicerol o el azúcar y un potenciador
15 del sabor, por ejemplo un aromatizante tal como la vainillina o el extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes tales como la carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno o conservantes tales como los p-hidroxibenzoatos.

20 Las disoluciones para inyección se preparan del modo usual, por ej., mediante la adición de conservantes tales como los p-hidroxibenzoatos o estabilizantes tales como las sales de metales alcalinos del ácido etilendiaminotetraacético y son transferidas al interior de viales de inyección o ampollas.

Se pueden preparar por ejemplo, cápsulas que contengan una o más
25 sustancias activas o asociaciones de sustancias activas por mezclamiento de las sustancias activas con portadores inertes tales como lactosa o sorbitol y envasándolas en cápsulas de gelatina.

Se pueden hacer supositorios adecuados por ejemplo, por mezclamiento con portadores proporcionados para este propósito, tales como grasas neutras o
30 polietilenglicol o los derivados de los mismos.

Los Ejemplos mostrados a continuación ilustran la presente invención sin restringir su alcance:

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas:

36

A)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
5	flibanserina	100 mg
	lactosa	240 mg
	almidón de maíz	340 mg
	polivinilpirrolidona	45 mg
	estearato de magnesio	15 mg
10		
		740 mg

Se mezclan la sustancia activa, la lactosa y parte del almidón de maíz finamente molidos. La mezcla se tamiza, después se humedece con una disolución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. Los gránulos, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan. La mezcla se comprime para producir comprimidos de la forma y el tamaño adecuados.

B)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
20	flibanserina	80 mg
	almidón de maíz	190 mg
	lactosa	55 mg
	celulosa microcristalina	35 mg
	polivinilpirrolidona	15 mg
25	almidón de carboximetilsodio	23 mg
	estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
		400 mg

Se mezclan la sustancia activa, parte del almidón de maíz, la lactosa, la celulosa microcristalina y la polivinilpirrolidona finamente molidos, la mezcla se tamiza y se trabaja con el resto del almidón de maíz y el agua formando un granulado que se deseca y se tamiza. Se añaden el almidón de carboximetilsodio y el estearato de magnesio y se mezclan y la mezcla se comprime para formar comprimidos de un tamaño adecuado.

	C) <u>Comprimidos recubiertos</u>	<u>por comprimido recubierto</u>
	flibanserina	5 mg
5	almidón de maíz	41,5 mg
	lactosa	30 mg
	polivinilpirrolidona	3 mg
	estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
		80 mg

10

La sustancia activa, el almidón de maíz, la lactosa y la polivinilpirrolidona se mezclan cuidadosamente y se humedecen con agua. Se hace pasar la masa húmeda a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1 mm, se seca a aproximadamente 45°C y a continuación se hacen pasar los gránulos a través del mismo tamiz. Después de que se ha mezclado el estearato de magnesio, se comprimen los núcleos de comprimido convexos con un diámetro de 6 mm en una máquina de fabricar comprimidos. Los núcleos de comprimido producidos de este modo se recubren de un modo conocido con un recubrimiento que consiste esencialmente en azúcar y talco. Los comprimidos recubiertos acabados se barnizan con cera.

20

	D) <u>Cápsulas</u>	<u>por cápsula</u>
	flibanserina	1 50 mg
	Almidón de maíz	268,5 mg
25	Estearato de magnesio	<u>1,5 mg</u>
		420 mg

La sustancia y el almidón de maíz se mezclan y se humedecen con agua. La masa húmeda se tamiza y se seca. Los gránulos secos se tamizan y se mezclan con estearato de magnesio. La mezcla acabada se envasa en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

30

E) Disolución de ampolla

flibanserina	50 mg
cloruro de sodio	50 mg
agua para iny.	5 ml

5 La sustancia activa se disuelve en agua a su propio pH u opcionalmente a pH 5,5 a 6,5 y se añade cloruro de sodio para hacerla isotónica. La disolución obtenida se filtra para eliminar las sustancias pirógenas y el filtrado se transfiere en condiciones asépticas a ampollas que, después, se esterilizan y se sellan mediante fusión.

10 F) Supositorios

flibanserina	50 mg
grasa sólida	<u>1.650 mg</u>
	1.700 mg

15 La grasa dura se funde. La sustancia activa molida se dispersa homogéneamente a 40°C. Se enfría a 38°C y se vierte en el interior de moldes de supositorio ligeramente enfriados.

20 Resultados de Estudios Clínicos

 A continuación se presentan datos experimentales de un estudio clínico que demuestra el efecto de la flibanserina en el tratamiento de Trastornos del Deseo Sexual en mujeres premenopáusicas.

25 Este estudio se diseñó como un estudio de grupo paralelo, de prueba de concepto, controlado de placebo, de doble ciego, aleatorizado, de doce semanas, multicentro, de futuro, comparando los efectos de la flibanserina (dosis diaria total máxima: 100 mg dos veces al día) a placebo en pacientes femeninos premenopáusicos con HSDD. Se tuvieron que aleatorizar setenta y cinco pacientes

30 para cada grupo de tratamiento.

 Esta prueba de estudio de concepto se diseñó para evaluar si doce semanas de tratamiento con flibanserina producían una respuesta terapéutica significativa clínicamente en pacientes femeninos sanos con HSDD (cuando se determina por los criterios DSM-IV). Se evaluó la eficacia de la flibanserina frente a grupo de placebo

paralelo.

Después de un periodo de Investigación (no tratamiento) de aproximadamente veintiocho días, se aleatorizaron pacientes idóneos en la porción de doble ciego, de doce semanas, del estudio, durante el que tuvieron que tomar la medicación en estudio por la mañana y por la noche aproximadamente 12 horas aparte.

10

Periodos de Estudio	Investigación	Valores de referencia	Tratamiento		Visita Final
Visita	1	2	3	4	5
Día	-28 +/- 3	0	28 +/- 3	56 +/- 3	84 +/- 3
Semana	-4	0	4	8	12

Los pacientes pueden haber sido mujeres premenopaúsicas que tenían 18 a 45 años con el diagnóstico principal de HSDD, tipo adquirido, de acuerdo con los criterios DSM-IV. El episodio actual debe haber sido de al menos 24 semanas de duración por la Visita de Referencia.

El criterio de la importancia de los valores de referencia fue a partir de la Escala de Experiencias Sexuales de Arizona, que requirió una puntuación de 5 ó 6 (instinto sexual muy débil o ninguno) en el punto del instinto sexual. (McGahuey CA. et al., Psychiatric Annals 1.999; 29(1): 39-45; McGahuey CA. et al., J. Sex Marital Therapy 2.000; 26: 25-44).

La asignación de dosis fue una asignación aleatoria simple con la posibilidad de un ajuste ascendente, una vez, la Semana 8. La dosis de partida tuvo que ser un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche.

Se instruyó a los pacientes para que tomaran la medicación en estudio cerrada, tan próximamente a cada doce horas como fuera posible. Se recomendó que

no se tomaran las dosis menos de diez horas aparte. Si se olvidaba una dosis, se tenía que tomar la siguiente dosis regular como estaba programado. No se tenían que tomar dobles dosis. Se aconsejó a los pacientes que se tenía que tomar cada dosis de medicación en estudio con 150 mililitros (cinco onzas) de agua.

- 5 Si el paciente no mostraba mejoría significativa el Día 56 (Semana 8) en la opinión del investigador y no presentaba efectos adversos graves o intolerables, se tenía que doblar el número de comprimidos al día desde un comprimido cada mañana y cada noche, incrementando la dosis de flibanserina desde 50 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día o doblando el número de comprimidos de placebo desde dos al día a cuatro al día para pacientes en el grupo del placebo.

- 10 Como una variable de la eficacia para demostrar la eficacia de la flibanserina en el tratamiento de HSDD en mujeres premenopáusicas, se preparó el Cuestionario del Comportamiento Sexual Femenino de Respuesta a la Voz Interactiva (IVR-FSBQ, por sus siglas en inglés) como un cuestionario autoadministrado único que se tenía
- 15 que completar usando un teléfono para medir los sentimientos y hechos relacionados con el deseo sexual. Para facilitar la adhesión al tratamiento con su uso, se tuvo que usar el FSBQ en este estudio en una base semanal vía un Sistema IVR desarrollado y administrado por Healthcare Technology Systems, Inc.

El IVR-FSBQ (por lo que se relaciona con el deseo) se muestra a continuación.

1. ¿Con qué frecuencia se ha encontrado inmerso en pensamientos sexuales tales como pensar en tener sexo o en fantasías sexuales, esta semana pasada?

- Si nada en absoluto la semana pasada - Presione 0
- Si un día la semana pasada - Presione 1
- Si dos días la semana pasada - Presione 2
- Si tres días o más pero no cada día la semana pasada - Presione 3
- Si cada día esta semana pasada - Presione 4
- Si más de una vez al día la semana pasada - Presione 5

- 20 Se realizaron análisis de criterios de valoración en el FAS (Conjunto de Datos de Análisis Completo, por sus siglas en inglés). Se usó el método LOCF (Última Observación adelantada, por sus siglas en inglés) de estimación de datos a menos que se especifique de otro modo.

- 25 Para satisfacer los criterios DSM-IV para el Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo, el requerimiento de importancia en la ausencia de deseo es "fantasías sexuales persistentemente o recurrentemente deficientes (o ausentes) y deseo de

actividad sexual. Así, la cuestión 1 de IVR-FSBQ, "¿Con qué frecuencia se ha encontrado inmerso en pensamientos sexuales tales como pensar sobre tener sexo o fantasías sexuales, esta semana pasada?" es lo esencial en la demostración de si la flibanserina trata los Trastornos del Deseo Sexual. Un resultado principal de este estudio clínico fue la diferencia en esta cuestión, es decir en el cambio medio mensual a partir de los valores de referencia, entre pacientes tratados con flibanserina y placebo. Un gráfico para el Cambio Medio Mensual de IVR-FSBQ a partir de puntuaciones de Referencia para la Frecuencia de Pensamientos Sexuales se indica en la Fig. 1., que demuestra claramente la eficacia de la flibanserina en el tratamiento de los Trastornos del Deseo Sexual en mujeres premenopáusicas.

A2

REIVINDICACIONES

- 1) Uso de flibanserina, opcionalmente en forma de la base libre, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en forma de los hidratos y/o los solvatos de la misma, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de Trastornos del Deseo Sexual premenopáusicos en mujeres.
- 2) Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el Trastorno del Deseo Sexual premenopáusico se selecciona del grupo que consiste en: Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico, Trastorno de la Excitación Sexual premenopáusico, pérdida de deseo sexual premenopáusica, ausencia de deseo sexual premenopáusica, deseo sexual disminuido premenopáusico, deseo sexual inhibido premenopáusico, pérdida de la libido premenopáusica, trastorno de la libido premenopáusico y frigidez premenopáusica.
- 3) Uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el Trastorno del Deseo Sexual premenopáusico se selecciona del grupo que consiste en: Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo premenopáusico, Trastorno de la Excitación Sexual premenopáusico, pérdida de deseo sexual premenopáusica, ausencia de deseo sexual premenopáusica, deseo sexual disminuido premenopáusico, deseo sexual inhibido premenopáusico.
- 4) Uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque los Trastornos del Deseo Sexual premenopáusicos son del tipo de toda la vida.
- 5) Uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque los Trastornos del Deseo Sexual premenopáusicos son de tipo adquirido.
- 6) Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los Trastornos del Deseo Sexual premenopáusicos son del subtipo generalizado.
- 7) Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los Trastornos del Deseo Sexual premenopáusicos son del

subtipo situacional.

8) Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los Trastornos del Deseo Sexual premenopáusicos son debidos a factores psicológicos.

5

9) Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los Trastornos del Deseo Sexual premenopáusicos son debidos a factores orgánicos.

10

10) Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los Trastornos del Deseo Sexual premenopáusicos son debidos a factores asociados.

15

11) Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la flibanserina se aplica en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable seleccionada de las sales formadas por los ácidos seleccionados de ácido succínico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido cítrico y mezclas de los mismos.

20

12) Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la flibanserina se aplica en forma de su base libre.

25

13) Uso de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque la flibanserina se aplica en forma de un polimórfico A de la base libre, con un punto de fusión de aproximadamente 161 °C, cuando se mide usando DSC

30

14) Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la flibanserina se aplica en un intervalo de administración entre 0,1 y 400 mg al día.

15) Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la flibanserina se aplica una vez o dos veces al día consecutivamente durante un periodo de tiempo.

41

16) Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la flibanserina se aplica por la mañana y por la noche, más preferiblemente una vez por la mañana (25 ó 50 mg de flibanserina) y una vez por la
5 noche (25 ó 50 mg de flibanserina),

17) Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la flibanserina se aplica una vez por la noche sólo (50 ó 100 mg de flibanserina) consecutivamente durante un periodo de tiempo.
10

45

RESUMEN

USO DE FLIBANSERINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL DESEO SEXUAL PREMENOPÁUSICOS

5

La invención se refiere al uso de flibanserina para la preparación de un medicamento para el tratamiento de Trastornos del Deseo Sexual premenopáusicos.

96

Fig. 1

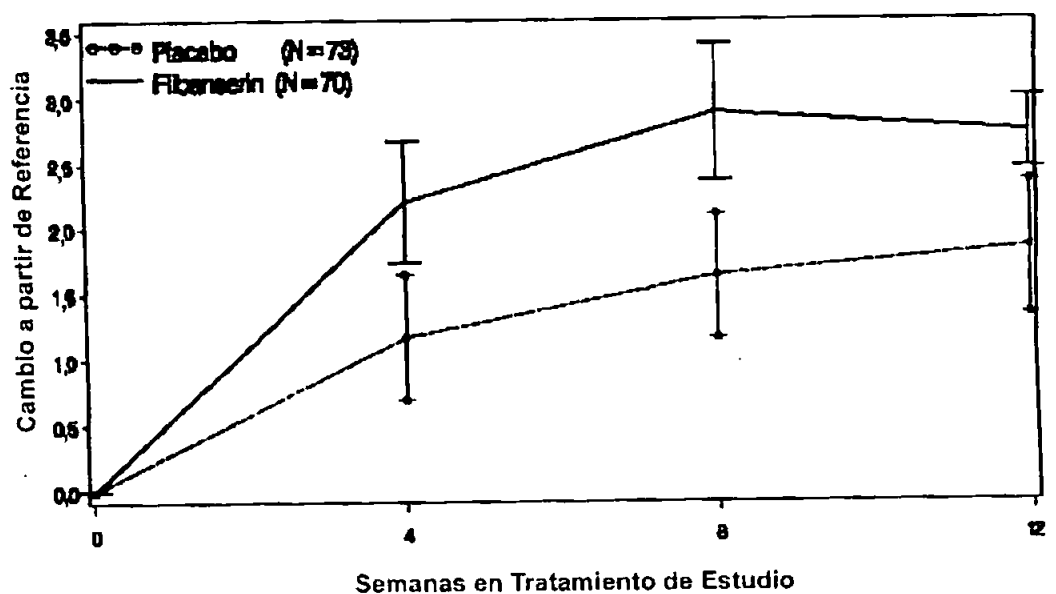


Figura 1. Frecuencia FSBQ de Pensamientos Sexuales Cambio Medio Total Mensual (SE) a partir de la Referencia por Tratamiento (LOCF)

5 Fig. 1. Frecuencia de IVR-FSBQ de Pensamientos Sexuales Cambio Medio Total Mensual a partir de Valores de Referencia por Tratamiento (LOCF; barras = error estándar)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/068118

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/496 A61P15/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/097058 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; FRIEDL THOMAS [DE]; RADTKE GUIDO BER) 27 November 2003 (2003-11-27) page 7, paragraph 6 - page 9, paragraph 4	1-17
X	WO 2005/102342 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US]; BOEHR) 3 November 2005 (2005-11-03) page 25, paragraph 25 - page 28, paragraph 10 page 14, paragraph 2	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier 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

9 March 2007

Date of mailing of the international search report

20/03/2007

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

Loher, Florian

98

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/068118

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03097058 A	27-11-2003	AU 2003240672 A1	02-12-2003
		BR 0311189 A	22-02-2005
		CA 2483597 A1	27-11-2003
		CN 1655789 A	17-08-2005
		HR 20041092 A2	30-06-2005
		JP 2005530787 T	13-10-2005
		MX PA04011487 A	14-02-2005
		YU 98704 A	15-12-2006
WO 2005102342 A	03-11-2005	AR 048705 A1	17-05-2006
		AU 2005235422 A1	03-11-2005
		CA 2563743 A1	03-11-2005
		EP 1740181 A1	10-01-2007

REINO FOLIO 49 EXTRACTO

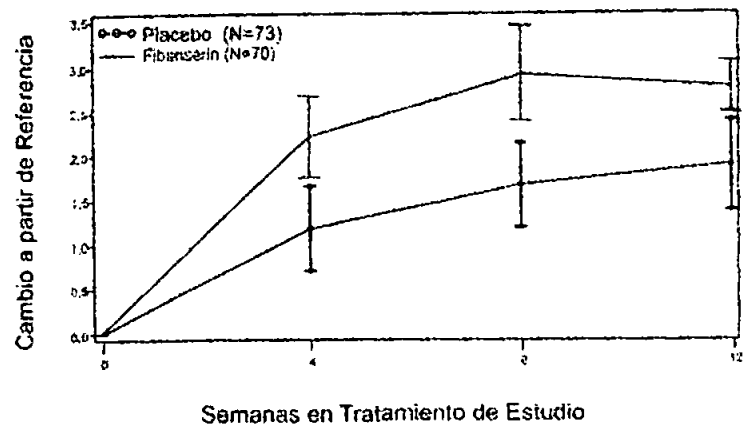


Figura 1 Frecuencia de IVR-FSBQ de Pensamientos Sexuales Cambio Medio Total Mensual a partir de Valores de Referencia por Tratamiento (LOCF; barras = error estandard)

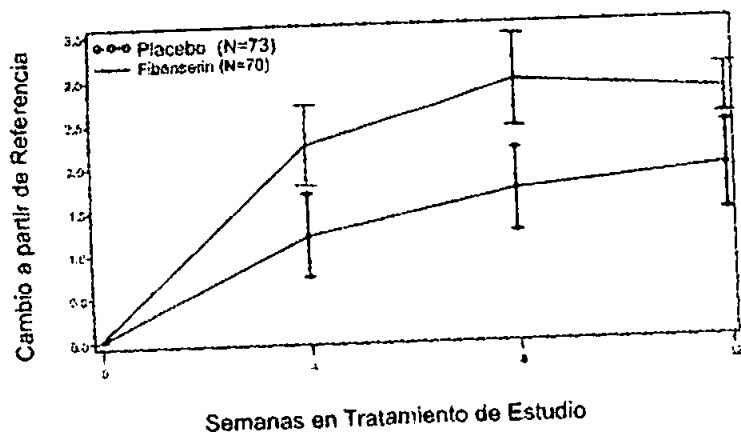
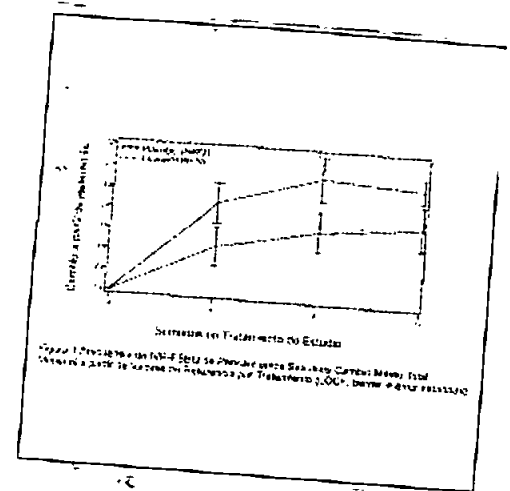


Figura 1 Frecuencia de IVR-FSBQ de Pensamientos Sexuales Cambio Medio Total Mensual a partir de Valores de Referencia por Tratamiento (LOCF; barras = error estandard)





REMISION DE EQUIPOS DE INFORMATICA

CÓDIGO: I-FM-003
VERSIÓN: 2
FECHA: 21/04/2007

PROYECTO: ISS Seccional CardinamarcaFECHA DE REMISION
DIA - MES - AÑOCOORDINADOR O DIRECTOR: Andrea Ochoa10-07-08

CODIGO	DISPOSITIVO	MARCA	SERIE	ESTADO	OBSERVACIONES
CSA-	CPU	Compaq	CNP430V8QF	N	
CSA-	MONITOR	HP	6X33-KN97-H1Y7	N	
CSA-	TECLADO	Genius	ZM7C02267597	N	ZM5889081075
CSA-	MOUSE	Genius	ZM7C02267597	N	
CSA-	IMPRESORA				
CSA-	ESCANER				

NOMBRE DE QUIEN ENTREGA

Ing. Jorge Luis Jirarte

Estos equipos son para uso exclusivo del Proyecto en referencia, por lo tanto NO debe instalarse ningún tipo de Software sin autorización ni cambiar la configuración con la cual se entrega. La pérdida de información o daño del equipo es de exclusiva responsabilidad del coordinador y del digitador.

NOMBRE Y FIRMA DEL
RESPONSABLE DEL EQUIPOAndrea Ochoa

PARA DILIGENCIAR CUANDO SE DEVUELVE EL EQUIPO:

FECHA DE DEVOLUCION:

DIA - MES - AÑO

NOMBRE DE QUIEN ENTREGA EL EQUIPO:

NOMBRE DE QUIEN RECIBE EL EQUIPO:

Andrea Ochoa

NOTAS:

Vo. Bo.
Ingeniero De Soporte

51

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 No. 08-046700- -00000-0000
 Fecha: 2008-05-08 17:02:48 Dep. 2020 NUECREACION
 Fra 11 PATENTEIYII Evt. 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 30,238
 FECHA : ABRIL 14 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2577848	14/04/2008	63,540,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	501,000.00

SDM: QUINIENTOS UN MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Col 09255-841-096-2

52

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-046700-00000-0000

Fecha: 2008-05-08 17:02:46 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTE IYI Cve. 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

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 presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL

[]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

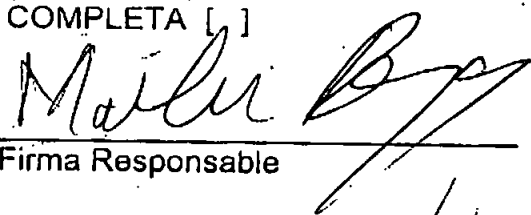
ESQUEMA DE TRAZADO

[]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 8 Mayo / 08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

59

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

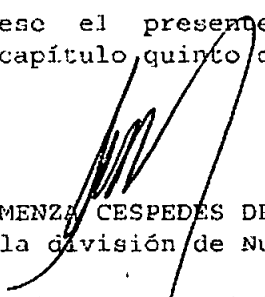
REFERENCIA	Radicación No.	8 46700
	Solicitud internacional	PCT/EP2006068118
	Fecha inicio fase nacional	08/06/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	- . 8116

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 Única 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 20 JUN. 2008
adpall

LICR.
20.06.2008.