



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL  
Ministério da Indústria, Comércio e Serviços.  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial  
Diretoria de Patentes

CÓPIA OFICIAL

PARA EFEITO DE REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE

O documento anexo é a cópia fiel de um  
Pedido de Patente de Invenção  
Regularmente depositado no Instituto  
Nacional da Propriedade Industrial, sob  
Número BR102016015716-1 de 05/07/2016.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Sheila Kilins Gehrt'.

Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP









**Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de  
Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT**

Número do Processo: BR 10 2016 015716 1

**Dados do Depositante (71)**

---

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: Fagron B.V.

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: NL0015707889

Nacionalidade: Holandesa

Qualificação Jurídica: Pessoa Jurídica

Endereço: Lichtenauerlaan 182, 3062 ME Rotterdam

Cidade:

Estado:

CEP:

País: Holanda

Telefone:

Fax:

Email: montaury@montaury.com.br

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

## Dados do Pedido

---

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): PROCESSO E COMPOSIÇÃO E KIT PARA TRATAMENTO DE DISFUNÇÃO ERÉTIL

Resumo: The present invention concerns the field of a pharmaceutical composition for treatment of male erectile dysfunction. The present invention also concerns a method for providing said pharmaceutical composition and an applicator containing said pharmaceutical formulation. Furthermore, the invention concerns the use of the pharmaceutical composition and the applicator with the pharmaceutical composition in the treatment of male erectile dysfunction. Finally, the invention concerns a kit comprising an applicator containing the pharmaceutical composition for treatment of male erectile dysfunction, a cooling container and instructions.

Figura a publicar: 1

## Dados do Procurador

---

### Procurador:

Nome ou Razão Social: Ricardo Pernold Vieira de Mello

Numero OAB:

Numero API: 999

CPF/CNPJ: 33889341772

Endereço: Av. Nilo Peçanha, 11, Sala 905, Centro

Cidade: Rio de Janeiro

Estado: RJ

CEP: 20020-100

Telefone: (21) 2524-0510

Fax: (21) 2240-1524

Email: mail@vieirademello.com.br

### Escritório:

Nome ou Razão Social: Vieira de Mello Advogados

CPF/CNPJ: 42285056000180

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

## Dados do Inventor (72)

---

### Inventor 1 de 2

**Nome:** RAFAEL PADILLA

**CPF:**

**Nacionalidade:** Espanhola

**Qualificação Física:** Gerente ou supervisor de empresa industrial, comercial ou prestadora de serviços

**Endereço:** REVERENDO MIGUEL RIZZO, JÚNIOR 35, CASA 2

**Cidade:** SÃO PAULO

**Estado:** SP

**CEP:**

**País:** BRASIL

**Telefone:** (21) 252 40510

**Fax:** (21) 224 01524

**Email:** patentes@montaury.com.br

### Inventor 2 de 2

**Nome:** GERALDINO NEDER

**CPF:**

**Nacionalidade:** Espanhola

**Qualificação Física:** Gerente ou supervisor de empresa industrial, comercial ou prestadora de serviços

**Endereço:** AV. IMPERATRIZ LEOPOLDINA 550 / APT. 22 - TORRE 6

**Cidade:** CAMPINAS

**Estado:** SP

**CEP:**

**País:** BRASIL

**Telefone:** (21) 252 40510

**Fax:** (21) 224 01524

**Email:** patentes@montaury.com.br

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

**Documentos anexados**

---

| <b>Tipo Anexo</b>                   | <b>Nome</b>                 |
|-------------------------------------|-----------------------------|
| Relatório Descritivo                | Relatório (Inglês).pdf      |
| Reivindicação                       | Reivindicações (Inglês).pdf |
| Desenho                             | FIGURA.pdf                  |
| Resumo                              | Resumo (Inglês).pdf         |
| Comprovante de pagamento de GRU 200 | guia.pdf                    |

**Acesso ao Patrimônio Genético**

---

☒ Declaração Negativa de Acesso - Declaro que o objeto do presente pedido de patente de invenção não foi obtido em decorrência de acesso à amostra de componente do Patrimônio Genético Brasileiro, o acesso foi realizado antes de 30 de junho de 2000, ou não se aplica.

**Declaração de veracidade**

---

☒ Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

**Obrigado por acessar o Peticionamento Eletrônico**

---

**PETICIONAMENTO  
ELETRÔNICO**

Este pedido foi enviado pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 05/07/2016 às 16:24



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

METHOD AND COMPOSITION AND KIT FOR TREATING  
ERECTILE DYSFUNCTION

TECHNICAL FIELD OF THE INVENTION

[0001] The present invention concerns the field of pharmaceutical compositions for treatment of male erectile dysfunction. The present invention also concerns a method for providing said pharmaceutical composition and an applicator containing said pharmaceutical formulation. Furthermore, the invention concerns the pharmaceutical composition and the applicator with the pharmaceutical composition for use in the treatment of male erectile dysfunction. Finally, the invention concerns a kit comprising an applicator containing a pharmaceutical composition for treatment of male erectile dysfunction, a cooling container and instructions.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Approximate 150 million men suffer from erectile dysfunction (ED), worldwide. Oral therapies for treating ED, e.g. tablets comprising phosphodiesterase type 5 inhibitors, have been developed and have proven to be an effective and efficient first line of therapy. However, a sub-population of men suffering from ED remains, that is excluded from the use of such oral therapies, due to their medical conditions or medical history. In addition, such oral therapies are shown ineffective when taken by a sub-population of men suffering from ED, though not responding to an, e.g., phosphodiesterase type 5 inhibitor. Therefore, alternative first-line therapies for ED patients excluded from taking oral ED medication at forehand, were searched for. In addition, additive second-line therapies were searched, e.g. for use in combination therapy, for ED patients responding insufficiently to available oral therapies.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

[0003] Alprostadil (IUPAC name: 7-[(1R,2R,3R)-3-hydroxy-2-[(E,3S)-3-hydroxyoct-1-enyl]-5-oxocyclopentyl]heptanoic acid), the synthetic variant of natural vasoactive prostaglandin E1 (PGE1), is heavily investigated and tested for its efficacy in treatment of ED. The method of action of PGE1 such as alprostadil is independent of the nitric oxide - cGMP pathway, which is the target for phosphodiesterase type 5 inhibitors used for oral therapies. Instead, alprostadil activates adenylate cyclase, resulting in cAMP accumulation, with the effect of corporal smooth muscle relaxation in the penis, allowing an increase in blood flow to the penis facilitating an erection to build up. Therefore, alprostadil is selected as an attractive alternative for effective ED therapy for ED patients not responsive to phosphodiesterase type 5 inhibitors.

[0004] US5,919,474 describes a medicated pellet comprising e.g. 500 microgram PGE1 for delivery in the urethra of the penis. The pellet is to be delivered in the urethra with a device, at a depth of at least 3 to 7 cm in the urethra. The device comprises a transurethral inserter having a shaft sized to fit the urethra and comprising the PGE1 pellet. Inserting the stem of an applicator for about 3 to 7 cm in the urethra prior to PGE1 deposition and releasing a pellet in the urethra causes adverse events such as pain in 33% to 50% of the patients and bleeding in about 4% of patients.

[0005] In Leungwattanakij et al. (*Urologic Clinics of North America*, 2001), Moisidis et al. (*Current Opinion in Urology*, 2016) and Costa & Potempa (*Drugs*, 2012), alprostadil for intraurethral delivery and a method for intraurethral delivery of alprostadil, have been described. A pellet comprising 125, 250, 500 or 1,000

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



microgram alprostadil formulated in polyethylene glycol is contained in the tip of an applicator with a hollow stem 3.2 cm in length. The tip is 3 or 6 mm in length. For administering the alprostadil pellet, the stem, or sheath, is fully inserted into the distal urethra immediately after micturition, and the pellet is deposited. The alprostadil pellet then dissolved in urine remains in the urethra. Inserting the stem in the urethra may induce pain. Also the deposition of a pellet inside the urethra may cause inconvenience. Moreover, patients experience hesitation to insert an applicator into their penis and deposit a solid composition inside the urethra.

[0006] Indeed, a 32% discontinuation rate was reported in patients treated with an applicator comprising PGE1 and a sheath to be inserted in the urethra for delivery of the PGE1, due to adverse effects of the medication [Saleh et al., 2015].

[0007] In EP1255552B, a semi-solid PGE1 composition for treating ED is disclosed further comprising a skin penetration enhancer selected from the group consisting of an alkyl-2-(N,N-disubstituted amino)-alkanoate and an (N,N-disubstituted amino)-alkanol alkanoate. The semi-solid PGE1 composition is administered in the fossa navicularis of the penis of the ED patient. The semi-solid PGE1 composition is to be administered using an applicator with a tip, which tip is to be applied over a distance of 0.5 to 2 cm into the fossa navicularis. As for inserting the longer sheath of 3 to 7 cm, as outlined above, also inserting a sheath of 0.5 to 2 cm in length bears the risk for pain and fear to apply for the ED patient. Inserting the applicator through the meatus may induce pain. Patients experience hesitation to insert an

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

applicator into their penis and inside the fossa navicularis.

[0008] Alternative to the semi-solid PGE1 compositions for invasive application in the urethra or in the fossa navicularis by deposition using a sheath to be inserted inside the penis through the meatus, PGE1 compositions for external application have been developed [Becher, 2004; Padma-Nathan & Yeager, 2006; Moncada & Cuzin, 2015; Moisidis et al., 2016; international application WO2004022064A1].

[0009] Alprostadil in a composition comprising skin permeation enhancer selected from an alkyl N,N-dimethylaminoacetate and an N,N-dimethylalkanol ester of an alkanolic acid, has been described. The composition is topically administered at the meatus of the glans penis. The composition is topically applied to the meatus by releasing droplets of the alprostadil composition above the meatus. Alprostadil topical doses were 50, 100, 200 and 300 microgram [Becher, 2004]. Alternatively, doses of 100, 200 or 300 microgram alprostadil formulated as a topical composition were administered dropwise onto the meatus of the glans penis using a dispenser [Padma-Nathan & Yeager, 2006]. A modest improvement in erectile function was reported in a population of men with mild to severe ED. Yet another alprostadil formulation for dropwise application was applied in a drop wise action to the meatus with the help of a dispenser [Moisidis et al., 2016; Moncada & Cuzin, 2015]. Alprostadil doses were 200 or 300 microgram. The alprostadil formulation comprised absorption enhancer dodecyl-2-n,n-dimethylaminopropionate-HCl. Ease-of-use of administration of these alprostadil formulations is hampered by the difficulty for the ED patient to direct the droplets of the composition precisely onto the meatus and



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

the glans penis. Waste and leakage of alprostadil composition is a concern, since the fluidic composition is easily spoilt.

[0010] WO2004022064A1 describes a composition for the treatment of ED, comprising alprostadil and penetration enhancer dodecyl 2-(N,N-dimethylamino)-propionate HCl. The composition is to be applied in a dropwise manner to the fossa navicularis by applying drops of the formulation into the glans meatus. A dosage of the composition comprises 100 to 400 microgram alprostadil. Viscosity of the fluidic composition is between 5,000 to 20,000 mPa.s. Again, efficacy of administering the alprostadil formulation is hampered by the difficulty for the ED patient to direct the droplets of the composition precisely into the glans meatus. Furthermore, waste of the compositions and leakage of alprostadil composition from the penis is a concern, since the fluidic composition is easily spoilt.

[0011] Alternative to the route of administration based on providing PGE1 composition into the meatus or onto the meatus of the glans penis by applying the PGE1 composition in a dropwise manner from a certain distance above the glans penis, administering PGE1 composition using an applicator to be pressed onto the meatus has been described in US20080287879A1. The applicator comprises two syringes, with a first syringe comprising lyophilized alprostadil and a second syringe comprising a carrier gel having a pH above 9. Before use of the alprostadil composition, it has to be prepared by vigorous mixing of the lyophilized alprostadil and the gel for 20-30 times. Before use, a penile adapter made of polyethylene is placed at one end of a syringe, after mixing. The adapter fits within the meatus of the glans

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

penis and a seal between the adaptor and the meatus is created. Herewith, supplying alprostadil onto the penis is prevented. In a study group with men suffering from ED, 40.4% had erections that were sufficient for penetration after administration of the alprostadil composition. Apart from the inconvenience of the multi-component applicator by not being a ready-to-use device when an erection is desired, i.e. mixing and assembling is required, the adaptor is made of rigid material in order to provide a seal with the meatus. Pressing the adaptor to the meatus for the purpose to fit the adapter within the meatus can induce an unpleasant feeling, e.g. pain. Furthermore, the size of the adaptor hampers appropriate sight at the meatus while positioning the adaptor within the meatus. This introduces the risk for improper positioning of the adaptor, and subsequently deposition of the alprostadil composition outside the aimed location since no seal between the adaptor and the meatus will be formed.

[0012] Since all of the currently known alprostadil compositions and applicators for administering such compositions have their drawbacks, there is a strong desire for an improved method of administration of a PGE1 composition. All of the aforementioned combinations of routes of administration by applying several different applicators and varying PGE1 compositions have their drawbacks related to poor efficacy of the therapy, or adverse events or inconvenience upon application of a device and composition, or difficulties in applying the PGE1 composition at the selected location, or combinations thereof. The desired improved method of administration of an PGE1 composition therefore should provide for an easy and convenient way to apply a PGE1 composition, resulting in efficacious treatment of ED with less side effects.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



## SUMMARY OF THE INVENTION

[0013] A first aspect of the present invention relates to a pharmaceutical composition comprising vasoactive prostaglandin and a pharmaceutically acceptable carrier, said carrier comprising:

- a) lecithin;
- b) isopropyl palmitate; and
- c) urea,

wherein said carrier further comprises either isopropyl myristate or a polaxamer, preferably Polaxamer 407, and wherein the carrier is formulated as a cream with a viscosity at 25°C of between 25.000 to 200.000 mPa.s.

[0014] A second aspect of the present invention relates to a method for preparing a pharmaceutical composition of the invention, comprising the steps of:

a. providing a pharmaceutically acceptable carrier wherein the carrier is formulated as a cream with a viscosity at 25°C of between 25.000 to 200.000 mPa.s, preferably between 40.000 to 150.000 mPa.s, more preferably between 50.000 to 100.000 mPa.s, said carrier comprising:

- i. lecithin;
- ii. isopropyl palmitate; and
- iii. urea,

[0015] and said carrier further comprising either isopropyl myristate or a polaxamer, preferably Polaxamer 407;

b. providing a vasoactive prostaglandin, preferably alprostadil, and a solvent;

c. dissolving said prostaglandin in the solvent; and



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

d. mixing the dissolved vasoactive prostaglandin with said carrier, wherein the pH of the carrier is between 4.0 and 6.0, preferably between 4.5 and 5.5, and the pharmaceutical composition is refrigerated to between about 2°C to about 8°C.

[0016] A third aspect of the present invention relates to a pharmaceutical composition of the invention or obtainable by the method of the invention for use in the treatment of erectile dysfunction.

[0017] A fourth aspect of the present invention relates to a ready-to-use applicator comprising a pharmaceutical composition of the invention or obtainable by the method of the invention, wherein the applicator comprises a flexible tip, preferably a flexible silicon tip, with an approximate diameter of between 0.30 cm and 1.00 cm, preferably between 0.50 cm and 0.65 cm, more preferably between 0.55 cm and 0.59 cm, and wherein the applicator contains between 1 and 250 unit doses of the vasoactive prostaglandin, preferably between 2 and 150 unit doses, more preferably between 3 and 100 unit doses.

[0018] One embodiment of the invention is the pharmaceutical composition of the invention, wherein said pharmaceutical composition is administered with the ready-to-use applicator of the invention.

[0019] A fifth aspect of the present invention relates to a kit comprising:

a. a ready-to-use applicator comprising the pharmaceutical composition of the invention or obtainable by the method of the invention;

b. a container for storage of the applicator and for maintaining the temperature of the pharmaceutical

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

[0031] The term *Carbomer*, or *Carbopol*, has its conventional meaning and in the invention, Carbomer or Carbopol refers to high-molecular cross-linked polymers of acrylic acid. The preferred carbomer for application in the pharmaceutical composition of the invention is for example *Carbomer 980 NF Polymer*, which is a high-molecular polymer of acrylic acid comprising cross-links with ethers of pentaerythritol, known in the art (see Datasheet for Carbopol 980 NF Polymer, of 16 January 2015, Lubrizol (BE)).

[0032] The term *ready-to-use* has its conventional meaning and here refers to the applicability of the pharmaceutical composition of the invention and the applicator comprising the pharmaceutical composition of the invention, without the necessity of any preparative measures before use.

[0033] The term *polaxamer*, or *poloxamer*, has its conventional meaning and here refers to a non-ionic triblock copolymer consisting of a central hydrophobic block or chain of polyoxypropylene (poly(propylene oxide)) flanked by two hydrophilic blocks or chains of polyoxyethylene (poly(ethylene oxide)), known in the art. For polaxamers, the approximate lengths of the two polyethylene glycol blocks is between 2 and 130 repeat units while the approximate length of the propylene glycol block is between 15 and 67 repeat units. A preferred polaxamer for application in the pharmaceutical composition of the invention is *Polaxamer 407* (See the Datasheet for Polaxamer 407, sold under the tradename *Kolliphor P 407* by BASF, dated 24 April 2013). For Polaxamer 407, the approximate lengths of the two polyethylene glycol blocks is 101 repeat units while the approximate length of the propylene glycol block is 56 repeat units.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



[0034] The term *Transcutol P* has its conventional meaning and refers to a purified diethylene glycol monoethyl ether with chemical formula  $C_2H_5O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-OH$  and a molecular weight of 134,17 g/mol, with IUPAC-name 2-(2-ethoxyethoxy)ethanol (see: Handling sheet TRANSCUTOL P, Gattefossé, Saint Priest, France, dated 29 June 2010; Technical Data sheet TRANSCUTOL P, specification number 3260 / 4, dated 22 September 2008, Gattefossé, Saint Priest, France). The 2-(2-ethoxyethoxy)ethanol is also traded under the tradename *Carbitol*.

[0035] The term *AMP-95* has its conventional meaning and refers to the 95% by weight product 2-amino-2-methyl-1-propanol solution containing 5% added water (See: ANGUS Chemie GmbH Technical Data Sheet AMP-95, CAS Registry No. 124-68-5, ANGUS Chemie GmbH, Ibbenbüren, DE).

[0036] The term *Lipopeg 39-S* has its conventional meaning and refers to a polyethylene glycol stearate wherein the polyethylene glycol is polyethylene glycol 40 (See: Safety Data Sheet, Ixom Operations Pty Ltd (Bronson & Jacobs division), Villawood, AU, dated 20 October 2015 - Version 3).

#### ABBREVIATIONS

[0037] API, active pharmaceutical ingredient; cAMP, cyclic adenosine monophosphate; cGMP, cyclic guanosine monophosphate; ED, erectile dysfunction; EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid; IUPAC, International Union of Pure and Applied Chemistry; mPA.s, milli-Pascal-second; PEG, polyethylene glycol; PGE1, prostaglandin E1; qs, quantity sufficient; w/v, weight per volume.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

[0038] A first aspect of the present invention relates to a pharmaceutical composition comprising vasoactive prostaglandin and a pharmaceutically acceptable carrier, said carrier comprising:

- a. lecithin;
- b. isopropyl palmitate; and
- c. urea,

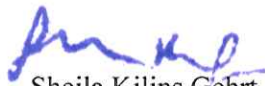
wherein said carrier further comprises either isopropyl myristate or a polaxamer, preferably Polaxamer 407, and wherein the carrier is formulated as a cream with a viscosity at 25°C of between 25.000 to 200.000 mPa.s.

[0039] According to the invention, preferably, the viscosity of the carrier cream at 25°C is between 40.000 mPa.s and 200.000 mPa.s, preferably between 40.000 mPa.s and 150.000 mPa.s, more preferably, between 50.000 mPa.s and 100.000 mPa.s. One embodiment of the invention is the pharmaceutical composition of the invention, wherein the viscosity of the carrier cream at 25°C is between 50.000 and 75.000 mPa.s, preferably about 60.000 mPa.s. One embodiment of the invention is the pharmaceutical composition of the invention, wherein the viscosity of the pharmaceutical composition at 20,5°C is between 50.000 and 90.000 mPa.s, preferably between 60.000 mPa.s and 80.000 mPa.s, more preferably about 70.000 mPa.s. One embodiment of the invention is the pharmaceutical composition of the invention, wherein the viscosity of the pharmaceutical composition at 4°C is between 550.000 and 850.000 mPa.s, preferably between 600.000 mPa.s and 750.000 mPa.s, more preferably about 675.000 mPa.s. According to the invention, said viscosities are determined according to standard methods known in the art, and is for example carried out in a rotational viscosimeter (Fungilab; model Visco Basic

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

Plus), equipped with a Haldal Unit (used for determining viscosity of substances that do not flow).

[0040] The combination of lecithin, isopropyl palmitate and urea either with isopropyl myristate, or with a polaxamer, preferably with Polaxamer 407, comprised by the pharmaceutically acceptable carrier in the pharmaceutical composition of the invention, enhances efficient and efficacious skin penetration of active pharmaceutical ingredients such as a vasoactive prostaglandin. Excellent percutaneous absorption performance by a cream comprising isopropyl myristate, lecithin, isopropyl palmitate and urea has for example been demonstrated for steroids [H.C. Polonini et al., 2014].

[0041] The inventors found that combining in the pharmaceutical composition of the invention

1. the combination of lecithin, isopropyl palmitate and urea either with isopropyl myristate, or with a polaxamer, preferably with Polaxamer 407, facilitating enhanced skin penetration of the vasoactive prostaglandin;

and

2. the selected viscosity of the cream, i.e. the pharmaceutically acceptable carrier according to the invention,

together, provide a formulation that is optimal for transferring through epithelium a vasoactive prostaglandin to its side of action inside the penis, i.e. the corpora cavernosa.

[0042] The combination of lecithin, isopropyl palmitate and urea with either isopropyl myristate, or with a polaxamer, preferably Polaxamer 407, facilitates fast uptake of the vasoactive prostaglandin at the side of application, within minutes. The viscosity of the cream allows for convenient application of a dosage in a unit

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



dose of the pharmaceutical composition at the desired part of the human body, whereas at the same time the viscosity of the cream prevents leakage and thereby departure from the site of application. Furthermore, the viscosity of the cream allows for rapid and convenient lubricating the area of application of the pharmaceutical composition. Thus, the pharmaceutical composition of the invention is easily dosed, remains at the site of application for a sufficient period of time to allow for uptake of the vasoactive prostaglandin through the epithelium at the side of application, and uptake of the vasoactive prostaglandin through the epithelial layer is conveniently supported by rubbing the cream in the area of application.

[0043] Herewith, the pharmaceutical composition of the invention is particularly suitable for aiding the migration of a vasoactive prostaglandin from its side of administration to its side inside the penis where it exerts its activity, i.e. the corpora cavernosa, in the context of a male subject suffering from ED.

[0044] One embodiment of the invention is a pharmaceutical composition according to the invention, wherein the vasoactive prostaglandin is selected from natural prostaglandin E<sub>1</sub>, synthetic prostaglandin, preferably synthetic prostaglandin E<sub>1</sub>, more preferably alprostadil, a functional derivative of any of these prostaglandins, or any combination of these prostaglandins and/or a functional derivative thereof.

[0045] Synthetic PGE<sub>1</sub> suitable for use in the treatment of ED is known in the art. For example, synthetic PGE<sub>1</sub> *misoprostol* is described for its applicability in an ED treatment regime. One embodiment of the invention is a pharmaceutical composition according to the invention, wherein the vasoactive prostaglandin is alprostadil. Other



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

natural prostaglandins and other synthetic counterparts are equally suitable for application in the pharmaceutical composition of the invention, if administering these alternative or additive compounds to ED patients is beneficial to the patients with regard to treatment of the ED. However, alprostadil is a preferred PGE1 for application in the pharmaceutical composition according to the invention, related to alprostadil's established safety profile and its established efficacy when administered subcutaneously to patients, i.e. by intra-cavernosal injection.

[0046] One embodiment of the invention is a pharmaceutical composition according to the invention, wherein the composition of the invention comprises between 0.3 and 1.0% by weight vasoactive prostaglandin, preferably about 0.5% by weight. Preferably, the vasoactive prostaglandin is alprostadil. Dosing of the vasoactive prostaglandin is of utmost importance when the pharmaceutical composition of the invention is used in the treatment of ED. According to the invention, an erection should be established fast and to an extent sufficient for desired sexual activity, upon administration of the pharmaceutical composition. The inventors now found for example that a dosage of the pharmaceutical composition of the invention comprising 200 microgram alprostadil was efficient and sufficient in inducing a satisfactory erection in ED patients. One dosage of the pharmaceutical composition of the invention should be available in a dosage form allowing for easy, fast and reliable administration, according to the invention. Thus, the amount of pharmaceutical composition comprising a single dosage, i.e. a unit dose, should be enough for convenient and reliably dispensing the pharmaceutical composition at

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

the side of application. In one embodiment of the invention, the amounts of alprostadil to be administered according to the invention are dosages of 20 microliter, 40 microliter and 60 microliter, comprising 100 or 200 or 300 microgram alprostadil, respectively. In yet another embodiment of the invention, a unit dose of 100 microgram alprostadil is comprised in 20 microliter of the pharmaceutical composition. The pharmaceutical composition of the invention comprising 0.5% by weight alprostadil proved to allow for convenient, fast and reliable administration to the ED patient.

[0047] An important benefit of the pharmaceutical composition of the invention is the fact that the composition is ready-to-use according to the invention. Before application of the pharmaceutical composition of the invention, dissolving of any constituent is not required, neither mixing of the composition. This is highly beneficial to the application of the pharmaceutical composition of the invention, since it strongly contributes to the easy and fast use when an erection is desired by the ED patient using the pharmaceutical composition of the invention. The time to sexual activity for which the erection is desired is not delayed by any necessary procedural steps before the pharmaceutical composition of the invention is administered.

[0048] As said, the inventors now found that in particular the compounds lecithin, isopropyl palmitate and urea, either combined with isopropyl myristate, or combined with a polaxamer, preferably combined with Polaxamer 407, which enhance penetration of vasoactive prostaglandin, preferably alprostadil, through the skin, of the pharmaceutical composition of the invention, contributes to the convenient ease and speed at which an

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



erection is established once the composition is administered to an ED patient.

[0049] One embodiment of the invention is the pharmaceutical composition according to the invention, wherein the pharmaceutically acceptable carrier comprised by the pharmaceutical composition comprises between 10% and 14% by weight isopropyl myristate, between 2.5% and 3.5% by weight lecithin, between 2.5% and 3.5% by weight isopropyl palmitate and between 1.5% and 2.5% by weight urea, preferably about 11.86%, 3.13%, 3.13% and 1.90% by weight, respectively, and between 76.5% to 83.5% by weight of further pharmaceutically acceptable excipients altogether.

[0050] One embodiment of the invention is the pharmaceutical composition according to the invention, wherein the pharmaceutically acceptable carrier comprised by the pharmaceutical composition comprises between 2.8% and 3.8% by weight lecithin, between 5.0% and 7.0% by weight isopropyl palmitate, between 0.5% and 2.0% by weight Polaxamer 407 and between 1.5% and 2.5% by weight urea, preferably about 3.3%, 6.0%, 1.0% and 2.0% by weight, respectively, and between 84.7% to 90.2% by weight of further pharmaceutically acceptable excipients altogether.

[0051] One embodiment of the invention is a pharmaceutical composition according to the invention, wherein the pH of the composition is between 4.0 and 6.0, preferably between 4.5 and 5.5.

[0052] Despite what common general knowledge and the prior art may suggest, the pH of between 4.0 and 6.0 of the pharmaceutical composition of the invention effectively contributes to the efficacy of the vasoactive prostaglandin with regard to skin penetration, lack of side effects and time to an erection sufficient for sexual



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

activity. The inventors surprisingly found that a pH of 7 or higher, e.g. a pH of 9, is not essential, in order to arrive at an efficacy of the therapy of over 90% in ED patients treated with the pharmaceutical composition of the invention. To the contrary, a pH of between 4.5 and 6.0, e.g. a pH of 5.3, proved to be beneficial for arriving at an efficacy of therapy of over 90%, e.g. 94%. For details, see the outcome of a clinical trial with the pharmaceutical composition of the invention, outlined in Example 3, below. Such a high efficacy of over 90% has not been reported for ED patients treated with any of the formulations referred to above (See summaries of references in 'Background of the invention').

[0053] Of course, creams comprising pharmaceutically acceptable excipients for emulsifying the cream and comprising pharmaceutically acceptable excipients for preserving the cream are known in the art, as is the application of such a cream as a pharmaceutically acceptable carrier. In fact, many creams applicable as pharmaceutically acceptable carrier are applicable for the pharmaceutical composition of the invention. According to the invention, any cream having a viscosity at 25°C of between 25.000 to 200.000 mPa.s, preferably between 40.000 to 150.000 mPa.s, more preferably between 50.000 to 100.000 mPa.s, and said cream comprising skin penetration enhancing compounds isopropyl myristate, lecithin, isopropyl palmitate and urea, or said cream comprising skin penetration enhancing compounds Polaxamer 407, lecithin, isopropyl palmitate and urea, is applicable for the pharmaceutical composition of the invention, wherein the cream preferably further comprises pharmaceutically acceptable excipients for emulsifying the cream and

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

comprising pharmaceutically acceptable excipients for preserving the cream.

[0054] One embodiment of the invention is the pharmaceutical composition according to the invention, wherein the pharmaceutically acceptable carrier comprises:

- i. water;
- ii. glyceryl stearate;
- iii. stearic acid;
- iv. polyethylene glycol 40 stearate;
- v. poly (dimethylsiloxane)-silicon dioxide, preferably simethicone;
- vi. cetylalcohol;
- vii. stearylalcohol;
- viii. potassium sorbate;
- ix. ethylenediaminetetraacetic acid;
- x. benzoic acid;
- xi. sorbic acid; and
- xii. butylated hydroxytoluene.

[0055] According to the invention, water, glyceryl stearate, stearic acid, polyethylene glycol 40 stearate, poly (dimethylsiloxane)-silicon dioxide, preferably simethicone, cetylalcohol, and stearylalcohol, together provide for an efficient emulsification of the cream and the vasoactive prostaglandin.

[0056] One embodiment of the invention is the pharmaceutical composition according to the invention, wherein the pharmaceutically acceptable carrier comprises high-molecular cross-linked polymer of acrylic acid, preferably Carbomer 980 NF Polymer.

[0057] According to the invention, potassium sorbate, ethylenediaminetetraacetic acid, benzoic acid, sorbic acid, and butylated hydroxytoluene, together provide for an efficient preservation of the cream and the

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

vasoactive prostaglandin, provided that the pharmaceutical composition of the invention is kept at a temperature of between 2°C and 8°C.

[0058] Preferably, the pharmaceutically acceptable carrier for the pharmaceutical composition of the invention is a cream, preferably *Pentravan* cream (Fagron), consisting of:

- 11.86% by weight isopropyl myristate;
- 3.13% by weight lecithin;
- 3.13% by weight isopropyl palmitate;
- 1.90% by weight urea;
- 61.78% by weight water;
- 4.75% by weight glyceryl stearate;
- 4.75% by weight stearic acid;
- 4.75% by weight PEG 40 stearate;
- 1.90% by weight simethicone;
- 0.95% by weight cetylalcohol;
- 0.48% by weight stearylalcohol;
- 0.19% by weight potassium sorbate;
- 0.10% by weight EDTA;
- 0.10% by weight benzoic acid;
- 0.10% by weight sorbic acid;
- 0.10% by weight butylated hydroxytoluene;
- 0.09% by weight Carbomer 980 NF Polymer,

thus comprising compounds enhancing skin penetration of a vasoactive prostaglandin according to the invention. Such *Pentravan* cream according to the invention has a viscosity of between 40.000 mPa.s and 150.000 mPa.s.

[0059] An alternative embodiment of the invention is the pharmaceutical composition according to the invention, wherein the pharmaceutically acceptable carrier is *Cream-II* (Fagron) and wherein *Cream-II* comprises:



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

Cetyl alcohol 1.75% by weight;  
Stearyl alcohol 0.8% by weight;  
Glyceryl monostearate 5.0% by weight;  
Simethicone emulsion 30% USP (DC-7-9245 30%) 2.0%  
by weight;  
Stearin (triple-pressed stearic acid) 4.0% by  
weight;  
Sorbic acid 0.2% by weight;  
Benzoic acid 0.1% by weight;  
Isopropyl palmitate 6.0% by weight;  
BHT (Butylated hydroxytoluene) 0.1% by weight;  
Soy lecithin granulated 3.3% by weight;  
Alpha tocopherol 0.1% by weight;  
Urea 2.0% by weight;  
Potassium sorbate 0.2% by weight;  
PEG-40 Stearate (Lipopeg 39-S) 2.0% by weight;  
Xanthan Gum 0.15% by weight;  
Ethoxydiglycol 2.5% by weight;  
EDTA- $\text{Na}_2$  0.1% by weight;  
Purified Water 62.2% by weight;  
Aminomethylpropanol (AMP-95) 50% solution 2.5% by  
weight;  
Polaxamer 407 20% (w/v) aqueous solution 5.0% by  
weight; and Citric acid 20% (w/v) solution qs pH 5.5-  
6.0, thus comprising compounds enhancing skin penetration of  
a vasoactive prostaglandin according to the invention.

[0060] Such cream according to the invention  
has a viscosity of between 40.000 mPa.s and 200.000 mPa.s.

[0061] Preferably, the pH of such carrier  
cream is between about 4.5 and 6.0 according to the  
invention, although a pH of higher than 6.0 may be equally  
suitable, for arriving at treatment efficacies of over 90%,

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

e.g. 94%, when ED patients are treated with the pharmaceutical composition of the invention. In one embodiment of the invention, the pharmaceutical composition of the invention comprises a cream, wherein the cream is one of the two above-mentioned creams having a pH of between 4.5 and 5.5 and having a viscosity of between 40.000 mPa.s and 150.000 mPa.s.

[0062] A second aspect of the invention relates to a method for preparing a pharmaceutical composition according to the invention, comprising the steps of:

a. providing a pharmaceutically acceptable carrier wherein the carrier is formulated as a cream with a viscosity at 25°C of between 25.000 to 200.000 mPa.s, preferably between 40.000 to 150.000 mPa.s, more preferably between 50.000 to 100.000 mPa.s, said carrier comprising:

- i. lecithin;
- ii. isopropyl palmitate; and
- iii. urea,

and said carrier further comprising either isopropyl myristate or a polaxamer, preferably Polaxamer 407;

b. providing a vasoactive prostaglandin, preferably alprostadil, and a solvent;

c. dissolving said prostaglandin in the solvent; and

d. mixing the dissolved vasoactive prostaglandin with said carrier,

wherein the pH of the carrier is between 4.0 and 6.0, preferably between 4.5 and 5.5, and the pharmaceutical composition is refrigerated to between about 2°C to about 8°C.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

[0063] One embodiment of the invention is the method for preparing a pharmaceutical composition according to the invention, wherein in step b. the solvent is 2-(2-ethoxyethoxy)ethanol, preferably the solvent is Transcutol P.

[0064] One embodiment of the invention is the method for preparing a pharmaceutical composition according to the invention, wherein in step c. the vasoactive prostaglandin is dissolved at a final concentration of between 1% and 10% by weight, preferably about 2,5% by weight in the solvent.

[0065] One embodiment of the invention is the method for preparing a pharmaceutical composition according to the invention, wherein in step c. the vasoactive prostaglandin is dissolved at a final concentration of between 1% and 10% by weight, preferably about 2,5% by weight in the solvent, and wherein the vasoactive prostaglandin is alprostadil and the solvent is Transcutol P.

[0066] One embodiment of the invention is the method for preparing a pharmaceutical composition according to the invention, wherein in step d. the dissolved vasoactive prostaglandin is mixed with the carrier up to a final ratio of between 1% to 30% by weight, preferably about 20% by weight.

[0067] One embodiment of the invention is the method for preparing a pharmaceutical composition according to the invention, wherein in step c. alprostadil is dissolved at a final concentration of about 2,5% by weight in Transcutol P, and wherein in step d. the dissolved alprostadil is mixed with the carrier up to a final ratio of about 20% by weight, such that the alprostadil



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

concentration in the pharmaceutical composition is about 0,5% by weight.

[0068] The pharmaceutical composition provided by the method of the invention is ready-to-use, according to the invention. That is to say, the pharmaceutical composition is ready for use in a treatment regime for an ED patient, without any further preparations required. The inventors found that the selection of the cream with the indicated viscosity and having the indicated pH and comprising the compounds enhancing skin penetration of the pharmaceutically active ingredient according to the method of the invention, provides for a very stable pharmaceutical composition of the invention, when kept at between about 2°C to about 8°C.

[0069] Preferably, the viscosity of the carrier cream is between about 50.000 mPa.s and 70.000 mPa.s, more preferably, about 60.000 to 65.000 mPa.s in the method of the invention. Preferably, the pH of the carrier cream is about 5.0, for example about 5.3. Preferably, the carrier cream is Pentravan (Fagron, The Netherlands; pharmaceutically acceptable carrier I, see Examples, below) or the carrier cream is Cream-II (Fagron), as outlined above and comprising the indicated compounds enhancing skin penetration according to the invention, of an active pharmaceutical ingredient, i.e. vasoactive prostaglandin, according to the invention. Preferably, the vasoactive prostaglandin is alprostadil. Of course, as said before, according to the invention other carrier creams comprising the compounds enhancing skin penetration of a vasoactive prostaglandin according to the invention and having a viscosity in the range of 25.000 mPa.s and 200.000 mPa.s, preferably 40.000 mPa.s and 150.000 mPa.s, are equally suitable for use in the method of the invention.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

[0070] A third aspect of the invention relates to a pharmaceutical composition of the invention or provided by the method according to the invention or obtainable by the method according to the invention for use in the treatment of erectile dysfunction.

[0071] Surprisingly, the inventors found that treatment of ED patients with the pharmaceutical composition according to the invention resulted in an unprecedented high efficacy of therapy. That is to say, out of a group of 64 ED patients, sixty patients (94%) presented efficient clinical response and 60 patients (94%) were satisfied with the outcome of the application of the pharmaceutical composition of the invention. See also Example 1-3, below.

[0072] Current therapies comprising a pharmaceutical composition comprising a vasoactive PGE1 such as alprostadil all have their drawbacks with regard to side effects, efficacy of the therapy and ease of use. For example, solid and hard tablets to be released from a stem 3 to 7 in length which first has to be inserted in the penis urethra, induce pain and can cause bleeding events. Furthermore, micturition is required before the tablet is to be positioned in the urethra. These aspects not only induce inconvenience due to the side effects, though also interfere with the social aspects before and during sexual activity. As a different example, pharmaceutical compositions comprising a vasoactive PGE1 such as alprostadil, which have to be administered by providing drops of the composition at or in the meatus of the glans penis, come with the drawback of the necessity to precisely direct the drops at the desired location. Furthermore, apart from relatively high rates of reported side effects,

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



efficiency and efficacy of the various current therapies is mediocre at best.

[0073] Now, the inventors not only found a pharmaceutical composition comprising a vasoactive PGE1 such as alprostadil according to the invention, that provides the high efficacy of therapy, as mentioned before. In addition, the inventors also combined the potent ED treatment with a route of administration that is extremely convenient to the patient and efficiently facilitates application of the pharmaceutical composition at the desired site, i.e. the rim of the meatus of the glans of the penis and the fossa navicularis.

[0074] One embodiment of the invention is a pharmaceutical composition for use in the treatment of erectile dysfunction according to the invention, wherein for said use the composition is administered at the rim of the meatus of the glans penis and into the fossa navicularis. According to the invention, part of the pharmaceutical composition is deposited at the rim of the meatus, at the skin of the glans penis, and in addition part of the pharmaceutical composition is deposited in the fossa navicularis upon administration of the pharmaceutical composition for use in the treatment of erectile dysfunction according to the invention.

[0075] One embodiment of the invention is the use of the pharmaceutical composition of the invention or obtainable by the method of the invention for the manufacture of a medicament.

[0076] One embodiment of the invention is the use of the pharmaceutical composition of the invention or obtainable by the method of the invention for the manufacture of a medicament, wherein the medicament is for the treatment of erectile dysfunction.



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

[0077] One embodiment of the invention is the use of the pharmaceutical composition of the invention or obtainable by the method of the invention for the manufacture of a medicament, wherein the medicament is administered at the rim of the meatus of the glans penis and into the fossa navicularis.

[0078] One embodiment of the invention is the use of the pharmaceutical composition of the invention or obtainable by the method of the invention for the manufacture of a medicament, wherein the medicament is for the treatment of erectile dysfunction, and wherein the medicament is administered at the rim of the meatus of the glans penis and into the fossa navicularis.

[0079] The viscosity of the carrier cream in the pharmaceutical composition of the invention is selected such that when a dosage of the composition is administered at the rim of the meatus of the glans penis and in the fossa navicularis of the penis, the composition at the rim adheres to the skin of the glans and substantially remains at the site of administration without spilling composition, whereas the composition introduced in the fossa navicularis also stays within this cavity for a sufficient period of time allowing uptake of the PGE1 through the skin. Moreover, while administering the pharmaceutical composition of the invention, viscosity is such that the composition easily and conveniently enters the fossa navicularis through the meatus, without requiring to put painful force at the meatus and the glans penis.

[0080] One embodiment of the invention is the pharmaceutical composition of the invention for use in the treatment of ED, wherein the part of the pharmaceutical composition that is delivered at the rim of the meatus of the glans penis is rubbed into the glans penis within a few

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

minutes after administration of the pharmaceutical composition, e.g. within between 1 to 5 minutes, preferably rubbed into the skin of the glans penis for between 10 to 30 seconds, preferably for about 15 seconds.

[0081] One embodiment of the invention is the pharmaceutical composition of the invention for use in the treatment of ED, wherein the composition is ready-to-use and wherein the composition exerts its erection-inducing activity within several minutes, that is to say within 5-30 minutes, preferably within 5-15 minutes after administering the composition, more preferably within even within a shorter period of time, according to the invention.

[0082] ED patients responding by receiving an erection upon application of the pharmaceutical composition of the invention reported that the erection prolonged for between 5 and 80 minutes, in 84.4% of the cases. One embodiment of the invention is the pharmaceutical composition of the invention for use in the treatment of ED, wherein the erection lasts for at least 5 minutes, preferably for at least 10 minutes, more preferably for at least 20 minutes, most preferably for between about 25 minutes to 1.5 hours. Preferably, the erection is prolonged for between 10 minutes and 80 minutes, more preferably between 10 and 30 minutes, for allowing to conduct satisfactory sexual activity.

[0083] Importantly, the inventors surprisingly found that upon application of the pharmaceutical composition of the invention, the ED patients to whom the pharmaceutical composition was administered built up an erection without the necessity of any further stimulus (See Examples, below). One embodiment of the invention is the pharmaceutical composition of the invention for use in the treatment of ED, wherein after administration of said

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



composition to an ED patient the erection is established without stimulus, such as any visual or physical sexual stimulus known in the art. This aspect contributes to the ease and convenience for the ED patients to whom the pharmaceutical composition of the invention is administered, since the efficacy and efficiency of the pharmaceutical composition of the invention are autonomously established upon administration of the composition. The effect of the pharmaceutical composition of the invention is not dependent on any intervention required by the ED patient. This makes the pharmaceutical composition of the invention a surprisingly easy and reliable and convenient tool in solving the medical problem of the ED patient.

[0084] A fourth aspect of the invention relates to a ready-to-use applicator comprising the pharmaceutical composition of the invention or provided by the method according to the invention or obtainable by the method according to the invention, wherein the applicator comprises a flexible tip, preferably a flexible silicon tip, with an approximate diameter of between 0.30 cm and 1.00 cm, preferably between 0.50 cm and 0.65 cm, more preferably between 0.55 cm and 0.59 cm, and wherein the applicator contains between 1 and 250 unit doses of the vasoactive prostaglandin, preferably between 2 and 150 unit doses, more preferably between 3 and 100 unit doses.

[0085] As said, the pharmaceutical composition of the invention is ready-to-use with regard to administering the composition to an ED patient having the desire to present with an erection for the benefit of sexual activity. Therefore, the pharmaceutical composition of the invention is provided in an applicator which in itself is also ready-to-use. For example, the ready-to-use



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

applicator is an *Airless Applicator* pump applicator (Emphasys, BR), having a soft silicon tip with a diameter of 0.57 cm +/- 0.02 cm. When the ED patient is in need of an erection, the ready-to-use applicator comprising the ready-to-use pharmaceutical composition of the invention, is at his disposal for immediate use, according to the invention.

[0086] Applicators comprise 1 or several unit doses of the pharmaceutical composition of the invention, preferably 1 to 3 unit doses, or more than 3 unit doses. One embodiment of the invention is a ready-to-use applicator comprising the pharmaceutical composition of the invention, wherein the applicator comprises 1 to 3 unit doses of said composition, or a multiple of 2 or 3 unit doses, preferably about 100 unit doses. Preferably, a unit dose of the vasoactive prostaglandin, preferably alprostadil, in the pharmaceutical composition of the invention is comprised in between 0.010 to 0.040 gram of the composition, more preferably in about 0.020 gram. Preferably, a unit dose of the vasoactive prostaglandin in the pharmaceutical composition of the invention, preferably alprostadil, is between 50 and 500 microgram, more preferably, 100 or 200 or 300 microgram, most preferably, about 100 microgram. A preferred embodiment of the invention is the ready-to-use applicator comprising the pharmaceutical composition of the invention, wherein the vasoactive prostaglandin is alprostadil, and wherein the applicator comprises about 250 unit doses of about 100 microgram of the alprostadil, wherein each unit dose is comprised in about 0.020 gram of the composition, according to the invention.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

[0087] The ready-to-use applicator according to the invention, comprising the pharmaceutical composition of the invention is a single-use applicator, preferably a multiple-use applicator. The single-use applicator of the invention preferably contains between 1 to 5 unit doses of the vasoactive prostaglandin, preferably alprostadil, preferably between 1 to 3 unit doses. The multiple-use applicator of the invention preferably contains between 30 to 250 unit doses preferably each of about 0.020 gram, preferably comprising about 100 microgram alprostadil. According to the invention, pharmaceutical composition remaining in the ready-to-use multiple-use applicator, after use of the applicator, is stored again refrigerated, preferably at between 2°C and 8°C.

[0088] One embodiment of the invention is the pharmaceutical composition for use in the treatment of erectile dysfunction according to the invention, wherein said pharmaceutical composition is administered with the ready-to-use applicator of the invention.

[0089] One embodiment of the invention is a ready-to-use applicator comprising the pharmaceutical composition according to the invention for use in the treatment of erectile dysfunction according to the invention, wherein said applicator is adapted for positioning at the rim and above the meatus of the glans penis and wherein administration of said composition is at the rim of the meatus and into the fossa navicularis.

[0090] One embodiment of the invention is the use of the pharmaceutical composition of the invention or obtainable by the method of the invention for the manufacture of a medicament, wherein the medicament is administered with the ready-to-use applicator of the invention.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



[0091] The ready-to-use applicator comprising the pharmaceutical composition of the invention provides numerous benefits in view of current applicators comprising current pharmaceutical compositions comprising a vasoactive prostaglandin. The soft and flexible tip, e.g. a silicon tip, allows for convenient and painless adaptation of the applicator to the rim of the meatus. The dimension of the flexible tip, i.e. the tip having a diameter of between 0.30 cm and 1.00 cm, preferably about 0.57 cm, is such that the tip is easily positioned at the rim of the meatus whereby the opening of the tip is simultaneously positioned above the meatus. Herewith, dispensing pharmaceutical composition of the invention with the applicator allows for precise and efficient administration of the composition both in part at the rim of the meatus and in part inside the fossa navicularis.

[0092] One embodiment of the invention is the pharmaceutical composition for use in the treatment of erectile dysfunction according to the invention, wherein said pharmaceutical composition is administered with the ready-to-use applicator of the invention and wherein the administered dose of the vasoactive prostaglandin is between 50 to 500 microgram, preferably between 100 to 300 microgram, more preferably about 100 microgram or about 200 microgram or about 300 microgram, wherein the vasoactive prostaglandin preferably is alprostadil.

[0093] A fifth aspect of the invention relates to a kit comprising:

- a. the ready-to-use applicator comprising the pharmaceutical composition of the invention;
- b. a container for storage of the applicator and for maintaining the temperature of the pharmaceutical



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

composition in the applicator at or below a predetermined temperature for a predetermined period of time; and

c. instructions regarding storage and use of the applicator and use of the pharmaceutical composition.

[0094] One embodiment of the invention is a kit of the invention, wherein the container comprises one or more of the materials selected from polyamide filament, ethylene vinyl acetate, polystyrene, or any combination thereof, and wherein the predetermined temperature is set to between 2°C to 15°C, preferably between 2°C to 12°C, more preferably to about 8°C, and wherein the predetermined period of time is set to between 1 hour to 12 hours, preferably to between 3 hours to 8 hours, more preferably to about 4 hours, according to the invention.

[0095] A further aspect of the invention relates to a method of treatment of erectile dysfunction, wherein the pharmaceutical composition of the invention is administered to a patient in need thereof.

[0096] An aspect of the invention is the use of the pharmaceutical composition of the invention for the treatment of erectile dysfunction.

[0097] An aspect of the invention is a method of treating a patient suffering from erectile dysfunction comprising administering the pharmaceutical composition of the invention to the patient.

[0098] An aspect of the invention is the administration of the pharmaceutical composition of the invention for treating erectile dysfunction.

[0099] An aspect of the invention is the pharmaceutical composition of the invention for treating erectile dysfunction.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

[0100] The present invention will be illustrated further by means of the following non-limiting Examples.

EXAMPLES

[0101] EXAMPLE 1

Preparation of a pharmaceutically acceptable carrier

[0102] Batches of a pharmaceutically acceptable carrier I, referred to as 'Batch A' and 'Batch B', were prepared by mixing pharmaceutically acceptable excipients selected from excipients promoting skin permeation of API, excipients aiding in emulsifying the carrier, excipients for preservation of the carrier. The excipients promoting skin permeation of API are altogether also referred to as skin penetration enhancer system. The pharmaceutically acceptable carrier I is a cream and is commercially available under the trade name *Pentravan* (Fagron).

[0103] For Batch A and Batch B, the excipients promoting skin permeation of API were isopropyl myristate, lecithin, isopropyl palmitate and urea; the excipients aiding in emulsifying the carrier were water, glyceryl stearate, stearic acid, PEG 40 stearate, the poly (dimethylsiloxane)-silicon dioxide simethicone, cetylalcohol, stearylalcohol, the high-molecular cross-linked polymer of acrylic acid Carbomer 980 NF Polymer; and the excipients for preservation of the carrier were potassium sorbate, EDTA, benzoic acid, sorbic acid, butylated hydroxytoluene. The following amounts of pharmaceutically acceptable excipients were mixed for Batch A and Batch B:

11.86% by weight isopropyl myristate;

3.13% by weight lecithin;

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



3.13% by weight isopropyl palmitate;  
1.90% by weight urea;  
61.78% by weight water;  
4.75% by weight glyceryl stearate;  
4.75% by weight stearic acid;  
4.75% by weight PEG 40 stearate;  
1.90% by weight simethicone;  
0.95% by weight cetylalcohol;  
0.48% by weight stearylalcohol;  
0.19% by weight potassium sorbate;  
0.10% by weight EDTA;  
0.10% by weight benzoic acid;  
0.10% by weight sorbic acid;  
0.10% by weight butylated hydroxytoluene;  
0.09% by weight Carbomer 980 NF Polymer.

[0104] The pharmaceutically acceptable carrier I is a medium viscous cream having a density of between 0.97 to 1.00 g/ml. The viscosity is between 40.000 to 150.000 mPa.s. The pH is between 4.5 and 5.5.

[0105] For Batch A, the density was 0.98 g/ml. Viscosity at 25°C was 61.348 mPa.s. PH was 5.3. Values for Batch B were similar.

[0106] The pharmaceutically acceptable carrier I as described was specially designed for enabling prostaglandin in the pharmaceutical composition comprising vasoactive prostaglandin and a pharmaceutically acceptable carrier according to the invention, to reach the main action receptor in the corpus cavernosum penis. With regard to the efficiency and efficacy of the cream, the excipients promoting skin permeation were essential in the pharmaceutically acceptable carrier I.

[0107] An alternative combination of excipients promoting skin permeation in the

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

pharmaceutically acceptable carrier according to the invention comprises lecithin, isopropyl palmitate, urea and a polaxamer, preferably Polaxamer 407, wherein isopropyl myristate is omitted in the carrier.

[0108] Alternative excipients aiding in emulsifying the carrier in the pharmaceutically acceptable carrier according to the invention comprise a thickener such as xanthan gum, which is more stable than thickener Carbomer 980 NF Polymer of pharmaceutically acceptable carrier I according to the invention, for further improvement of the stability of the cream. Xanthan gum is a polysaccharide secreted by the bacterium *Xanthomonas campestris*, known in the art.

[0109] Alternative excipients aiding in emulsifying the carrier in the pharmaceutically acceptable carrier according to the invention comprise anti-oxidant alpha tocoferol in the preservative system of the cream.

[0110] The pharmaceutically acceptable carrier I has been proven to efficiently aid the percutaneous absorption of e.g. hormones, showing the beneficial permeation performance of the transdermal vehicle cream [Polonini et al. (2014)].

[0111] A second pharmaceutically acceptable carrier II was prepared similarly, and a Batch C consisted of:

Cetyl alcohol 1.75% by weight;  
Stearyl alcohol 0.8% by weight;  
Glyceryl monostearate 5.0% by weight;  
Simethicone emulsion 30% USP (DC-7-9245 30%) 2.0%  
by weight;  
Stearin (triple-pressed stearic acid) 4.0% by  
weight;  
Sorbic acid 0.2% by weight;

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

Benzoic acid 0.1% by weight;  
 Isopropyl palmitate 6.0% by weight;  
 BHT (Butylated hydroxytoluene) 0.1% by weight;  
 Soy lecithin granulated 3.3% by weight;  
 Alpha tocopherol 0.1% by weight;  
 Urea 2.0% by weight;  
 Potassium sorbate 0.2% by weight;  
 PEG-40 Stearate (Lipopeg 39-S) 2.0% by weight;  
 Xanthan Gum 0.15% by weight;  
 Ethoxydiglycol 2.5% by weight;  
 EDTA- $\text{Na}_2$  0.1% by weight;  
 Purified Water 62.2% by weight;  
 Aminomethylpropanol (AMP-95) 50% solution 2.5% by weight;  
 Polaxamer 407 20% (w/v) aqueous solution 5.0% by weight; and  
 Citric acid 20% (w/v) solution qs pH 5.5-6.0.

[0112] The excipients promoting permeation of an API through the skin, comprised in pharmaceutically acceptable carrier II, consist of isopropyl palmitate (penetration enhancer), soy lecithin (penetration enhancer), ethoxydiglycol (penetration enhancer), urea (penetration enhancer) and Polaxamer 407 (tensoactive penetration enhancer).

[0113] Batches of pharmaceutically acceptable carrier were tested for their microbial load. The total aerobic microbial count (TAMC) was determined, as well as the total yeast and mold count (TYMC), the load of *Pseudomonas aeruginosa* and the load of *Staphylococcus aureus*. TAMC should be at or below 1.000 CFU/g, TYMC should be at or below 100 CFU/g.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



[0114] For example, for Batch A of pharmaceutically acceptable carrier I, the microbial load was tested and was within the aforementioned specifications.

[0115] EXAMPLE 2

Preparation of a pharmaceutical composition comprising vasoactive prostaglandin and a pharmaceutically acceptable carrier

[0116] The pharmaceutical composition comprising vasoactive prostaglandin and a pharmaceutically acceptable carrier according to the invention was prepared by mixing alprostadil dissolved in Transcutol P with Batch A of pharmaceutically acceptable carrier I (see above). Alprostadil was purchased from Shanghai Bioman Pharma Limited (China).

[0117] Alprostadil is the synthetic form of natural prostaglandin E<sub>1</sub>. The molecular formula is C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> and the IUPAC name is 7-[(1R,2R,3R)-3-hydroxy-2-[(3S)-3-hydroxyoct-1-en-1-yl]-5-oxocyclopentyl]heptanoic acid or 7-[(1R,2R,3R)-3-hydroxy-2-[(E,3S)-3-hydroxyoct-1-enyl]-5-oxocyclopentyl]heptanoic acid.

[0118] Ten mg of alprostadil was solubilized in the solvent 2-(2-ethoxyethoxy)ethanol Transcutol P; Transcutol P was added to the alprostadil up to a final solution 400 mg in weight. The 400 mg of completely solubilized alprostadil in Transcutol P (comprising 10 mg alprostadil) was added to 1600 mg of Batch A of pharmaceutically acceptable carrier I, and the cream was completely homogenized. The pharmaceutical formulation is kept refrigerated at between 2°C and 8°C. Alprostadil concentration: 100 microgram per 20 mg of the

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

pharmaceutical formulation. Viscosity of the pharmaceutical composition was similar to the viscosity of the cream.

[0119] Airless Applicator pump applicator (Emphasys, BR) were filled with the pharmaceutical formulation. The applicators comprised a flexible silicon tip with an external diameter of 5.70 mm +/- 0.20 mm and an outlet of the tip with a diameter of 0.70 mm +/- 0.05 mm. See Fig. 1B. One pump with the applicator dispensed 20 mg of the pharmaceutical formulation, comprising 100 microgram alprostadil. An applicator had a capacity of 5 gram, having dimensions of 126 mm times 17 mm.

[0120] Applicators were individually packed in a thermal case having dimensions of 17 cm times 4 cm times 4 cm. The case was a packing set thermic framed in ethylene vinyl acetate, coated in the polyamide filament material helanca, with a double cradle in the closed-cell extruded polystyrene foam Styrofoam. The thermal case kept the filled applicator at a temperature at or below 8°C for at least 4 hours (thermal case placed at ambient temperature).

[0121] The thermal case comprising an applicator filled with the pharmaceutical formulation was supplied with instructions on storage and use of the applicator and the pharmaceutical composition of the invention, according to the invention.

[0122] Alternatively, similar to the pharmaceutical formulation described above, the 400 mg of completely solubilized alprostadil in solvent (comprising 10 mg alprostadil) was added to 1600 mg of Batch C of pharmaceutically acceptable carrier II, and the cream was completely homogenized.

[0123] EXAMPLE 3

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

Use of the pharmaceutical composition comprising vasoactive prostaglandin and a pharmaceutically acceptable carrier according to the invention, in the treatment of erectile dysfunction

[0124] The pharmaceutical composition comprising vasoactive prostaglandin and a pharmaceutically acceptable carrier according to the invention was tested for its efficacy in a clinical trial with 64 human male patients included.

[0125] The tested pharmaceutical composition was the composition according to the invention, prepared as outlined in Example 2, wherein the 400 mg of completely solubilized alprostadil in solvent (comprising 10 mg alprostadil) was added to 1600 mg of Batch A of pharmaceutically acceptable carrier I, followed by complete homogenization of the cream.

[0126] **Trial participants**

[0127] All patients presented themselves spontaneously to urological medical appointment with erectile dysfunction as main complaint or erectile dysfunction previous diagnosis or previous erectile penile prosthesis use.

[0128] Number of patients (n): 64. Age from 27 to 73 years old.

38 patients with hypertension

12 patients with diabetes

2 patients with Peyronie disease

4 patients with premature ejaculation

5 patients with ADAM

3 patients with prosthesis penile (cold glans syndrome)

[0129] **Methodology**

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



[0130] All patients were subjected to the pharmaceutical composition of the invention (see Example 2 for details; pharmaceutically acceptable carrier I) using the ready-to-use applicator comprising alprostadil in cream (200 microgram per dose according to the invention; 2 pumps of the applicator per occasion). Patients were provided with instructions with regard to the use of the read-to-use applicator comprising the pharmaceutical composition of the invention.

[0131] The instructions in brief: The ready-to-use applicator had to be kept cool up to just prior to use. Patients were instructed to expose the glans (head of the penis), hold it between fingers promoting opening of the urethral meatus hole (tip of the penis). With their other hand, ED patients had to held the applicator with the silicon tip at the orifice and to press the embolus until to the end so that the pharmaceutical composition (here, alprostadil in Pentravan cream) was applied inside the urethral meatus (penis orifice) and in its surroundings, between 5 to 15 minutes before intercourse. Upon administering the pharmaceutical composition, the composition partly remains on the skin of the glans penis and partly enters the fossa navicularis. The part remaining at the glans penis had to be massaged gently until the pharmaceutical composition was absorbed (taking on average 15 seconds of rubbing). The applicator with the remaining pharmaceutical composition had to be stored at 2°C to 8°C after administering the composition.

[0132] **Results**

[0133] General results

[0134] Sixty patients (93,75%) presented efficient clinical response and 4 of them did not present

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

response: one of the non-responders, 39 years old with premature ejaculation, 2 of the non-responders with IV grade hypertension and insulin dependent diabetes and one non-responder in late post-operative of removal of penile prosthesis process due to infection.

[0135] Tree of the patients with penile prosthesis with cold glans syndrome presented satisfactory orvery satisfactory clinical response.

[0136] Penetration capacity using OATES classification:

Grade 0 - 4 patients

Grade 1 - 7 patients

Grade 2 - 11 patients

Grade 3 - 42 patients

[0137] Prolonged erection (priapism) - no patient

60 to 80 minutes erection - 2 patients

30 to 60 minutes erection - 5 patients

10 to 30 minutes erection - 31 patients

05 to 10 minutes erection - 16 patients

< 05 minutes erection - 6 patients

no erection - 4 patients (i.e. patients with no clinical response)

[0138] Adverse reactions

Glans hyperemia - 13 patients

Dysuria - 1 patient

Urethral burning - 3 patients

Changes in heart frequency (not more than 15% compared before test) - 3 patients

Elevated blood pressure more than 20% from baseline - 2 patients

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

Elevated blood pressure between 15% to 20% from baseline - 1 patient

Elevated blood pressure between 10% to 15% from baseline - 3 patients

Elevated blood pressure between 05% to 10% from baseline - 1 patient

Headache (not associated with elevated blood pressure or heart frequency) - 2 patients

[0139] Additional observations

[0140] Fear of application if alone - 1 patient

[0141] **Satisfaction with the product**

[0142] 56 patients declared satisfied or very satisfied.

[0143] 4 patients declared little satisfied and 4 patients were dissatisfied.

[0144] **Conclusion**

[0145] Sixty patients (93,75%) presented efficient clinical response and 60 patients (93,75%) were satisfied.

[0146] **EXAMPLE 4**

Preservation of the pharmaceutical composition

[0147] Applicators filled with pharmaceutical composition according to the invention were cooled to a temperature between 2°C and 8°C. Applicators were *Airless Applicator* pump applicators (Emphasys, BR). The applicators were then individually packed in a thermal case ('cooling case') having dimensions of 17 cm times 4 cm times 4 cm. The case was a packing set thermic framed in ethylene vinyl acetate, coated in the polyamide filament material *helanca*,

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



with a double cradle in the closed-cell extruded polystyrene foam *Styrofoam*. The thermal case kept the pre-cooled filled applicators at a temperature between 2°C and 8°C for 4 hours (thermal case placed at ambient temperature).

[0148] EXAMPLE 5

Skin penetration of testosterone in pharmaceutically acceptable carrier

[0149] Batches of pharmaceutically acceptable carrier I (Pentravan; see above) and pharmaceutically acceptable carrier II (see above) were supplied with testosterone, to a final testosterone concentration of 50 milligram per gram of the cream. Of the pharmaceutically acceptable carrier I and II with testosterone, 8.40 mg was applied on dermatomed human skin (male, 30 years of age). The dermatomed skin sample had a thickness of 500 micrometer. Thus, 0.42 mg testosterone was applied onto the skin with the creams, i.e. 0.27 microgram per cm<sup>2</sup> skin. Testosterone absorption was followed in time at t = 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h and 24 h. Permeation of testosterone through the skin was profiled. Data was gathered using HPLC and HPLC chromatograms were analyzed with regard to amount of testosterone present in an HPLC sample.

[0150] For the pharmaceutically acceptable carrier I (Pentravan), 57.3% of the testosterone applied to the skin was absorbed by the skin. For the pharmaceutically acceptable carrier II, 69.4% of the testosterone applied to the skin was absorbed by the skin.

[0151] These data demonstrate the applicability and the efficiency of the two pharmaceutically acceptable carriers with regard to facilitating the transfer of an active pharmaceutical ingredient through the human skin. Furthermore, these data

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

demonstrate that both carriers have similar efficiency with regard to facilitating skin penetration of the compound.

[0152] Based on these results and based on the clinical trial data obtained with the pharmaceutical composition comprising vasoactive prostaglandin and the pharmaceutically acceptable carrier I according to the invention (outlined in Example 3), pharmaceutically acceptable carrier I and II are equally suitable for use in the pharmaceutical composition comprising vasoactive prostaglandin and a pharmaceutically acceptable carrier according to the invention.

[0153] EXAMPLE 6

Viscosity of the pharmaceutical compositions

[0154] Viscosity of pharmaceutically acceptable carrier I (Pentravan; Fagron B.V., The Netherlands) at 25°C is between 40.000 mPa.s and 150.000 mPa.s and preferably between about 50.000 mPa.s to 80.000 mPa.s.

[0155] The pharmaceutical composition according to the invention has substantially the same viscosity as the pharmaceutically acceptable carrier comprised in the pharmaceutical composition.

[0156] The viscosity of pharmaceutically acceptable carrier I comprising 20% by weight solvent, i.e. Transcutol P, was determined at 20,5°C and at 4°C. The pharmaceutically acceptable carrier with the indicated amount of solvent reflects the composition of the pharmaceutical composition outlined in Example 2, as used for the clinical trial outlined in Example 3.

[0157] **Method**

[0158] The viscosity measurement was carried out in a rotational viscosimeter (Fungilab; model Visco Basic Plus), equipped with a Heldal Unit (used for

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

determining viscosity of substances that do not flow). Spindle PB at 4 rpm was used for the determining of viscosity at room temperature and Spindle PD at 2 rpm for the determination of viscosity at 4°C. Samples of the pharmaceutically acceptable carrier I comprising 20% by weight Transcutol P were preserved in tight closed vases and protected from direct light, before measurements.

[0159] **Results**

[0160] The viscosity of pharmaceutically acceptable carrier I comprising 20% by weight Transcutol P was 70.940,0 mPa.s at 20,5°C (ambient temperature). The viscosity of pharmaceutically acceptable carrier I comprising 20% by weight Transcutol P was 676.550,0 mPa.s at 4°C.

REFERENCES

- H.C. Polonini, M.A.F. Brandao, A.O Ferreira, C. Ramos, N.R.B. Raposo, Evaluation of percutaneous absorption performance for human female sexual steroids into Pentravan cream, International Journal of Pharmaceutical Compounding, Vol. 18 No. 4, July-August 2014, pp. 332-340.
- Moncada & B. Cuzin, Clinical efficacy and safety of Vitaros®/Vivirec® (Alprostadil cream) for the treatment of erectile dysfunction, Urologia, 2015, published online at 3 March 2015.
- K. Moisisdis, N. Kalinderis, K. Hatzimouratidis, Current role of local treatments for erectile dysfunction in the real-life setting, Current Opinion in Urology, 2016, Vol.26, pp. 123-128.
- H. Padma-Nathan & J.L. Yeager, An integrated analysis of alprostadil topical cream for the treatment of



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



erectile dysfunction in 1732 patients, *Journal of Urology*, 2006 Vol. 68, pp. 386-391.

- E. Becher, Topical alprostadil cream for the treatment of erectile dysfunction, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2004 Vol. 5 No. 3, pp. 623-632.

- P. Costa & A.-J. Potempa, Intraurethral alprostadil for erectile dysfunction, *Drugs*, 2012 Vol. 72 No. 17, pp. 2243-2254.

- Saleh, H. Abboudi, M.B. Ghazal-Aswad, E.K. Mayer, J.A. Vale, Management of erectile dysfunction post-radical prostatectomy, *Research and Reports in Urology* 2015 Vol. 7, pp. 19-22.

- S. Leungwattanakij, V. Flynn, W.J.G. Hellstrom, Intracavernosal injection and intraurethral therapy for erectile dysfunction, *Urologic Clinics of North America*, May 2001, Vol. 28 No. 2, pp. 343-354.

- Datasheet for Polaxamer 407, sold under the tradename *Kolliphor P 407* by BASF, dated 24 April 2013.

- Datasheet for Carbopol 980 NF Polymer, of 16 January 2015, Lubrizol (BE).

- Handling sheet *TRANSCUTOL P*, Gattefossé, Saint Priest, France, dated 29 June 2010.

- Technical Data sheet *TRANSCUTOL P*, specification number 3260 / 4, dated 22 September 2008, Gattefossé, Saint Priest, France.

- ANGUS Chemie GmbH Technical Data Sheet AMP-95, CAS Registry No. 124-68-5, ANGUS Chemie GmbH, Ibbenbüren, DE.

- Safety Data Sheet, Ixom Operations Pty Ltd (Bronson & Jacobs division), Villawood, AU, dated 20 October 2015 - Version 3.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

CLAIMS

1. Pharmaceutical composition comprising vasoactive prostaglandin and a pharmaceutically acceptable carrier, said carrier comprising:

- a. lecithin;
- b. isopropyl palmitate; and
- c. urea,

wherein said carrier further comprises either isopropyl myristate or a polaxamer, preferably Polaxamer 407, and

wherein the carrier is formulated as a cream with a viscosity at 25°C of between

25.000 to 200.000 mPa.s.

2. Pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the vasoactive prostaglandin is selected from natural prostaglandin E1, synthetic prostaglandin, preferably synthetic prostaglandin E1, more preferably alprostadil, a functional derivative of any of these prostaglandins, or any combination of these prostaglandins and/or a functional derivative thereof.

3. Pharmaceutical composition according to claim 2, wherein the vasoactive prostaglandin is alprostadil.

4. Pharmaceutical composition according to any of the claims 1 to 3, wherein the composition comprises between 0.3 and 1.0 % by weight vasoactive prostaglandin, preferably about 0.5% by weight.

5. Pharmaceutical composition according to any of the claims 1 to 4, wherein the pharmaceutically acceptable carrier comprises between 10% and 14% by weight isopropyl myristate, between 2.5% and 3.5% by weight lecithin, between 2.5% and 3.5% by weight isopropyl

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

palmitate and between 1.5% and 2.5% by weight urea, preferably about 11.86%, 3.13%, 3.13% and 1.90% by weight, respectively, and between 76.5% to 83.5% by weight of further pharmaceutically acceptable excipients altogether.

6. Pharmaceutical composition according to any of the claims 1 to 4, wherein the pharmaceutically acceptable carrier comprises between 2.8% and 3.8% by weight lecithin, between 5.0% and 7.0% by weight isopropyl palmitate, between 0.5% and 2.0% by weight of a polaxamer, preferably Polaxamer 407 and between 1.5% and 2.5% by weight urea, preferably about 3.3%, 6.0%, 1.0% and 2.0% by weight, respectively, and between 84.7% to 90.2% by weight of further pharmaceutically acceptable excipients altogether.

7. Pharmaceutical composition according to any of the claims 1 to 6, wherein the pH of the composition is between 4.0 and 6.0, preferably between 4.5 and 5.5.

8. Pharmaceutical composition according to any of the claims 1 to 7, wherein the pharmaceutically acceptable carrier comprises:

- i. water;
- ii. glyceryl stearate;
- iii. stearic acid;
- iv. polyethylene glycol 40 stearate;
- v. poly (dimethylsiloxane)-silicon dioxide, preferably simethicone;
- vi. cetylalcohol;
- vii. stearylalcohol;
- viii. potassium sorbate;
- ix. ethylenediaminetetraacetic acid;
- x. benzoic acid;
- xi. sorbic acid; and
- xii. butylated hydroxytoluene.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



9. Method for preparing the pharmaceutical composition of any of the claims 1 to 8, comprising the steps of:

a. providing a pharmaceutically acceptable carrier wherein the carrier is formulated as a cream with a viscosity at 25°C of between 25.000 to 200.000 mPa.s, preferably between 40.000 to 150.000 mPa.s, more preferably between 50.000 to 100.000 mPa.s, said carrier comprising:

- i. lecithin;
- ii. isopropyl palmitate; and
- iii. urea,

and said carrier further comprising either isopropyl myristate or a polaxamer, preferably Polaxamer 407;

b. providing a vasoactive prostaglandin, preferably alprostadil, and a solvent;

c. dissolving said prostaglandin in the solvent; and

d. mixing the dissolved vasoactive prostaglandin with said carrier,

wherein the pH of the carrier is between 4.0 and 6.0, preferably between 4.5 and 5.5, and the pharmaceutical composition is refrigerated to between about 2°C to about 8°C.

10. Use of the pharmaceutical composition of any of the claims 1 to 8 or obtainable by the method of claim 9 for the manufacture of a medicament.

11. Use according to claim 10, wherein the medicament is for the treatment of erectile dysfunction.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

12. Use according to claim 10 or 11, wherein the medicament is administered at the rim of the meatus of the glans penis and into the fossa navicularis.

13. Ready-to-use applicator comprising the pharmaceutical composition of any of the claims 1 to 8 or obtainable by the method of claim 9, wherein the applicator comprises a flexible tip, preferably a flexible silicon tip, with an approximate diameter of between 0.30 cm and 1.00 cm, preferably between 0.50 cm and 0.65 cm, more preferably between 0.55 cm and 0.59 cm, and wherein the applicator contains between 1 and 250 unit doses of the vasoactive prostaglandin, preferably between 2 and 150 unit doses, more preferably between 3 and 100 unit doses.

14. Use according to any of the claims 10 to 12, wherein the medicament is administered with the ready-to-use applicator of claim 13.

15. Kit comprising:

a. the ready-to-use applicator comprising the pharmaceutical composition of claim 13;

b. a container for storage of said applicator and for maintaining the temperature of said pharmaceutical composition in the applicator at or below a predetermined temperature for a predetermined period of time; and

c. instructions regarding storage and use of the applicator and use of the pharmaceutical composition.

16. Kit according to claim 15, wherein the container comprises one or more of the materials selected from polyamide filament, ethylene vinyl acetate, polystyrene, or any combination thereof, and wherein the predetermined temperature is set to between 2°C to 15°C, preferably between 2°C to 12°C, more preferably to about 8°C, and wherein the predetermined period of time is set to

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

between 1 hour to 12 hours, preferably to between 3 hours to 8 hours, more preferably to about 4 hours.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

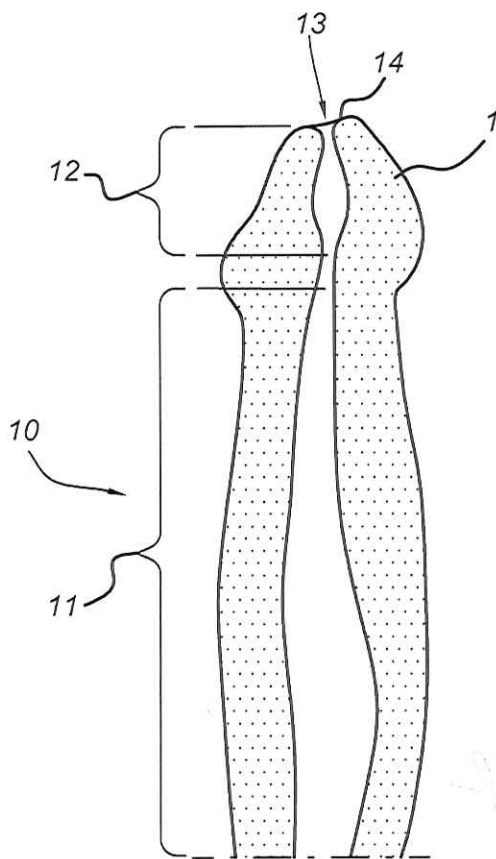
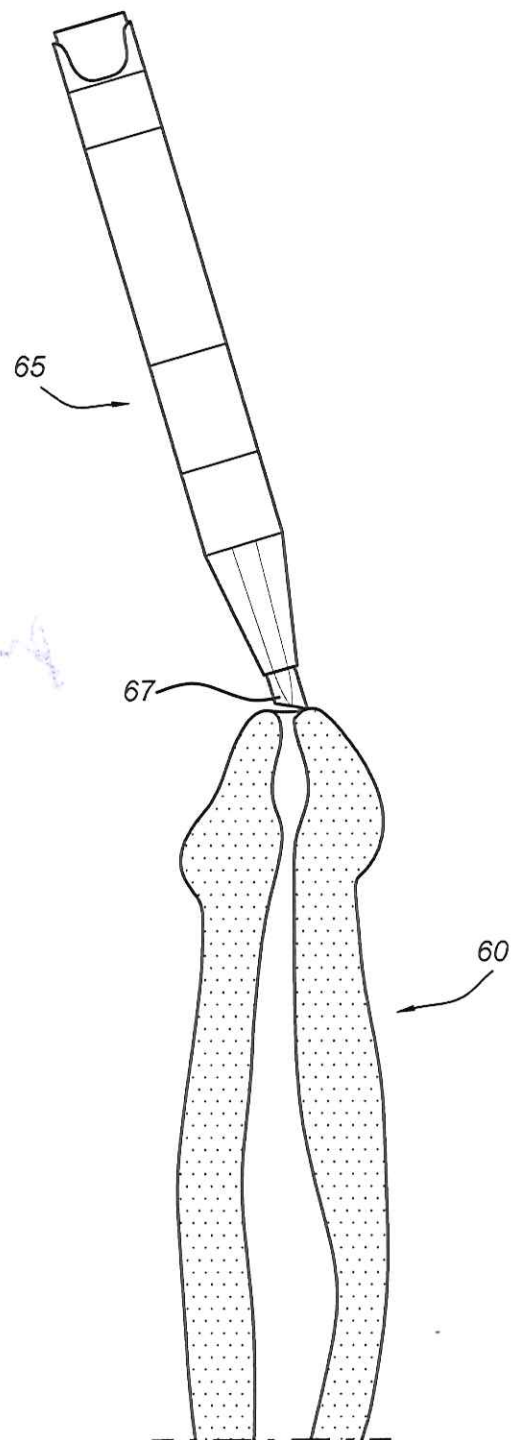
CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



**Fig. 1A****Fig. 1B**

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

Abstract

The present invention concerns the field of a pharmaceutical composition for treatment of male erectile dysfunction. The present invention also concerns a method for providing said pharmaceutical composition and an applicator containing said pharmaceutical formulation. Furthermore, the invention concerns the use of the pharmaceutical composition and the applicator with the pharmaceutical composition in the treatment of male erectile dysfunction. Finally, the invention concerns a kit comprising an applicator containing the pharmaceutical composition for treatment of male erectile dysfunction, a cooling container and instructions.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



## Outras petições

**Número do Processo:** BR 10 2016 015716 1

### Dados do Depositante (71)

---

Depositante 1 de 1

**Nome ou Razão Social:** Fagron B.V.

**Tipo de Pessoa:** Pessoa Jurídica

**CPF/CNPJ:** NL0015707889

**Nacionalidade:** Holandesa

**Qualificação Jurídica:** Pessoa Jurídica

**Endereço:** Lichtenauerlaan 182, 3062 ME Rotterdam

**Cidade:**

**Estado:**

**CEP:**

**País:** Holanda

**Telefone:**

**Fax:**

**Email:** montaury@montaury.com.br

### Referência Petição

---

**Pedido :** BR 102016015716-1

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



## Dados do Procurador

---

### Procurador:

**Nome ou Razão Social:** Ricardo Pernold Vieira de Mello

**Numero OAB:**

**Numero API:** 999

**CPF/CNPJ:** 33889341772

**Endereço:** Av. Nilo Peçanha, 11, Sala 905, Centro

**Cidade:** Rio de Janeiro

**Estado:** RJ

**CEP:** 20020-100

**Telefone:** (21) 2524-0510

**Fax:** (21) 2240-1524

**Email:** mail@vieirademello.com.br

### Escritório:

**Nome ou Razão Social:** Vieira de Mello Advogados

**CPF/CNPJ:** 42285056000180

## Documentos anexados

---

| Tipo Anexo               | Nome                              |
|--------------------------|-----------------------------------|
| Esclarecimento           | Esclarecimento complementação.pdf |
| Relatório Descritivo     | BR1020160157161 relatório.pdf     |
| Reivindicação            | BR1020160157161 reivind.pdf       |
| Desenho                  | FIGURA.pdf                        |
| Resumo                   | BR1020160157161 resumo.pdf        |
| Procuração               | POA.pdf                           |
| Comprovante de pagamento | GUIA COMPLEMENTAÇÃO.pdf           |

### Declaração de veracidade

---

☒ Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

### Obrigado por acessar o Peticionamento Eletrônico

---

#### **PETICIONAMENTO ELETRÔNICO**

Este pedido foi enviado pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 01/08/2016 às 17:49

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

PROCESSO: BR 10 2016 015716-1, DE 05/07/2016  
TITULAR: FAGRON B.V.  
TÍTULO: "PROCESSO E COMPOSIÇÃO E KIT PARA TRATAMENTO DE  
DISFUNÇÃO ERÉTIL"

### ESCLARECIMENTO

1. O pedido acima corresponde a fase nacional iniciada no Brasil em 05/07/2016. Dos documentos apresentados constavam requerimento (formulário 1.03), contendo dados relativos ao Depositante e ao Inventor bem como um quadro reivindicatório em língua vernácula.
2. A Requerente vem cumprir agora as exigências constantes da Resolução 77, de 18/03/2013, ou seja, a apresentação de texto em língua vernácula do pedido (relatório descritivo, reivindicações, desenho e resumo) conforme depósito inicial.
3. Ademais, a Requerente esclarece que no formulário de depósito, protocolado sob o nº 870160033949, por um erro de digitação, constou incorretamente a nacionalidade do inventor **GERALDINO GABRIEL NEDER** como Espanhola.  
  
Ocorre que, entretanto, que a nacionalidade correta do inventor é Brasileira (BR) com o nº e C.P.F. 099.393.178-24
4. Além disso, a requerente informa que o título foi alterado para "**MÉTODO, COMPOSIÇÃO E KIT PARA TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL**".

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



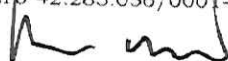
Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

5. Nestas condições, a Requerente solicita a este Instituto que seja feita a devida anotação no pedido de patente em epígrafe.

Nestes Termos,  
Pede Deferimento.

Rio de Janeiro, 22/07/2016

VIEIRA DE MELLO ADVOGADOS  
CNPJ 42.285.056/0001-80



---

ROBERTO PERNOLD VIEIRA DE MELLO  
CPF: 314.070.137-34 OAB/RJ 25.199

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



"MÉTODO, COMPOSIÇÃO E KIT PARA TRATAMENTO DA  
DISFUNÇÃO ERÉTIL"

CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção se refere ao campo das composições farmacêuticas para o tratamento de disfunção erétil masculina. A presente invenção também se refere a um método para proporcionar a referida composição farmacêutica e um aplicador contendo a referida formulação farmacêutica. Além disso, a invenção se refere à composição farmacêutica e ao aplicador com a composição farmacêutica para utilização no tratamento da disfunção erétil masculina. Finalmente, a invenção se refere a um kit compreendendo um aplicador que contém uma composição farmacêutica para o tratamento de disfunção erétil masculina, um invólucro de resfriamento e instruções.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] Aproximadamente 150 milhões de homens sofrem de disfunção erétil (ED), em todo o mundo. Terapias orais para o tratamento da ED, por exemplo, comprimidos que compreendem inibidores de fosfodiesterase tipo 5 foram desenvolvidos e têm provado ser uma primeira linha eficaz e eficiente da terapia. No entanto, uma subpopulação de homens que sofrem de ED permanece, sendo excluída do uso de tais terapias orais, devido às suas condições médicas ou histórico médico. Além disso, tais terapias orais se mostram ineficazes quando utilizadas por uma subpopulação de homens que sofrem de ED, apesar de não responderem, por exemplo, a um inibidor da fosfodiesterase tipo 5. Portanto, terapias de primeira linha alternativas para pacientes com ED excluídos de utilizar medicação oral para ED em um primeiro momento, foram pesquisados. Além disso, terapias de segunda linha aditivas foram pesquisadas, por exemplo, para utilização em terapia de combinação, para os pacientes

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

que responderam insuficientemente às terapias orais disponíveis para ED.

[0003] *Alprostadil* (denominação IUPAC: ácido 7 - [(1R, 2R, 3R) -3-hidroxi-2 -[(E, 3S)-3-hidroxi-oct-1-enil] - 5-oxociclopentil] heptanoico), a variante de síntese da prostaglandina E1 vasoativa natural (PGE1), é fortemente investigado e testado quanto à sua eficácia no tratamento da ED. O método de ação de PGE1 como alprostadil é independente da via de óxido nítrico - GMPC, que é o alvo para inibidores da fosfodiesterase tipo 5 utilizados para terapias orais. Em vez disso, alprostadil ativa a adenilato ciclase, resultando no acúmulo de cAMP, com o efeito de relaxamento do músculo liso corporal no pênis, permitindo um aumento do fluxo sanguíneo para o pênis facilitando a formação de uma ereção. Portanto, alprostadil é selecionado como uma alternativa atraente para a terapia eficaz de ED em pacientes com ED que não respondem aos inibidores de fosfodiesterase tipo 5.

[0004] O documento US5.919.474 descreve uma microesfera compreendendo, por exemplo, 500 microgramas de PGE1 para liberação na uretra do pênis. A microesfera deve ser liberada na uretra com um dispositivo, a uma profundidade de, pelo menos, 3 a 7 cm na uretra. O dispositivo compreende um dispositivo de inserção transuretral que possui um eixo dimensionado para se ajustar à uretra e que compreende a microesfera de PGE1. A inserção da haste de um aplicador a cerca de 3 a 7 cm na uretra antes da deposição de PGE1 liberando uma microesfera na uretra provoca efeitos adversos, tais como, dor em 33% a 50% dos pacientes e hemorragias em cerca de 4% dos pacientes.

[0005] O documento de Leungwattanakij e outros (*Urologic Clinics of North America*, 2001), Moisidis e

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



outros (*Current Opinion in Urology*, 2016) e Costa & Potempa (*Drugs*, 2012), alprostadil para liberação intrauretral e um método para liberação intrauretral de alprostadil, têm sido descritos. Uma microesfera compreendendo 125, 250, 500 ou 1.000 microgramas de alprostadil formulada em polietileno glicol está contida na ponta de um aplicador com uma haste oca de 3,2 cm de comprimento. A ponta é de 3 ou 6 mm de comprimento. Para administrar a microesfera de alprostadil, a haste, ou bainha, é completamente inserida na uretra distal imediatamente após a micção, e a microesfera é depositada. A microesfera de alprostadil, em seguida, é dissolvida na urina permanecendo na uretra. A inserção da haste na uretra pode provocar dor. Além disso, a deposição de uma microesfera no interior da uretra pode causar inconvenientes. Além disso, os pacientes experimentam hesitação em inserir um aplicador em seu pênis e depositar uma composição sólida dentro da uretra.

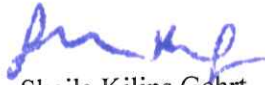
[0006] Com efeito, uma taxa de abandono de 32% em pacientes tratados com um aplicador compreendendo PGE1 e uma bainha a serem inseridos na uretra para liberação da PGE1, devido aos efeitos adversos da medicação [Saleh e outros, 2015].

[0007] No documento EP1255552B, uma composição semissólida de PGE1 para o tratamento de ED é revelada compreendendo ainda um melhorador de penetração na pele selecionado entre o grupo constituído por um 2-(amino N, N-dissubstituído) alcenoato de alquila e um (N,N-amino dissubstituído) alcenoato de álcool. A composição PGE1 semissólida é administrada na fossa navicular do pênis do paciente ED. A composição semissólida de PGE1 deve ser administrada utilizando um aplicador com uma ponta, a ponta devendo ser aplicada a uma distância de 0,5 a 2 cm dentro da fossa navicular. Como para a inserção da bainha mais

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



longa de 3 a 7 cm, conforme descrito acima, também a inserção de uma bainha de 0,5 a 2 cm de comprimento traz o risco de dor e medo ao paciente de ED. A inserção do aplicador através do meato pode provocar dor. Os pacientes experimentam hesitação quando da inserção de um aplicador em seu pênis e dentro da fossa navicular.

[0008] Como uma alternativa para as composições de PGE1 semissólidas para aplicação invasiva na uretra ou na fossa navicular por deposição utilizando uma bainha para ser inserido no interior do pênis através do meato, foram desenvolvidas as composições de PGE1 para aplicação externa [Becher, 2004; Padma-Nathan & Yeager, 2006; Moncada & Cuzin, 2015; Moisisdis e outros, 2016; pedido internacional WO2004022064A1].

[0009] O alprostadil em uma composição compreendendo potenciador da permeação na pele selecionado a partir de N,N-dimetilaminoacetato de alquila e um éster de um ácido alcanóico de N,N-dimetilalcanol foram descritos. A composição é administrada topicamente no meato da glândula. A composição é aplicada topicamente ao meato liberando gotículas da composição de alprostadil acima do meato. Doses tópicas de alprostadil foram 50, 100, 200 e 300 microgramas [Becher, 2004]. Alternativamente, as doses de 100, 200 ou 300 microgramas de alprostadil formuladas como uma composição tópica foram administradas gota a gota sobre o meato da glândula do pênis utilizando um dispensador [Padma-Nathan & Yeager, 2006]. A melhoria modesta na função erétil foi relatada em uma população de homens com ED ligeira a grave. Ainda outra formulação de alprostadil para aplicação gota a gota foi aplicada em uma ação em gotas ao meato com a ajuda de um distribuidor de [Moisisdis e outros, 2016.; Moncada & Cuzin de 2015]. Doses de alprostadil eram de 200 ou 300 microgramas. A formulação de alprostadil

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

compreendeu melhorador da absorção dodecil-2-N,N-dimetilaminopropionato-HCl. A facilidade de utilização de administração destas formulações de alprostadil sofre declínio pela dificuldade para o paciente ED para direcionar as gotículas da composição precisamente sobre o meato e a glândula do pênis. Há a preocupação com os resíduos de vazamento da composição de alprostadil, uma vez que a composição fluídica é facilmente deteriorada.

[0010] O documento WO2004022064A1 descreve uma composição para o tratamento da disfunção erétil (ED), que compreende alprostadil e intensificador de penetração de dodecil 2-(N,N-dimetilamino) propionato HCl. A composição deve ser aplicada gota a gota à fossa navicular através da aplicação de gotas da formulação ao meato uretral. A dosagem da composição compreende 100 a 400 microgramas de alprostadil. A viscosidade da composição fluídica está entre 5.000 e 20.000 mPa.s. Mais uma vez, a eficácia da administração da formulação de alprostadil é diminuída pela dificuldade do paciente ED de dirigir as gotículas da composição precisamente para o meato uretral. Além disso, os resíduos das composições e vazamento de composição de alprostadil do pênis é uma preocupação, uma vez que a composição fluídica é facilmente deteriorada.

[0011] Uma alternativa para a via de administração com base no fornecimento da composição de PGE1 ao meato ou para o meato do pênis através da aplicação da composição de PGE1 de uma maneira em gotas, a partir de uma determinada distância acima da glândula do pênis, a administração da composição de PGE1 usando um aplicador a ser pressionado sobre o conduto foi descrita no documento US20080287879A1. O aplicador compreende duas seringas, com uma primeira seringa compreendendo alprostadil liofilizado e uma segunda seringa compreendendo um gel de veículo que

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



possui um pH acima de 9. Antes da utilização da composição de alprostadil, a mesma deve ser preparada por mistura vigorosa do alprostadil liofilizado e do gel de 20-30 vezes. Antes da utilização, um adaptador do pênis fabricado de polietileno é colocado em uma extremidade de uma seringa, após a mistura. O adaptador se encaixa dentro do meato do pênis e uma vedação entre o adaptador e o meato é criada. Com isso, o fornecimento de alprostadil ao pênis é impedida. Em um grupo de estudos com homens que sofrem de ED, 40,4% tinham ereções que eram suficientes para a penetração após a administração da composição de alprostadil. Além do inconveniente do aplicador de múltiplos componentes por não ser um dispositivo pronto para uso, quando uma ereção é desejada, isto é, mistura e montagem são necessárias, o adaptador é feito de material rígido, a fim de proporcionar uma vedação com o meato. A pressão no adaptador para o meato a fim de ajustar o adaptador no interior do meato pode induzir uma sensação desagradável, por exemplo, de dor. Além disso, o tamanho do adaptador dificulta a visão apropriada no meato, enquanto se posiciona o adaptador no interior do meato. Isto introduz o risco de mau posicionamento do adaptador, e, subsequentemente, deposição da composição de alprostadil fora do local desejado, uma vez que nenhuma vedação entre o adaptador e o meato será formada.

[0012] Uma vez que todas as composições de alprostadil atualmente conhecidas e aplicadores para administração de tais composições têm as suas desvantagens, há um forte desejo de um método melhorado para a administração de uma composição de PGE1. Todas as combinações acima mencionadas de vias de administração mediante a aplicação de vários aplicadores diferentes e variando composições PGE1 têm as suas desvantagens

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



relacionadas com a baixa eficácia da terapia, ou eventos adversos ou inconvenientes quando da aplicação de um dispositivo e composição, ou dificuldades na aplicação da composição de PGE1 em a localização selecionada, ou suas combinações. O método melhorado de administração desejada de uma composição de PGE1, por conseguinte, deve proporcionar uma maneira fácil e conveniente para aplicar uma composição de PGE1, resultando no tratamento eficaz da disfunção erétil com menos efeitos colaterais.

#### SUMARIO DA INVENÇÃO

[0013] Um primeiro aspecto da presente invenção se refere a uma composição farmacêutica compreendendo prostaglandina vasoativa e um veículo farmacêuticamente aceitável, o referido veículo compreendendo:

- a. lecitina;
- b. palmitato de isopropila; e
- c. ureia,

em que o referido veículo compreende ainda qualquer miristato de isopropila ou um polaxâmero, de preferência Polaxamer 407, e em que o veículo é formulado como um creme com uma viscosidade a 25°C compreendida entre 25.000 a 200.000 mPa.s.

[0014] Um segundo aspecto da presente invenção se refere a um método para a preparação de uma composição farmacêutica da invenção, compreendendo as etapas de:

a. provisão de um veículo farmacêuticamente aceitável, em que o veículo é formulado como um creme com uma viscosidade a 25°C compreendida entre 25.000 a 200.000 mPa.s, de preferência entre 40.000 a 150.000 mPa.s, mais preferencialmente entre 50.000 a 100.000 mPa.s, o referido veículo consistindo em:

- i. lecitina;
- ii. palmitato de isopropila; e

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

iii. ureia,

e o referido veículo compreendendo ainda miristato de isopropila ou um polaxâmero, de preferência Polaxamer 407;

b. provisão de uma prostaglandina vasoativa, de preferência alprostadil, e um solvente;

c. dissolução a referida prostaglandina no solvente; e

d. mistura da prostaglandina vasoativa dissolvida com o dito veículo,

em que o pH do veículo situa-se entre 4,0 e 6,0, de preferência entre 4,5 e 5,5, e a composição farmacêutica é refrigerada até entre cerca de 2°C a cerca de 8 °C.

[0015] Um terceiro aspecto da presente invenção se refere a uma composição farmacêutica da invenção ou obténivel pelo processo da presente invenção para utilização no tratamento de disfunção erétil.

[0016] Um quarto aspecto da presente invenção se refere a um aplicador pronto para uso compreendendo uma composição farmacêutica da invenção ou obténivel pelo método da invenção, em que o aplicador compreende uma ponta flexível, de preferência, uma extremidade de silicone flexível, com um diâmetro aproximado de entre 0,30 cm e 1,00 cm, preferencialmente entre 0,50 cm e 0,65 cm, mais preferencialmente entre 0,55 cm e 0,59 cm, e em que o aplicador contém entre 1 e 250 doses unitárias de prostaglandina vasoativa, de preferência entre 2 e 150 unidades de dosagem, mais de preferência entre 3 e 100 doses unitárias.

[0017] Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica da invenção, em que a referida composição farmacêutica é administrada com o aplicador pronto para uso da invenção.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

[0018] Um quinto aspecto da presente invenção se refere a um kit compreendendo:

a. um aplicador pronto para uso, compreendendo a composição farmacêutica da invenção ou obtenível pelo método da invenção;

b. um invólucro para o armazenamento do aplicador e para manter a temperatura da composição farmacêutica no aplicador em ou abaixo de uma temperatura predeterminada durante um período de tempo predeterminado; e

c. instruções em relação ao armazenamento e utilização do aplicador e a utilização da composição farmacêutica.

[0019] Um sexto aspecto da presente invenção é a utilização da composição farmacêutica da invenção ou obtenível pelo processo da presente invenção para a fabricação de um medicamento.

[0020] Uma modalidade da invenção é a utilização da composição farmacêutica da invenção ou obtenível pelo processo da presente invenção para a fabricação de um medicamento, em que o medicamento se destina ao tratamento da disfunção erétil.

#### DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0021] Figura 1. Desenhos esquemáticos que mostram uma seção transversal longitudinal de um pênis flácido humano (10, 60). Em (A), a uretra é indicada com (11), a fossa navicular com (12), o meato do pênis com (13) e com (14) do aro do meato na ponta do pênis (1). Em (B), a ponta flexível (67) do aplicador (65) é livremente posicionada na borda do meato (14) do pênis (1) do pênis flácido (10). A abertura distal da ponta flexível é posicionada acima do meato (13) no pênis (1), de tal modo que a composição farmacêutica contida no aplicador seja administrável na fossa navicular (12) e no aro do meato.



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



## DEFINIÇÕES

[0022] O termo vasoativo (a) tem o seu significado convencional e na presente invenção se refere ao efeito sobre os vasos sanguíneos, resultando no aumento ou diminuição da pressão do sangue.

[0023] O termo creme tem o seu significado convencional e se refere a uma emulsão semissólida de óleo e água.

[0024] O termo disfunção erétil, abreviado para ED, tem o seu significado convencional e se refere à incapacidade persistente de alcançar ou manter ereção peniana suficiente para um desempenho sexual satisfatório.

[0025] O termo do meato tem o seu significado convencional e se refere à parte externa da glândula, projetada em torno do meato da glândula.

[0026] O termo meato da glândula, ou meato abreviado, tem o seu significado científico regular e ao longo do relatório descritivo se refere ao orifício externo da uretra, isto é, a abertura da fossa navicular.

[0027] O termo fossa navicular tem o seu significado normal e científico e no presente documento se refere à parte da uretra masculina localizada na porção da glândula. A fossa navicular é revestida por epitélio escamoso estratificado, não queratinizado.

[0028] O termo flácido tem o seu significado científico regular e aqui se refere a um pênis insuficientemente erguido para o desenvolvimento da atividade sexual em humanos.

[0029] O termo flexível tem o seu significado convencional e na presente invenção se refere à capacidade de um material de se deformar elasticamente quando suavemente colocado em contato com uma parte do corpo

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

humano e retornar à sua forma original quando liberado do corpo.

[0030] O termo Carbômero, ou Carbopol, tem o seu significado convencional e na presente invenção, Carbômero ou Carbopol se refere aos polímeros reticulados de elevado peso molecular de ácido acrílico. O carbômero preferido para aplicação na composição farmacêutica da invenção é, por exemplo, Carbomer 980 NF polímero, que é um polímero de elevado peso molecular de ácido acrílico que compreende ligações cruzadas com éteres de pentaeritritol, conhecidos na arte (vide folha de dados do Carbopol 980 NF polímero, de 16 de Janeiro de 2015, Lubrizol (BE)).

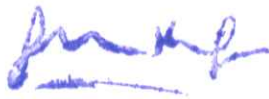
[0031] O termo pronto para uso tem o seu significado convencional e se refere, no presente documento, a possibilidade de aplicação da composição farmacêutica da presente invenção e o aplicador que compreende a composição farmacêutica da invenção, sem a necessidade de quaisquer medidas preparatórias antes da utilização.

[0032] O termo Polaxamer, ou poloxâmero, tem o seu significado convencional e se refere, no presente documento, a um copolímero tribloco não iônico que consiste em um bloco hidrofóbico central ou cadeia de polioxipropileno (poli (óxido de propileno)) flanqueado por dois blocos hidrofílicos ou cadeias de polioxietileno (poli (óxido de etileno)), conhecidos na técnica. Para os polaxâmeros, os comprimentos aproximados dos dois blocos de polietileno glicol está entre 2 e 130 unidades de repetição, enquanto o comprimento aproximado do bloco de propileno glicol se situa entre 15 e 67 unidades de repetição. Um polaxâmero preferido para a aplicação da composição farmacêutica da invenção é o Polaxamer 407 (vide a folha de dados do Polaxamer 407, vendido sob a

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



denominação comercial *Kolliphor P 407* pela BASF, datado de 24 de abril de 2013). Para o Polaxamer 407, os comprimentos aproximados dos dois blocos de polietileno glicol é de 101 unidades de repetição, enquanto o comprimento aproximado do bloco de propileno glicol é de 56 unidades de repetição.

[0033] O termo Transcutol P tem o seu significado convencional e se refere a um éter monoetílico de dietilenoglicol purificado com a fórmula química  $C_2H_5O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-OH$  e um peso molecular de 134,17 g/mol, com a denominação IUPAC 2-(2-etoxietoxi)etanol (vide: folha de dados Transcutol P, Gattefossé, Saint Priest, França, datada de 29 de Junho de 2010; ficha técnica de dados Transcutol P, especificação número 3260/4, de 22 de Setembro de 2008, Gattefossé, Saint Priest, França). O 2-(2-etoxietoxi) etanol também é comercializado sob o nome comercial Carbitol.

[0034] O termo AMP-95 tem o seu significado convencional e se refere a 95% em peso da solução do de 2-amino-2-metil-1-propanol contendo 5% de água adicionada (Vide: Folha de Dados Técnicos ANGUS Chemie GmbH de AMP-95, CAS Registro número 124-68-5, ANGUS Chemie GmbH, Ibbenbüren, DE).

[0035] O termo Lipopeg 39-S tem o seu significado convencional e se refere a um estearato de polietileno glicol em que o polietilenoglicol é polietilenoglicol 40 (Vide: Ficha de Segurança, Ixom Operations Pty Ltd (Bronson & Jacobs divisão), Villawood, AU, de 20 de Outubro 2015 - Versão 3).

#### ABREVIATURAS

[0036] API, ingrediente farmacêutico ativo; cAMP, monofosfato cíclico de adenosina; cGMP, monofosfato cíclico de guanosina; ED, disfunção erétil; EDTA, ácido etilenodiamino tetraacético; IUPAC, União Internacional de

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



Química Pura e Aplicada; mPa.s, Milli-Pascal-segundo; PEG, polietilenoglicol; PGE1, prostaglandina E1; QS, quantidade suficiente; w/v, em peso por volume.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0037] Um primeiro aspecto da presente invenção se refere a uma composição farmacêutica compreendendo prostaglandina vasoativa e um veículo farmacêuticamente aceitável, o referido veículo compreendendo:

- a. lecitina;
- b. palmitato de isopropila; e
- c. ureia,

em que o referido veículo compreende ainda qualquer miristato de isopropila ou um polaxâmero, de preferência Polaxamer 407, e em que o veículo é formulado como um creme com uma viscosidade a 25°C compreendida entre 25.000-200.000 mPa.s.

[0038] De acordo com a invenção, de um modo preferido, a viscosidade do creme veículo a 25°C veículo está entre 40.000 mPa.s e 200.000 mPa.s, de preferência entre 40.000 mPa.s e 150.000 mPa.s, mais preferencialmente, entre 50.000 mPa.s e 100.000 mPa.s. Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica da invenção, em que a viscosidade do creme veículo a 25 °C está entre 50.000 e 75.000 mPa.s, de preferência cerca de 60.000 mPa.s. Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica da invenção, em que a viscosidade da composição farmacêutica em 20,5 °C é entre 50.000 e 90.000 mPa.s, de preferência entre 60.000 mPa.s e 80.000 mPa.s, mais preferivelmente cerca de 70.000 mPa.s. Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica da invenção, em que a viscosidade da composição farmacêutica a 4 °C está entre 550.000 e 850.000 mPa.s, de preferência entre 600.000 e 750.000 mPa.s mPa.s, mais preferivelmente de cerca de 675.000 mPa.s. De

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

acordo com a invenção, a referida viscosidade é determinada de acordo com métodos convencionais conhecidos na técnica e é, por exemplo, obtida em um viscosímetro rotacional (Fungilab; modelo Visco básico Plus), equipado com uma unidade Haldal (utilizada para a determinação da viscosidade de substâncias que não fluem).

[0039] A combinação de lecitina, palmitato de isopropila e ureia ou com miristato de isopropila, ou com um polaxâmero, de preferência com Polaxamer 407, composto pelo veículo farmacêuticamente aceitável na composição farmacêutica da presente invenção, aumenta a penetração eficiente e eficaz na pele de ingredientes farmacêuticos ativos tais como uma prostaglandina vasoativa. Excelente desempenho na absorção percutânea de um creme que compreende miristato de isopropila, lecitina, palmitato de isopropila e ureia tem sido demonstrado, por exemplo, por esteroides [H.C. Polonini e outros, 2014].

[0040] Os inventores verificaram que a combinação na composição farmacêutica da invenção

1. a combinação de lecitina, palmitato de isopropila e ureia tanto com miristato de isopropila, ou com um polaxâmero, de preferência com Polaxamer 407, facilitando a penetração melhorada da prostaglandina vasoativa na pele; e

2. a viscosidade selecionada do creme, ou seja, o veículo farmacêuticamente aceitável de acordo com a invenção,

em conjunto, proporciona uma formulação que é ótima para a transferência através de uma prostaglandina de epitélio vasoativa para o seu lado de ação no interior do pênis, isto é, do corpo cavernoso.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



[0041] A combinação de lecitina, palmitato de isopropila e ureia com qualquer miristato de isopropila, ou com um polaxâmero, de preferência Polaxamer 407, facilita a absorção rápida da prostaglandina vasoativa no lado da aplicação, em poucos minutos. A viscosidade do creme permite a aplicação conveniente de uma dose em uma dose unitária da composição farmacêutica na parte desejada do corpo humano, enquanto que, ao mesmo tempo, a viscosidade do creme evita o vazamento e, assim, a saída do sítio de aplicação. Além disso, a viscosidade do creme permite a rápida e conveniente lubrificação da área de aplicação da composição farmacêutica. Assim, a composição farmacêutica da presente invenção é facilmente dosada, permanece no sítio de aplicação durante um período de tempo suficiente para permitir a absorção da prostaglandina vasoativa através do epitélio na parte lateral de aplicação, e a absorção da prostaglandina vasoativa através da camada do epitélio é convenientemente suportada por fricção do creme na zona de aplicação.

[0042] Com isto, a composição farmacêutica da presente invenção é particularmente adequada para ajudar a migração de uma prostaglandina vasoativa a partir do seu lado de administração para o seu lado no interior do pênis onde exerce a sua atividade, isto é, os corpos cavernosos, no contexto de um indivíduo do sexo masculino que sofre de ED.

[0043] Uma modalidade da invenção é uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que a prostaglandina vasoativa é selecionada a partir de prostaglandina natural, E1, prostaglandina sintética, de preferência prostaglandina sintética E1, mais preferencialmente alprostadil, um derivado funcional de qualquer destas prostaglandinas, ou qualquer combinação.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



[0044] PGE1 sintético adequado para utilização no tratamento da disfunção erétil é conhecido na arte. Por exemplo, o misoprostol PGE1 sintético é descrito quanto a sua aplicabilidade em um regime de tratamento de ED. Uma modalidade da invenção é uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que a prostaglandina vasoativa é alprostadil. Outras prostaglandinas naturais e outras contrapartidas sintéticas são igualmente adequadas para aplicações em que a composição farmacêutica da invenção, se administração destes compostos alternativos ou aditivos aos pacientes ED for benéfica aos pacientes no que se refere ao tratamento da ED. No entanto, o alprostadil é uma PGE1 preferido para aplicação em que a composição farmacêutica de acordo com o invenção, com relação ao perfil de segurança estabelecido de alprostadil e a sua eficácia estabelecida, quando administrado por via subcutânea aos pacientes, isto é, por injeção intracavernosa.

[0045] Uma modalidade da invenção é uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que a composição da invenção compreende entre 0,3 e 1,0%, em peso, de prostaglandina vasoativa, de preferência cerca de 0,5% em peso. De preferência, a prostaglandina vasoativa é alprostadil. A dosagem da prostaglandina vasoativa é de extrema importância quando a composição farmacêutica da invenção é utilizada no tratamento da ED. De acordo com a invenção, uma ereção deve ser estabelecida rapidamente e numa extensão suficiente para a atividade sexual desejada, quando a administração da composição farmacêutica. Os inventores verificaram agora, por exemplo, que uma dose da composição farmacêutica da invenção que compreende 200 microgramas de alprostadil foi eficiente e suficiente para induzir uma ereção satisfatória em pacientes ED. Uma dosagem da composição farmacêutica da presente invenção

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

deveria estar disponível em uma forma de dosagem que permita uma administração fácil, rápido e fiável, de acordo com a invenção. Assim, a quantidade de composição farmacêutica que compreende uma dose única, isto é uma dose unitária, deve ser suficiente para dispensa de forma fiável e conveniente, da composição farmacêutica no lado da aplicação. Em uma modalidade da invenção, as quantidades de alprostadil a serem administradas de acordo com a invenção são as dosagens de 20 microlitros, 40 microlitros a 60 microlitros, compreendendo 100 ou 200 ou 300 microgramas de alprostadil, respectivamente. Em ainda outra modalidade da invenção, uma dose unitária de 100 microgramas de alprostadil é composta por 20 microlitros da composição farmacêutica. A composição farmacêutica da invenção que compreende 0,5% por peso de alprostadil revelou permitir a administração conveniente, rápida e de confiança para o paciente ED.

[0046] Uma vantagem importante da composição farmacêutica da presente invenção é o fato de que a composição está pronta para uso de acordo com a invenção. Antes da aplicação da composição farmacêutica da presente invenção, a dissolução de qualquer componente não é necessária, nem a mistura da composição. Isto é altamente benéfico para a aplicação da composição farmacêutica da presente invenção, uma vez que contribui fortemente para o uso fácil e rápido quando uma ereção é desejada pelo paciente ED utilizando a composição farmacêutica da invenção. O tempo para a atividade sexual para o qual a ereção é desejada não é retardado por quaisquer etapas processuais necessárias antes da composição farmacêutica da invenção ser administrada.

[0047] Como referido, os inventores verificaram agora que, em particular os compostos de lecitina,

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



palmitato de isopropila e ureia, quer combinados com miristato de isopropila, ou combinados com um polaxâmero, de preferência combinado com Polaxamer 407, que intensifica a penetração de prostaglandina vasoativa, de preferência de alprostadil, através da pele, da composição farmacêutica da presente invenção, contribui para a facilidade conveniente e velocidade com que uma ereção é estabelecida uma vez que a composição é administrada a um paciente ED.

[0048] Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que o veículo farmaceuticamente aceitável formado pela composição farmacêutica compreende entre 10% e 14% em peso miristato de isopropila, entre 2,5% e 3,5% em peso de lecitina, entre 2,5% e 3,5% em peso de palmitato de isopropila e entre 1,5% e 2,5% em peso de ureia, de preferência cerca de 11,86%, 3,13%, 3,13% e 1,90% em peso, respectivamente, e entre 76,5% a 83,5% em peso de excipientes mais farmaceuticamente e totalmente aceitáveis.

[0049] Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que o veículo farmaceuticamente aceitável consistindo na composição farmacêutica compreende entre 2,8% e 3,8% em peso de lecitina, entre 5,0% e 7,0%, em peso de palmitato de isopropila, entre 0,5% e 2,0% em peso de Polaxamer 407 e entre 1,5% e 2,5% em peso de ureia, de preferência cerca de 3,3%, 6,0%, 1,0% e 2,0% em peso, respectivamente, e entre 84,7% a 90,2% em peso de excipientes em conjunto farmaceuticamente aceitáveis.

[0050] Uma modalidade da invenção é uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que o pH da composição está entre 4,0 e 6,0, de preferência entre 4,5 e 5,5.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



[0051] Apesar do que o conhecimento geral comum e da técnica anterior podem sugerir, o pH entre 4,0 e 6,0 da composição farmacêutica da presente invenção contribui eficazmente para a eficácia da prostaglandina vasoativa no que se refere à penetração da pele, a falta de efeitos colaterais e tempo para uma ereção suficientes para um desempenho sexual. Os inventores verificaram, surpreendentemente, que um pH de 7 ou superior, por exemplo um pH de 9, não é essencial, a fim de chegar a uma eficácia da terapia de mais de 90% em pacientes com ED tratados com a composição farmacêutica da invenção. Pelo contrário, um pH entre 4,5 e 6,0, por exemplo um pH de 5,3, provou ser benéfico para se chegar a uma eficácia de terapia de mais de 90%, por exemplo 94%. Para mais detalhes, vide os resultados de um ensaio clínico com a composição farmacêutica da presente invenção, apresentado no Exemplo 3, abaixo. Essa alta eficácia superior a 90% não foi reportada para os pacientes ED tratados com qualquer das formulações acima referidas (vide os resumos de referências em "Antecedentes da Invenção").

[0052] Naturalmente, cremes, compreendendo excipientes farmacêuticamente aceitáveis para emulsionar o creme e que compreende excipientes farmacêuticamente aceitáveis para a preservação do creme são conhecidos na arte, como é a aplicação de um creme, tais como um veículo farmacêuticamente aceitável. Na verdade, muitos cremes aplicáveis como veículo farmacêuticamente aceitável são aplicáveis para a composição farmacêutica da invenção. De acordo com a invenção, qualquer creme possuindo uma viscosidade a 25°C compreendida entre 25.000 a 200.000 mPa.s, de preferência entre 40.000 a 150.000 mPa.s, mais preferencialmente entre 50.000 a 100.000 mPa.s, e o referido creme compreendendo compostos de melhora de

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

penetração na pele, tais como, miristato de isopropila, lecitina, palmitato de isopropila e ureia, ou o referido creme compreende compostos de melhora de penetração na pele, tais como, Polaxamer 407, lecitina, isopropila, palmitato e ureia e, é aplicável para a composição farmacêutica da invenção, em que o creme compreende, preferivelmente, outros excipientes farmaceuticamente aceitáveis para emulsionar o creme e compreendendo excipientes farmaceuticamente aceitáveis para preservar o creme.

[0053] Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que o veículo farmaceuticamente aceitável compreende:

- i. água;
- ii. estearato de glicerila;
- iii. ácido esteárico;
- iv. estearato de polietilenoglicol 40;
- v. dióxido de poli (dimetilssiloxano)-silício, preferivelmente simeticona;
- vi. álcool cetílico;
- vii. álcool estearílico;
- viii. sorbato de potássio;
- ix. ácido etilenodiaminotetracético;
- x. ácido benzóico;
- XI. ácido sórbico; e
- xii. hidroxitolueno butilado.

[0054] De acordo com a invenção, água, estearato de glicerila, ácido esteárico, estearato de polietilenoglicol 40, dióxido de poli (dimetilssiloxano)-silício, de preferência, simeticona, álcool cetílico e álcool estearílico, em conjunto proporcionam uma emulsão eficiente do creme e da prostaglandina vasoativa.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

[0055] Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que o veículo farmaceuticamente aceitável compreende o polímero de reticulado de elevado peso molecular de ácido acrílico, de preferência, o polímero Carbomer 980 NF.

[0056] De acordo com a invenção, sorbato de potássio, ácido etilenodiaminotetra-acético, ácido benzóico, ácido sórbico, e hidroxitolueno butilado, em conjunto proporcionam uma conservação eficaz do creme e da prostaglandina vasoativa, desde que a composição farmacêutica da presente invenção seja mantida a uma temperatura de entre 2°C e 8°C.

De preferência, o veículo farmaceuticamente aceitável para a composição farmacêutica da invenção é um creme, de preferência creme *Pentravan* (Fagron), que consiste em:

- 11,86% em peso de miristato de isopropila;
- 3,13% em peso de lecitina;
- 3,13% em peso de palmitato de isopropila;
- 1,90% em peso de ureia;
- 61,78% em peso de água;
- 4,75% em peso de estearato de glicerila;
- 4,75% em peso de ácido esteárico;
- 4,75% em peso de estearato PEG 40;
- 1,90% em peso de simeticona;
- 0,95% em peso de álcool cetílico;
- 0,48% em peso de álcool estearílico;
- 0,19% em peso de sorbato de potássio;
- 0,10% em peso de EDTA;
- 0,10% em peso de ácido benzoico;
- 0,10% em peso de ácido sórbico;
- 0,10% em peso de hidroxitolueno butilado;
- 0,09% em peso Polímero Carbomer 980 NF,

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



compreendendo, assim, compostos que reforcem a penetração na pele de uma prostaglandina vasoativa de acordo com a invenção. Tal creme Pentravan de acordo com a invenção tem uma viscosidade entre 40.000 mPa.s e 150.000 mPa.s.

[0057] Uma modalidade alternativa da invenção é a composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que o veículo farmaceuticamente aceitável é creme-II (Fagron) e em que o Creme-II compreende:

Álcool cetílico 1,75% em peso;

Álcool estearílico 0,8% em peso;

Monoestearato de glicerila 5,0% em peso;

emulsão de simeticona USP 30% (DC-7-9245 30%)  
2,0% em peso;

Estearina (ácido esteárico triplamente prensado)  
4,0% em peso;

Ácido sórbico 0,2% em peso;

Ácido benzoico 0,1% em peso;

Palmitato de isopropila 6,0% em peso;

BHT (hidroxitolueno butilado) 0,1% em peso;

Lecitina de soja granulada 3,3% em peso;

Alfa-tocoferol 0,1% em peso;

Ureia 2,0% em peso;

Sorbato de potássio 0,2% em peso;

Estearato PEG-40 (Lipopeg 39-S) de 2,0% em peso;

Goma de xantano 0,15% em peso;

Etoxidiglicol 2,5% em peso;

EDTA-Na<sub>2</sub> 0,1% em peso;

Água purificada 62,2% em peso;

Aminometilpropanol (AMP-95) solução a 50% de 2,5%  
em peso;

Polaxamer 407 20% (peso/volume) da solução aquosa  
5,0% em peso; e

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

ácido cítrico a 20% (peso/volume) de solução qs pH 5,5-6,0,

compreendendo, assim, compostos que reforcem a penetração na pele de uma prostaglandina vasoativa de acordo com a invenção.

[0058] Tal creme de acordo com a invenção tem uma viscosidade entre 40.000 mPa.s e 200.000 mPa.s.

[0059] De um modo preferido, o pH de tal creme veículo está entre cerca de 4,5 e 6,0 de acordo com a invenção, embora um pH superior a 6,0 possa ser igualmente apropriado, para se obter as eficácias de tratamento de mais de 90%, por exemplo 94%, quando os pacientes com ED são tratados com a composição farmacêutica da invenção. Em uma modalidade da invenção, a composição farmacêutica da invenção compreende um creme, em que o creme é um dos dois cremes acima mencionados possuindo um pH de entre 4,5 e 5,5 e com uma viscosidade entre 40.000 mPa.s e 150.000 mPa.s.

[0060] Um segundo aspecto da invenção se refere a um método para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, compreendendo as etapas de:

uma. provisão de um veículo farmaceuticamente aceitável, em que o veículo é formulado como um creme com uma viscosidade a 25°C compreendida entre 25.000 a 200.000 mPa.s, de preferência entre 40.000 a 150.000 mPa.s, mais preferencialmente entre 50.000 a 100.000 mPa.s, o referido veículo compreendendo:

i. lecitina;

II. palmitato de isopropila; e

III. ureia,

e o referido veículo compreende ainda tanto miristato de isopropila ou um polaxâmero, de preferência Polaxamer 407;

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

b. provisão de uma prostaglandina vasoativa, de preferência alprostadil, e um solvente;

c. dissolução da referida prostaglandina no solvente; e

d. mistura da prostaglandina vasoativa dissolvida com o dito veículo,

em que o pH do veículo situa-se entre 4,0 e 6,0, de preferência entre 4,5 e 5,5, e a composição farmacêutica é refrigerada até entre cerca de 2°C a cerca de 8°C.

[0061] Uma modalidade da invenção é o método para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que na etapa b. o solvente é 2-(2-etoxietoxi) etanol, de preferência, o solvente é Transcutol P.

[0062] Uma modalidade da invenção é o método para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que na passo c. a prostaglandina vasoativa é dissolvida a uma concentração final entre 1% e 10%, em peso, de preferência cerca de 2,5% em peso no solvente.

[0063] Uma modalidade da invenção é o método para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que na etapa c. a prostaglandina vasoativa é dissolvida a uma concentração final entre 1% e 10% em peso, de preferência cerca de 2,5% em peso no solvente, e em que a prostaglandina é alprostadil vasoativa e o solvente é Transcutol P.

[0064] Uma modalidade da invenção é o método para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que na etapa d. a prostaglandina vasoativa dissolvida é misturada com o veículo até uma proporção final entre 1% e 30% em peso, de preferência cerca de 20% em peso.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



[0065] Uma modalidade da invenção é o método para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que na etapa c. alprostadil é dissolvido a uma concentração final de cerca de 2,5% em peso em Transcutol P, e em que na etapa d. o alprostadil dissolvido é misturado com o veículo até uma proporção final de cerca de 20%, em peso de tal modo que a concentração de alprostadil na composição farmacêutica é de cerca de 0,5% em peso.

[0066] A composição farmacêutica fornecida pelo método da invenção é um produto pronto para uso, de acordo com a invenção. Isto quer dizer que a composição farmacêutica está pronta para ser utilizada em um regime de tratamento para um paciente ED, sem quaisquer outras preparações necessárias. Os inventores descobriram que a seleção do creme com a viscosidade indicada e com o pH indicado e compreendendo os compostos que aumentam a penetração na pele do ingrediente farmacêuticamente ativo de acordo com o método da invenção, proporciona uma composição farmacêutica muito estável da invenção, quando mantida entre cerca de 2°C a cerca de 8°C.

[0067] De preferência, a viscosidade do creme do veículo está entre cerca de 50.000 mPa.s e 70.000 mPa.s, mais preferencialmente, cerca de 60.000 a 65.000 mPa.s no método da invenção. De um modo preferido, o pH do creme veículo é cerca de 5,0, por exemplo cerca de 5,3. De preferência, o creme veículo é Pentravan (Fagron, Países Baixos; veículo farmacêuticamente aceitável I, vide Exemplos, abaixo) ou o creme veículo é de creme-II (Fagron), como descrito acima e que compreende os compostos indicados que aumentam a penetração da pele de acordo com a invenção, de um ingrediente farmacêuticamente ativo, ou seja, prostaglandina vasoativa, de acordo com a invenção. De preferência, a prostaglandina vasoativa é alprostadil.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

Claro que, como referido antes, de acordo com a invenção outros cremes veículo compreendendo os compostos aumentam a penetração na pele da prostaglandina vasoativa de acordo com a invenção e possuindo uma viscosidade na faixa de 25.000 mPa.s e 200.000 mPa.s, de preferência de 40.000 mPa.s e 150.000 mPa.s, são igualmente adequados para utilização no método da invenção.

[0068] Um terceiro aspecto da invenção se refere a uma composição farmacêutica da invenção ou fornecida pelo método de acordo com a invenção ou obténível pelo método de acordo com a invenção para utilização no tratamento da disfunção erétil.

[0069] Surpreendentemente, os inventores verificaram que o tratamento de pacientes com ED com a composição farmacêutica de acordo com a invenção resultou numa alta eficácia sem precedentes da terapia. Isto quer dizer, de um grupo de 64 pacientes ED, sessenta pacientes (94%) apresentaram resposta clínica eficiente e 60 pacientes (94%) ficaram satisfeitos com o resultado da aplicação da composição farmacêutica da invenção. Vide também o Exemplo 1-3, abaixo.

[0070] As terapias atuais que compreendem uma composição farmacêutica compreendendo um PGE1 vasoativa tal como alprostadil todas têm os seus inconvenientes no que se refere aos efeitos colaterais, à eficácia da terapia e facilidade de utilização. Por exemplo, os comprimidos sólidos e rígidos a serem liberados a partir de uma haste 3 a 7, em comprimento, nos quais o primeiro tem de ser inserido na uretra do pênis, induzem dor e podem causar hemorragias. Além disso, a micção é necessária antes do comprimido ser posicionado na uretra. Estes aspectos não só induzir transtornos devido aos efeitos colaterais, embora também interfiram com os aspectos sociais, antes e durante

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



a atividade sexual. Como um exemplo diferente, composições farmacêuticas que compreendem um PGE1 vasoativa tal como alprostadil, que têm de ser administrados através de gotas da composição no meato da glândula, possuem a desvantagem da necessidade de orientar com precisão as gotas na localização pretendida. Além disso, além das taxas relativamente elevadas de efeitos secundários relatados, a eficiência e a eficácia das várias terapias atuais são fracas na melhor das hipóteses.

[0071] Agora, os inventores não só encontraram uma composição farmacêutica compreendendo uma PGE1 vasoativa tal como alprostadil de acordo com a invenção, que proporciona a alta eficácia da terapia, como mencionado antes. Além disso, os inventores também combinaram o tratamento ED potente com uma via de administração que é extremamente conveniente para o paciente e eficiente facilitando a aplicação da composição farmacêutica no local desejado, isto é, na borda do meato da glândula do pênis e a fossa navicular.

[0072] Uma modalidade da invenção é uma composição farmacêutica para utilização no tratamento de disfunção erétil de acordo com a invenção, em que para a referida utilização a composição é administrada na borda do meato da glândula do pênis e para dentro da fossa navicular. De acordo com a invenção, parte da composição farmacêutica é depositada na borda do meato, na pele da glândula, e além disso, parte da composição farmacêutica é depositada na fossa navicular após a administração da composição farmacêutica para utilização no tratamento da disfunção erétil de acordo com a invenção.

[0073] Uma modalidade da invenção é a utilização da composição farmacêutica da invenção ou obtível pelo

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



processo da presente invenção para a fabricação de um medicamento.

[0074] Uma modalidade da invenção é a utilização da composição farmacêutica da invenção ou obténível pelo processo da presente invenção para a fabricação de um medicamento, em que o medicamento se destina ao tratamento da disfunção erétil.

[0075] Uma modalidade da invenção é a utilização da composição farmacêutica da invenção ou obténível pelo processo da presente invenção para a fabricação de um medicamento, em que o medicamento é administrado na borda do meato da glândula do pênis e para dentro da fossa navicular.

[0076] Uma modalidade da invenção é a utilização da composição farmacêutica da invenção ou obténível pelo processo da presente invenção para a fabricação de um medicamento, em que o medicamento se destina ao tratamento da disfunção erétil, e em que o medicamento é administrado na borda do meato da glândula do pênis e para dentro da fossa navicular.

[0077] A viscosidade do creme de veículo na composição farmacêutica da invenção é selecionada de tal modo que, quando uma dose da composição é administrada na borda do meato da glândula do pênis e na fossa navicular do pênis, a composição no aro adere à pele da glândula e substancialmente permanece no local de administração, sem derramar composição, ao passo que a composição introduzida na fossa navicular também permanece dentro desta cavidade, por um período suficiente de tempo, permitindo a absorção da PGE1 através da pele. Além disso, durante a administração da composição farmacêutica da invenção, a viscosidade é tal que a composição conveniente e facilmente entra na fossa navicular através do meato, sem a

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

necessidade de causar força dolorosa no meato e a glândula do pênis.

[0078] Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica da invenção para utilização no tratamento da disfunção erétil, em que a parte da composição farmacêutica que é liberada no rebordo do meato da glândula é esfregada na glândula do pênis dentro de alguns minutos após a administração da composição farmacêutica, por exemplo, dentro de entre 1 a 5 minutos, de preferência esfregada na pele da glândula em média entre 10 a 30 segundos, de preferência durante cerca de 15 segundos.

[0079] Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica da invenção para utilização no tratamento da disfunção erétil, em que a composição está pronta para uso e em que a composição exerce a sua atividade indutora da ereção dentro de vários minutos, isto é, dentro de 5-30 minutos, de preferência dentro de 5-15 minutos após a administração da composição, mais preferencialmente mesmo dentro de um curto período de tempo, de acordo com a invenção.

[0080] Pacientes ED que respondem ao obterem uma ereção após a aplicação da composição farmacêutica da presente invenção relataram que a ereção se prolongou para entre 5 e 80 minutos, em 84,4% dos casos. Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica da invenção para utilização no tratamento da disfunção erétil, em que a ereção tem a duração de pelo menos 5 minutos, de preferência durante pelo menos 10 minutos, mais preferencialmente durante pelo menos 20 minutos, mais de preferência para entre cerca de 25 minutos a 1,5 horas. De preferência, a ereção se prolonga para entre 10 minutos e 80 minutos, mais preferencialmente entre 10 e 30 minutos,

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



para permitir a realização de uma atividade sexual satisfatória.

[0081] Mais importante, os inventores verificaram, surpreendentemente, que após a aplicação da composição farmacêutica da presente invenção, os pacientes ED aos quais a composição farmacêutica foi administrada conseguiram uma ereção sem a necessidade de qualquer novo estímulo (vide Exemplos, abaixo). Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica da invenção para utilização no tratamento da disfunção erétil, em que após a administração da referida composição a um paciente ED a ereção é estabelecida sem estímulo, tal como qualquer estímulo sexual visual ou físico conhecido na arte. Este aspecto contribui para a facilidade e conveniência dos pacientes ED aos quais é administrada a composição farmacêutica da presente invenção, uma vez que a eficácia e a eficiência da composição farmacêutica da presente invenção são autonomamente estabelecidas após a administração da composição. O efeito da composição farmacêutica da invenção não depende de qualquer intervenção requerida pelo paciente ED. Isso torna a composição farmacêutica da invenção, uma ferramenta surpreendentemente fácil, fiável e cômoda para resolver o problema médico do paciente ED.

[0082] Um quarto aspecto da invenção se refere a um aplicador pronto para uso que compreende a composição farmacêutica da invenção ou fornecida pelo método de acordo com a invenção ou obténível pelo método de acordo com a invenção, em que o aplicador compreende uma ponta flexível, de preferência uma extremidade de silicone flexível, com um diâmetro aproximado entre 0,30 cm e 1,00 cm, preferencialmente entre 0,50 cm e 0,65 cm, mais preferencialmente entre 0,55 cm e 0,59 cm, e em que o

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



aplicador contém entre 1 e 250 doses unitárias de prostaglandina vasoativa, de preferência entre 2 e 150 unidades de dosagem, mais preferencialmente entre 3 e 100 doses unitárias.

[0083] Como foi dito, a composição farmacêutica da invenção está pronta para uso no que se refere à administração da composição a um paciente ED tendo o desejo de apresentar uma ereção em benefício da atividade sexual. Por conseguinte, a composição farmacêutica da invenção é fornecida em um aplicador que, propriamente também está pronto para uso. Por exemplo, o aplicador pronto para uso é um aplicador airless pump (Emphasys, BR), que tem uma ponta de silicone macio, com um diâmetro de 0,57 cm +/- 0,02 cm. Quando o paciente ED tem necessidade de uma ereção, o aplicador pronto para uso da invenção, está a sua disposição para utilização imediata, de acordo com a invenção.

[0084] Os aplicadores compreendem 1 ou várias doses unitárias da composição farmacêutica da presente invenção, preferivelmente 1 a 3 doses unitárias, ou mais de 3 doses unitárias. Uma modalidade da invenção é um aplicador pronto para uso, compreendendo a composição farmacêutica da invenção, em que o aplicador compreende 1 a 3 doses unitárias da dita composição, ou um múltiplo de 2 ou 3 doses unitárias, de preferência cerca de 100 doses unitárias. De preferência, uma dose unitária da prostaglandina vasoativa, de preferência de alprostadil, na composição farmacêutica da invenção está compreendida entre 0,010-0,040 g da composição, mais preferivelmente em cerca de 0,020 g. De preferência, uma dose unitária da prostaglandina vasoativa na composição farmacêutica da invenção, de preferência de alprostadil, está entre 50 e 500 mg, mais preferivelmente, 100 ou 200 ou 300 mg, e mais

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

preferivelmente, cerca de 100 microgramas. Uma modalidade preferida da invenção é o aplicador pronto para uso, compreendendo a composição farmacêutica da invenção, em que a prostaglandina vasoativa é alprostadil, e em que o aplicador compreende cerca de 250 doses unitárias de cerca de 100 mg do alprostadil, em que cada unidade de dosagem é composta em cerca de 0,020 g da composição, de acordo com a invenção.

[0085] O aplicador de pronto para uso de acordo com a invenção, compreendendo a composição farmacêutica da invenção é um aplicador de utilização única, de preferência um aplicador de utilização múltipla. O aplicador de utilização única da presente invenção contém de preferência entre 1 a 5 doses unitárias da prostaglandina vasoativa, de preferência, alprostadil, de preferência entre 1 a 3 doses unitárias. O aplicador de utilização múltipla da presente invenção contém de preferência entre 30 e 250 doses unitárias de um modo preferido cada um de cerca de 0,020 g, de preferência compreendendo cerca de 100 mg de alprostadil. De acordo com a invenção, a composição farmacêutica que permanece no aplicador de uso múltiplo pronto para uso, depois da utilização do aplicador, é armazenada novamente em refrigeração, de preferência a entre 2°C e 8°C.

[0086] Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica para utilização no tratamento de disfunção erétil de acordo com a invenção, em que a referida composição farmacêutica é administrada com o aplicador pronto para uso da invenção.

[0087] Uma modalidade da invenção é um aplicador pronto para uso, compreendendo a composição farmacêutica de acordo com a invenção para utilização no tratamento de disfunção erétil de acordo com a invenção, em que o

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



referido aplicador está adaptado para posicionar o aro acima do meato do glândulo do pênis e em que a administração da referida composição é realizada na borda do meato e para dentro da fossa navicular.

[0088] Uma modalidade da invenção é a utilização da composição farmacêutica da invenção ou obtível pelo processo da presente invenção para a fabricação de um medicamento, em que o medicamento é administrado com o aplicador pronto para uso da invenção.

[0089] O aplicador pronto para uso que compreende a composição farmacêutica da presente invenção proporciona inúmeras vantagens em vista dos aplicadores atuais que compreendem composições farmacêuticas que compreendem uma prostaglandina vasoativa. A ponta macia e flexível, por exemplo, uma extremidade de silicone, permite a adaptação conveniente e indolor do aplicador à borda do meato. A dimensão da ponta flexível, ou seja, a ponta tendo um diâmetro entre 0,30 cm e 1,00 cm, de preferência cerca de 0,57 cm, é de tal modo que a ponta é facilmente posicionada na borda do conduto pelo que a abertura da ponta é simultaneamente posicionado acima o meato. Com isto, a dispensa da composição farmacêutica da invenção com o aplicador permite a administração precisa e eficiente da composição tanto em parte na borda do meato e, em parte, dentro da fossa navicular.

[0090] Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica para utilização no tratamento de disfunção erétil de acordo com a invenção, em que a referida composição farmacêutica é administrada com o aplicador pronto para uso da invenção e em que a dose administrada de a prostaglandina vasoativa se encontra entre 50 a 500 mg, de preferência entre 100 e 300 mg, mais preferivelmente cerca de 100 mg, ou cerca de 200 mg, ou cerca de 300 mg, em

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



que a prostaglandina vasoativa é preferivelmente alprostadil.

[0091] Um quinto aspecto da invenção se refere a um kit compreendendo:

a. o aplicador pronto para uso compreendendo a composição farmacêutica da presente invenção;

b. um invólucro para o armazenamento do aplicador e para manter a temperatura da composição farmacêutica no aplicador em ou abaixo de uma temperatura predeterminada durante um período de tempo predeterminado; e

c. instruções em relação ao armazenamento e utilização do aplicador e utilização da composição farmacêutica.

[0092] Uma modalidade da invenção é um kit da presente invenção, em que o invólucro compreende um ou mais dos materiais selecionados a partir de filamento de poliamida, acetato de vinil etileno, poliestireno, ou qualquer combinação dos mesmos, e em que a temperatura previamente determinada se encontra definida entre 2°C a 15°C, de preferência, entre 2°C a 12°C, mais preferencialmente a cerca de 8°C, e em que o período de tempo predeterminado está definido entre 1 hora a 12 horas, de preferência entre 3 horas e 8 horas e mais preferivelmente a cerca de 4 horas, de acordo com a invenção.

#### EXEMPLOS

##### EXEMPLO 1

##### Preparação de um veículo farmaceuticamente aceitável

[0093] As bateladas de um veículo I farmaceuticamente aceitável, referido como "Batelada A" e "Batelada B", foram preparadas por mistura de excipientes farmaceuticamente aceitáveis selecionados a partir de

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

excipientes que promovem a permeação da pele de API, excipientes que auxiliam na emulsão do veículo, excipientes para a preservação do veículo. Os excipientes que promovem a permeação da pele de API também são completamente referidos como sistema melhorador de penetração na pele. O veículo farmacêuticamente aceitável é um creme e está comercialmente disponível sob o nome comercial Pentravan (Fagron).

[0094] Para a batelada A e batelada B, os excipientes que promovem a permeação da pele de API são miristato de isopropila, lecitina, palmitato de isopropila e ureia; os excipientes que auxiliam a emulsionar o veículo são água, estearato de glicerila, ácido esteárico, estearato de PEG 40, dióxido de poli(dimetilssiloxano)-silicona simeticona álcool cetílico, álcool estearílico, o polímero reticulado de elevado peso molecular de ácido acrílico do polímero Carbomero 980 NF polímero; e os excipientes para a preservação do veículo eram sorbato de potássio, EDTA, ácido benzóico, ácido sórbico, hidroxitolueno butilado. As seguintes quantidades de excipientes farmacêuticamente aceitáveis foram misturadas, nas bateladas A e B:

- 11,86% em peso de miristato de isopropila;
- 3,13% em peso de lecitina;
- 3,13% em peso de palmitato de isopropila;
- 1,90% em peso de ureia;
- 61,78% em peso de água;
- 4,75% em peso de estearato de glicerila;
- 4,75% em peso de ácido esteárico;
- 4,75% em peso de PEG 40 estearato;
- 1,90% em peso de simeticona;
- 0,95% em peso de álcool cetílico;
- 0,48% em peso de álcool estearílico;

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

0,19% em peso de sorbato de potássio;  
0,10% em peso de EDTA;  
0,10% em peso de ácido benzóico;  
0,10% em peso de ácido sórbico;  
0,10% em peso de hidroxitolueno butilado;  
0,09% em peso de polímero Carbomer 980 NF.

[0095] O veículo farmacêuticamente aceitável I é um creme de meio viscoso que tem uma densidade entre 0,97-1,00 g/mL. A viscosidade situa-se entre 40.000 a 150.000 mPa.s. O pH situa-se entre 4,5 e 5,5.

[0096] Para a Batelada A, a densidade era de 0,98 g/mL. Viscosidade a 25°C foi de 61.348 mPa.s. O pH foi de 5,3. Os valores para batelada B foram semelhantes.

[0097] O veículo farmacêuticamente aceitável I como descrito foi especialmente concebido para permitir a prostaglandina na composição farmacêutica compreendendo prostaglandina vasoativa e um veículo farmacêuticamente aceitável de acordo com a invenção, atingirem o principal receptor de ação no corpo cavernoso do pênis. No que se refere à eficiência e eficácia do creme, os excipientes que promovem a permeação da pele foram essenciais para o veículo farmacêuticamente aceitável I.

[0098] Uma combinação alternativa dos excipientes que promovem a permeação da pele em que o veículo farmacêuticamente aceitável de acordo com a invenção compreende lecitina, palmitato de isopropila, ureia e um poloxâmero, de preferência Poloxamer 407, em que o miristato de isopropila é omitido no veículo.

[0099] Excipientes alternativos que auxiliam a emulsionar o veículo no veículo farmacêuticamente aceitável de acordo com a invenção compreendem um agente espessante tal como goma de xantano, que é mais estável do que o espessante polímero Carbômero 980 NF de veículo



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



farmaceuticamente aceitável I de acordo com a invenção, para melhorar ainda mais a estabilidade do creme. A goma xantana é um polissacarídeo secretado pela bactéria *Xanthomonas campestris*, conhecida na arte.

[0100] Excipientes alternativos que auxiliam na emulsão do veículo, no veículo farmaceuticamente aceitável de acordo com a invenção compreendem alfa-tocoferol antioxidante no sistema de conservação do creme.

[0101] O veículo farmaceuticamente aceitável que provou ajuda eficaz na absorção percutânea, por exemplo, de hormônios, mostrando desempenho de permeação benéfico do creme veículo transdérmico [Polonini e outros (2014)].

[0102] Um segundo veículo farmaceuticamente aceitável II foi preparado de modo semelhante, e uma batelada C consistiu em:

Álcool cetílico 1,75% em peso;

Álcool estearílico 0,8% em peso;

Monoestearato de glicerila 5,0% em peso;

Emulsão de simeticona 30% USP (DC-7-9245 30%)  
2,0% em peso;

Estearina (ácido esteárico triplamente prensado)  
4,0% em peso;

Ácido sórbico 0,2% em peso;

Ácido benzóico 0,1% em peso;

Palmitato de isopropila 6,0% em peso;

BHT (hidroxitolueno butilado) 0,1% em peso;

Lecitina de soja granulada 3,3% em peso;

Alfa-tocoferol 0,1% em peso;

Ureia 2,0% em peso;

Sorbato de potássio 0,2% em peso;

PEG-40 Estearato de (Lipopeg 39-S) 2,0% em peso;

Goma de xantana 0,15% em peso;

Etoxidiglicol 2,5% em peso;

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

EDTA-Na<sub>2</sub> 0,1% em peso;  
Água purificada 62,2% em peso;  
Aminometilpropanol (AMP-95) solução a 50% de 2,5% em peso;  
Polaxamer 407 a 20% (peso/volume) solução aquosa a 5,0% em peso; e  
ácido cítrico a 20% (peso/volume) de solução qs pH 5,5-6,0.

[0103] Os excipientes que promovem a permeação de uma API através da pele, compreendidos no veículo II farmacêuticamente aceitável consistem em palmitato de isopropila (promotor de penetração), lecitina de soja (promotor de penetração), etoxidiglicol (promotor de penetração), ureia (promotor de penetração) e Polaxamer 407 (tensoativo melhorador da penetração).

[0104] As bateladas de veículo farmacêuticamente aceitável foram testadas quanto à sua carga microbiana. Determinou-se a contagem microbiana aeróbica total (TAMC), bem como a levedura total e contagem do molde (TYMC), a carga de *Pseudomonas aeruginosa* e a carga de *Staphylococcus aureus*. TAMC deve ser igual ou inferior a 1.000 UFC/g, TYMC deve ser igual ou inferior a 100 UFC/g.

[0105] Por exemplo, para a batelada A do veículo I farmacêuticamente aceitável, a carga microbiana foi testada e estava dentro das especificações acima referidas.

#### EXEMPLO 2

Preparação de uma composição farmacêutica compreendendo prostaglandina vasoativa e um veículo farmacêuticamente aceitável

[0106] A composição farmacêutica compreendendo prostaglandina vasoativa e um veículo farmacêuticamente aceitável de acordo com a invenção foi preparada por mistura de alprostadil dissolvido em Transcutol P com a

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

batelada A do veículo I farmacêuticamente aceitável I (vide acima). Alprostadil foi adquirido na Shanghai Bioman Pharma Limited (China).

[0107] Alprostadil é a forma sintética da prostaglandina E1 naturais. A fórmula molecular é  $C_{20}H_{34}O_5$  e a denominação IUPAC é ácido 7-[(1R,2R,3R)-3-hidróxi-2-[(3S)-3-hidroxi-oct-1-en-1-il]-5-oxociclopentil] heptanóico ou ácido 7-[(1R,2R,3R)-3-hidróxi-2-[(E,3S)-3-hidroxi-oct-1-enil]-5-oxociclopentil] heptanóico.

[0108] Dez mg de alprostadil foram solubilizados no solvente 2-(2-etoxietoxi) etanol Transcutol P; Transcutol P foi adicionado à alprostadil até uma solução final de 400 mg de peso. Os 400 mg de alprostadil completamente solubilizado no Transcutol P (compreendendo 10 mg de alprostadil) foram adicionados a 1.600 mg da batelada A do veículo I farmacêuticamente aceitável, e o creme foi completamente homogeneizado. A formulação farmacêutica foi mantida refrigerada, entre 2°C e 8°C. Concentração de Alprostadil: 100 mg por 20 mg da formulação farmacêutica. A viscosidade da composição farmacêutica era semelhante à viscosidade do creme.

[0109] Aplicadores Airless Pump (Emphasys, BR) foram cheios com a formulação farmacêutica. Os aplicadores compreendiam uma extremidade de silicone flexível com um diâmetro externo de 5,70 mm +/- 0,20 mm e uma saída da ponta com um diâmetro de 0,70 mm +/- 0,05 mm. Vide Figura 1B. Uma bomba com o aplicador dispensou 20 mg da formulação farmacêutica compreendendo 100 mg de alprostadil. Um aplicador tinha uma capacidade de 5 g, com as dimensões de 126 mm x 17 mm.

[0110] Aplicadores foram embalados individualmente em um invólucro térmico com as dimensões de 17 cm x 4 cm x 4 cm. O invólucro era um conjunto de



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



embalagem térmica moldada em acetato de vinil etileno, revestido no material helanca de filamentos de poliamida, com uma armação dupla em espuma de isopor de poliestireno extrusado de célula fechada. O invólucro térmico manteve o aplicador enchido a uma temperatura em ou abaixo de 8°C por pelo menos 4 horas (invólucro térmico colocado à temperatura ambiente).

[0111] O invólucro térmico que compreende um aplicador cheio com a formulação farmacêutica foi fornecido com instruções de armazenamento e uso e do aplicador e da composição farmacêutica da invenção, de acordo com a invenção.

[0112] Alternativamente, semelhante à formulação farmacêutica descrita acima, 400 mg de alprostadil completamente solubilizado no solvente (compreendendo 10 mg de alprostadil) foi adicionado a 1.600 mg da Batelada C do veículo farmaceuticamente aceitável II, e o creme foi completamente homogeneizado.

#### EXEMPLO 3

Uso da composição farmacêutica compreendendo prostaglandina vasoativa e um veículo farmaceuticamente aceitável de acordo com a invenção, no tratamento da disfunção erétil

[0113] A composição farmacêutica compreendendo prostaglandina vasoativa e um veículo farmaceuticamente aceitável de acordo com a invenção foi testada quanto à sua eficácia em ensaios clínicos em 64 pacientes masculinos humanos incluídos.

[0114] A composição farmacêutica testada foi a composição de acordo com a invenção, preparada como descrito no Exemplo 2, em que 400 mg de alprostadil completamente solubilizado no solvente (compreendendo 10 mg de alprostadil) foram adicionados a 1.600 mg da Batelada A

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

do veículo I farmacêuticamente aceitável, seguido por homogeneização completa do creme.

#### Participantes do experimento

[0115] Todos os pacientes apresentaram-se espontaneamente para consulta médica urológica com disfunção erétil como queixa principal ou diagnóstico prévio de disfunção erétil ou uso de prótese peniana erétil anterior.

Número de pacientes (n): 64. Idade de 27 a 73 anos de idade.

38 pacientes com hipertensão

12 pacientes com diabetes

2 pacientes com doença de Peyronie

4 pacientes com ejaculação precoce

5 pacientes com ADAM

3 pacientes com prótese peniana (síndrome de glândula fria)

#### Metodologia

[0116] Todos os pacientes foram submetidos a composição farmacêutica da invenção (vide Exemplo 2 para detalhes; veículo I farmacêuticamente aceitável) usando o aplicador pronto para uso, compreendendo alprostadil em creme (200 mg por dose de acordo com a invenção; 2 bombas do aplicador por ocasião). Os pacientes receberam instruções relativas ao uso do aplicador pronto para uso compreendendo a composição farmacêutica da invenção.

Resumo das instruções: O aplicador pronto para uso precisaria ser mantido em refrigeração até o momento do uso. Os pacientes foram orientados para expor a glândula (cabeça do pênis), segurando a mesma entre os dedos para promover a abertura do orifício do meato uretral (ponta do pênis). Com a outra mão, os pacientes ED tiveram que segurar o aplicador com a ponta de silício no orifício e

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

pressionar o êmbolo até ao final, de modo que a composição farmacêutica (no presente documento, alprostadil em Pentravan em creme) foi aplicada no interior do meato uretral (orifício do pênis) e nas suas imediações, entre 5 a 15 minutos antes da relação sexual. Após a administração da composição farmacêutica, a composição permanece parcialmente sobre a pele da glândula do pênis e, em parte, entra na fossa navicular. A parte restante na glândula teve que ser massageada suavemente até que a composição farmacêutica fosse absorvido (levando em média 15 segundos de fricção). O aplicador com a composição farmacêutica restante precisaria ser armazenado a 2°C a 8°C após a administração da composição.

#### Resultados

##### Resultados gerais

[0117] Sessenta pacientes (93,75%) apresentaram resposta clínica eficiente e 4 deles não apresentaram resposta: um dos não respondedores, 39 anos de idade com a ejaculação precoce, 2 dos não respondedores com hipertensão de grau IV e diabetes dependente de insulina e um não respondedor no final do pós-operatório de remoção do processo de prótese peniana devido à infecção.

[0118] Três dos pacientes com prótese peniana com a síndrome de glândula fria apresentaram resposta clínica satisfatória ou muito satisfatória.

[0119] Capacidade de penetração utilizando a classificação OATES:

Grau 0 - 4 pacientes

Grau 1 - 7 pacientes

Grau 2 - 11 pacientes

Grau 3 - 42 pacientes

Ereção prolongada (priapismo) - nenhum paciente

60 a 80 minutos de ereção - 2 pacientes



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



30 a 60 minutos de ereção - 5 pacientes

10 a 30 minutos de ereção - 31 pacientes

05 a 10 minutos de ereção - 16 pacientes

<05 minutos de ereção - 6 pacientes

Nenhuma ereção - 4 pacientes (ou seja, pacientes sem resposta clínica)

Reações adversas

hiperemia da glândula - 13 pacientes

Disúria - 1 paciente

Queimação uretral - 3 pacientes

Alterações na frequência cardíaca (não superior a 15% em relação a antes do ensaio) - 3 pacientes

Pressão arterial aumentada em mais de 20% da linha de base - 2 pacientes

Pressão arterial elevada entre 15% a 20% da linha de base - 1 paciente

Pressão arterial elevada entre os 10% a 15% da linha de base - 3 pacientes

Pressão arterial elevada entre 05% a 10% da linha de base - 1 paciente

Dor de cabeça (não associada à elevação da pressão arterial ou da frequência cardíaca) - 2 pacientes

Observações adicionais

Medo de aplicação estando sozinho - 1 paciente

Satisfação com o produto

56 pacientes declararam satisfeitos ou muito satisfeitos.

4 pacientes declararam pouco satisfeitos e 4 pacientes estavam insatisfeitos.

Conclusão

[0120] Sessenta pacientes (93,75%) apresentaram resposta clínica eficiente e 60 pacientes (93,75%) estavam satisfeitos.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

## EXEMPLO 4

Preservação da composição farmacêutica

[0121] Aplicadores cheios com a composição farmacêutica de acordo com a invenção, foram resfriados até uma temperatura entre 2°C e 8°C. Os aplicadores eram aplicadores Airless Pump (Emphasys, BR). Os aplicadores foram então embalados individualmente em um invólucro térmico ("invólucro de resfriamento") com as dimensões de 17 cm x 4 cm x 4 cm. O invólucro era um conjunto de embalagem térmica moldada em acetato de vinil etileno, revestido no material helanca de filamentos de poliamida, com uma armação dupla em espuma de isopor de poliestireno extrusado de célula fechada. O invólucro térmico manteve os aplicadores enchidos pré-resfriados a uma temperatura entre 2°C e 8°C por 4 horas (invólucro térmico colocado à temperatura ambiente).

## EXEMPLO 5

Penetração na pele da testosterona no veículo farmaceuticamente aceitável

[0122] As bateladas de veículo farmaceuticamente aceitável I (Pentravan; vide acima) e veículo farmaceuticamente aceitável II (vide acima) foram alimentadas com a testosterona, a uma concentração de testosterona final de 50 miligramas por grama de creme. Do veículo farmaceuticamente aceitável I e II com a testosterona, 8,40 mg, foram aplicados na pele dermatomizada humana (homem, 30 anos de idade). A amostra de pele dermatomizada tinha uma espessura de 500 micrômetros. Assim, 0,42 mg de testosterona foi aplicado sobre a pele com os cremes, isto é 0,27 mg por cm<sup>2</sup> de pele. A absorção da testosterona foi seguida no tempo em t = 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h e 24 h. Permeação de testosterona através da pele foi perfilada. Os dados foram recolhidos

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

usando HPLC e cromatogramas de HPLC foram analisados em relação à quantidade de testosterona presente em uma amostra de HPLC.

[0123] Para o veículo farmacêuticamente aceitável I (Pentravan), 57,3% de testosterona aplicados à pele foram absorvidos pela pele. Para que o veículo farmacêuticamente aceitável II, 69,4% da testosterona aplicada à pele foram absorvidos pela pele.

[0124] Estes dados demonstram a aplicabilidade e a eficiência dos dois veículos farmacêuticamente aceitáveis no que se refere a facilitar a transferência de um ingrediente farmacêutico ativo através da pele humana. Além disso, estes dados demonstram que ambos os veículos têm eficácia semelhante no que se refere a facilitar a penetração na pele do composto.

[0125] Com base nestes resultados e com base nos dados de ensaios clínicos obtidos com a composição farmacêutica compreendendo prostaglandina vasoativa e o veículo farmacêuticamente aceitável I, de acordo com a invenção (descrito no Exemplo 3), os veículos farmacêuticamente aceitáveis I e II são igualmente adequados para uso na composição farmacêutica compreendendo prostaglandina vasoativa e um veículo farmacêuticamente aceitável de acordo com a invenção.

#### EXEMPLO 6

##### Viscosidade das composições farmacêuticas

[0126] Viscosidade do veículo farmacêuticamente aceitável I (Pentravan; Fagron B.V., Países-Baixos) a 25°C está entre 40.000 mPa.s e 150.000 mPa.s e de preferência entre cerca de 50.000 mPa.s a 80.000 mPa.s.

[0127] A composição farmacêutica de acordo com a invenção tem substancialmente a mesma viscosidade do

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



veículo farmacêuticamente aceitável contida na composição farmacêutica.

[0128] A viscosidade do veículo I farmacêuticamente aceitável que compreende 20% em peso de solvente, isto é, Transcutol P, foi determinada a 20,5°C e em 4°C. O veículo farmacêuticamente aceitável com a quantidade indicada de solvente reflete a composição da composição farmacêutica descrita no Exemplo 2, tal como utilizada para o ensaio clínico apresentado no Exemplo 3.

#### Método

[0129] A medição da viscosidade foi efetuada num viscosímetro rotacional (Fungilab; modelo Visco Basic Plus), equipado com uma unidade Haldal (utilizada para a determinação da viscosidade de substâncias que não fluem). Eixo PB a 4 rpm foi utilizado para a determinação da viscosidade à temperatura ambiente e o fuso de PD a 2 rpm para a determinação da viscosidade em 4°C. Amostras do veículo farmacêuticamente aceitável que compreendem 20% em peso de Transcutol P foram preservadas em recipientes fechados hermeticamente e protegidos da luz direta, antes das medições.

#### Resultados

[0130] A viscosidade do veículo farmacêuticamente aceitável I que compreende 20% em peso de Transcutol P foi de 70.940,0 mPa.s a 20,5°C (temperatura ambiente). A viscosidade do veículo farmacêuticamente aceitável compreende 20%, em peso de Transcutol P foi de 676.550,0 mPa.s a 4°C.

#### REFERÊNCIAS

- H.C. Polonini, M.A.F. Brandao, A.O Ferreira, C. Ramos, N.R.B. Raposo, Evaluation of percutaneous absorption performance for human female sexual steroids into Pentravan cream, International Journal of

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

Pharmaceutical Compounding, Vol. 18 No. 4, julho-agosto de 2014, pp. 332-340.

- Moncada & B. Cuzin, Clinical efficacy and safety of Vitaros®/Vivirec® (Alprostadil cream) for the treatment of erectile dysfunction, Urologia, 2015, published online em 3 de Março de 2015.

- K. Moisidis, N. Kalinderis, K. Hatzimouratidis, Current role of local treatments for erectile dysfunction in the real-life setting, Current Opinion in Urology, 2016, Vol.26, pp. 123-128.

- H. Padma-Nathan & J.L. Yeager, An integrated analysis of alprostadil topical cream for the treatment of erectile dysfunction in 1732 patients, Journal of Urology, 2006 Vol. 68, pp. 386-391.

- E. Becher, Topical alprostadil cream for the treatment of erectile dysfunction, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2004 Vol. 5 No. 3, pp. 623-632.

- P. Costa & A.-J. Potempa, Intraurethral alprostadil for erectile dysfunction, Drugs, 2012 Vol. 72 No. 17, pp. 2243-2254.

- Saleh, H. Abboudi, M.B. Ghazal-Aswad, E.K. Mayer, J.A. Vale, Management of erectile dysfunction post-radical prostatectomy, Research and Reports in Urology 2015 Vol. 7, pp. 19-22.

- S. Leungwattanakij, V. Flynn, W.J.G. Hellstrom, Intracavernosal injection and intraurethral therapy for erectile dysfunction, Urologic Clinics of North America, Maio de 2001, Vol. 28 No. 2, pp. 343-354.

- Datasheet for Polaxamer 407, sold under the tradename Kolliphor P 407 by BASF, datado de 24 de abril de 2013.

- Datasheet for Carbopol 980 NF Polymer, de 16 de janeiro de 2015, Lubrizol (BE).

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

- Handling sheet TRANSCUTOL P, Gattefossé, Saint Priest, France, datado de 29 de junho de 2010.

- Technical Data sheet TRANSCUTOL P, specification number 3260/4, datado de 22 setembro de 2008, Gattefossé, Saint Priest, França.

- ANGUS Chemie GmbH Technical Data Sheet AMP-95, CAS Registry No. 124-68-5, ANGUS Chemie GmbH, Ibbenbüren, DE.

- Safety Data Sheet, Ixom Operations Pty Ltd (Bronson & Jacobs division), Villawood, AU, datado de 20 de outubro de 2015 - Version 3.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



#### REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica compreendendo prostaglandina vasoativa e um veículo farmacêuticamente aceitável, o referido veículo compreendendo:

- a. lecitina;
- b. palmitato de isopropila; e
- c. ureia,

em que o referido veículo compreende ainda qualquer miristato de isopropila ou um polaxâmero, de preferência Polaxamer 407, e

em que o veículo é formulado como um creme com uma viscosidade a 25°C compreendida entre 25.000 a 200.000 mPa.s.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que a prostaglandina vasoativa é selecionada de prostaglandina E1 natural, prostaglandina sintética, de preferência prostaglandina E1 sintética, mais preferencialmente alprostadil, um derivado funcional de qualquer uma destas prostaglandinas, ou qualquer combinação destas prostaglandinas e/ou um seu derivado funcional.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, em que a prostaglandina vasoativa é alprostadil.

4. Composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, em que a composição compreende entre 0,3 e 1,0% em peso, de prostaglandina vasoativa, de preferência cerca de 0,5% em peso.

5. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que o veículo farmacêuticamente aceitável compreende entre 10% e 14% em peso de miristato de isopropila, entre 2,5% e 3,5% em peso de lecitina, entre 2,5% e 3,5% em peso de palmitato de isopropila e entre 1,5% e 2,5% em peso de ureia, de

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

preferência cerca de 11,86%, 3,13%, 3,13% e 1,90% em peso, respectivamente, e entre 76,5% a 83,5% em peso de excipientes farmacêuticamente aceitáveis adicionais em conjunto.

6. Composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, em que o veículo farmacêuticamente aceitável compreende entre 2,8% e 3,8% em peso de lecitina, entre 5,0% e 7,0%, em peso de palmitato de isopropila, entre 0,5% e 2,0% em peso de um polaxâmero, de preferência Polaxamer 407 e entre 1,5% e 2,5% por peso de ureia, de preferência cerca de 3,3%, 6,0%, 1,0% e 2,0% em peso, respectivamente, e entre 84,7% a 90,2% em peso de excipientes farmacêuticamente aceitáveis adicionais em conjunto.

7. Composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 6, em que o pH da composição está entre 4,0 e 6,0, de preferência entre 4,5 e 5,5.

8. Composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, em que o veículo farmacêuticamente aceitável compreende:

- i. água;
- ii. estearato de glicerila;
- iii. ácido esteárico;
- iv. estearato de polietilenoglicol 40;
- v. dióxido de poli (dimetilssiloxano)-silício, preferivelmente simeticona;
- vi. álcool cetílico;
- vii. álcool estearílico;
- viii. sorbato de potássio;
- ix. ácido etilenodiaminotetracético;
- x. ácido benzóico;
- xi. ácido sórbico; e
- xii. hidroxitolueno butilado.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

9. Método para preparar a composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 1 a 8, compreendendo as etapas de:

a. provisão de um veículo farmacêuticamente aceitável, em que o veículo é formulado como um creme com uma viscosidade a 25°C compreendida entre 25.000 a 200.000 mPa.s, de preferência entre 40.000 a 150.000 mPa.s, mais preferencialmente entre 50.000 a 100.000 mPa.s, o referido veículo consistindo em:

- i. lecitina;
- ii. palmitato de isopropila; e
- iii. ureia,

e o referido veículo compreendendo ainda miristato de isopropila ou um polaxâmero, de preferência Polaxamer 407;

b. provisão de uma prostaglandina vasoativa, de preferência alprostadil, e um solvente;

c. dissolução da referida prostaglandina no solvente; e

d. mistura da prostaglandina vasoativa dissolvida com o dito veículo,

em que o pH do veículo situa-se entre 4,0 e 6,0, de preferência entre 4,5 e 5,5, e a composição farmacêutica sendo refrigerada até entre cerca de 2°C a cerca de 8 °C.

10. Uso da composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou obtida pelo método de acordo com a reivindicação 9 para a fabricação de um medicamento.

11. Uso de acordo com a reivindicação 10, em que o medicamento se destina ao tratamento de disfunção erétil.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



12. Uso de acordo com a reivindicação 10 ou 11, em que o medicamento é administrado na borda do meato da glândula do pênis e para dentro da fossa navicular.

13. Aplicador pronto para uso que compreende a composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 1 a 8 ou obtida pelo método de acordo com a reivindicação 9, em que o aplicador compreende uma ponta flexível, de preferência, uma extremidade de silicone flexível, com um diâmetro aproximado de 0,30 cm e 1,00 cm, preferencialmente entre 0,50 cm e 0,65 cm, mais preferencialmente entre 0,55 cm e 0,59 cm, e em que o aplicador contém entre 1 e 250 doses unitárias de prostaglandina vasoativa, de preferência entre 2 e 150 unidades de dosagem, mais preferencialmente entre 3 e 100 doses unitárias.

14. Uso de acordo com qualquer das reivindicações 10 a 12, em que o medicamento é administrado com o aplicador pronto para uso de acordo com a reivindicação 13.

15. Kit compreendendo:

a. o aplicador pronto para uso que compreende a composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 13;

b. um recipiente para o armazenamento do referido aplicador e para manter a temperatura da referida composição farmacêutica no aplicador em ou abaixo de uma temperatura predeterminada durante um período de tempo predeterminado; e

c. instruções em relação ao armazenamento e utilização do aplicador e de uso da composição farmacêutica.

16. Kit de acordo com a reivindicação 15, em que o recipiente compreende um ou mais dos materiais selecionados a partir de filamentos de poliamida, acetato de vinil etileno, poliestireno, ou qualquer combinação dos mesmos, e em que a temperatura previamente determinada se

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

encontra definida entre 2°C a 15°C, de preferência entre 2°C a 12°C, mais preferencialmente cerca de 8°C, e em que o período de tempo predeterminado é definido entre 1 hora a 12 horas, de preferência a entre 3 horas a 8 horas, mais preferivelmente a cerca de 4 horas.

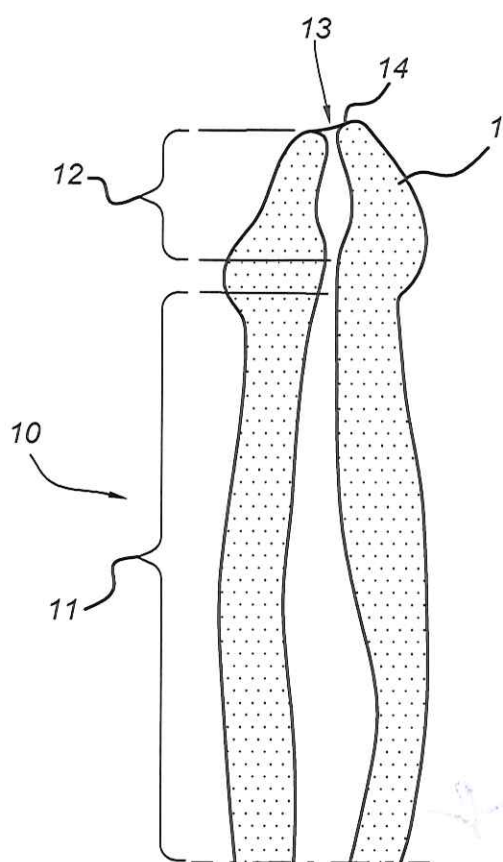
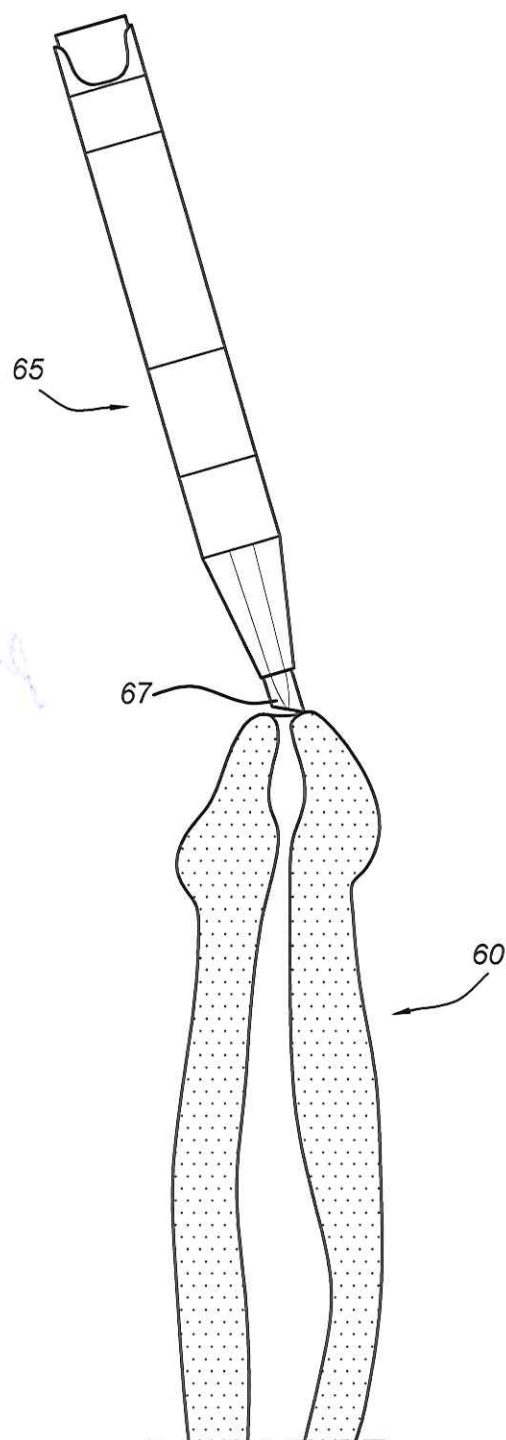
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

*Fig. 1A**Fig. 1B*

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



## RESUMO

"MÉTODO, COMPOSIÇÃO E KIT PARA TRATAMENTO DA  
DISFUNÇÃO ERÉTIL"

A presente invenção se refere ao campo de uma composição farmacêutica para o tratamento de disfunção erétil masculina. A presente invenção também se refere a um método para proporcionar a referida composição farmacêutica e um aplicador contendo a referida formulação farmacêutica. Além disso, a invenção se refere ao uso da composição farmacêutica e do aplicador com a composição farmacêutica no tratamento da disfunção erétil masculina. Finalmente, a invenção se refere a um kit compreendendo um aplicador que contém a composição farmacêutica para o tratamento de disfunção erétil masculina, um recipiente de resfriamento e instruções.



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

## POWER OF ATTORNEY

**Fagron B.V.**  
Lichtenauerlaan 182  
3062 ME Rotterdam  
The Netherlands

*This space is reserved for the full particulars of the Grantor*

hereby appoints and constitutes its legal proxies, with full and unlimited powers the partners of MONTAURY PIMENTA, MACHADO & VIEIRA DE MELLO, ADVOGADOS, duly registered at the National Registry of Legal Entities (CNPJ), under number 00.234.220/0001-80, established at Avenida Nilo Peçanha, n.º 11 - parte da sala 905, Centro, Rio de Janeiro, State of Rio de Janeiro, EDUARDO MAGALHÃES MACHADO, Brazilian, lawyer, registered at the Brazilian Bar Association, Section of the State of Rio de Janeiro under number 46.960, at the Registry of Natural Persons (CPF), under number 626.096.377-72, CARLOS EDUARDO BERNARDI MONTAURY PIMENTA, Brazilian, lawyer, registered at the Brazilian Bar Association, Section of the State of Rio de Janeiro under number 9.019, at the Registry of Natural Persons (CPF), under number 004.083.607-04 e ROBERTO GERALDO BARBOSA VIEIRA DE MELLO, Brazilian, lawyer, registered at the Brazilian Bar Association, Section of the State of Rio de Janeiro under number 6.338, at the Registry of Natural Persons (CPF), under number 005.715.207-15, and/or ROBERTO FERNOLD VIEIRA DE MELLO, Brazilian, lawyer, registered at the Brazilian Bar Association, Section of the State of Rio de Janeiro under number 25.199, at the Registry of Natural Persons (CPF) under number 314.070.137-34, and/or RICARDO FERNOLD VIEIRA DE MELLO, Brazilian, lawyer, registered at the Brazilian Bar Association, Section of the State of Rio de Janeiro under number 28.833, at the Registry of Natural Persons (CPF) under number, 338.893.417-72, and/or LUIZ EDGARD MONTAURY PIMENTA, Brazilian, lawyer, registered at the Brazilian Bar Association, Section of the State of Rio de Janeiro under number 46.214, at the Registry of Natural Persons (CPF), under number 721.730.767-87, and/or IKO MEDINA, Brazilian, engineer, registered at Regional Council of Engineering and Architecture under number 11508D and industrial property agent, registered at the Brazilian Patent and Trademark Office (INPI) under the number 243, at the Registry of Natural Persons (CPF), under number 010.715.137-53 for in the name and on behalf of the Grantor and obtain at the BRAZILIAN PATENT AND TRADEMARK OFFICE of the Federative Republic of Brazil, patents of invention, certificates of addition of inventions, patents of utility models, registrations of industrial designs, trademarks, service marks, certification marks, collective marks and of geographical indications, all of which in accordance with the legislation in force, with powers also to comply with all legal formalities, to sign petitions, apply for renewals, to desist of applications, to renounce registered trademarks, industrial designs and patents, to apply for the shelving and restoration of proceedings in general, to comply with official actions, to pay annuities of patents and quinquennial fees of industrial designs, taxes or duties, to file administrative nullity procedures, to offer patents to license, to apply for compulsory licenses, forfeiture of rights, restoration of rights, records of assignment, change of name and address, recordal of trademark or patent license agreements, franchising agreements and of technology transfer agreements, to withdraw them, as well as to submit evidence of use of patents and trademarks. Furthermore, the Grantor grants special powers to the Grantees to file oppositions, to rebut, to sub rebut, to contest, to file appeals, to withdraw them and to do everything deemed necessary in the interests of rights of the Grantor. This power includes also powers to receive judicial summons in connection with the matters of industrial property and powers "ad iudicium", being also authorized to substitute said powers entirely or in part, the acts which any one of the Grantees may have already performed being hereby ratified.

## PROCURAÇÃO

Fagron B.V.  
Lichtenauerlaan 182  
3062 ME Rotterdam  
Holanda

nomeia e constitui seus bastante procuradores, com amplos e ilimitados poderes, os sócios de MONTAURY PIMENTA, MACHADO & VIEIRA DE MELLO ADVOGADOS, inscrita no CNPJ sob n.º 00.234.220/0001-80, estabelecida à Avenida Nilo Peçanha, n.º 11 - parte da sala 905, Centro, cidade do Rio de Janeiro, estado do Rio de Janeiro, EDUARDO MAGALHÃES MACHADO, brasileiro, advogado, inscrito na OAB/RJ sob n.º 46.960, no CPF sob n.º 626.096.377-72, CARLOS EDUARDO BERNARDI MONTAURY PIMENTA brasileiro, advogado, inscrito na OAB/RJ sob n.º 9.019, no CPF sob n.º 004.083.607-04 e ROBERTO GERALDO BARBOSA VIEIRA DE MELLO, brasileiro, advogado, inscrito na OAB/RJ sob n.º 6.338, no CPF sob n.º 005.715.207-15, e/ou ROBERTO PERNOLD VIEIRA DE MELLO, brasileiro, advogado, inscrito na OAB/RJ sob n.º 25.199, no CPF sob n.º 314.070.137-34, e/ou RICARDO PERNOLD VIEIRA DE MELLO, brasileiro, advogado, inscrito na OAB/RJ sob n.º 28.833, no CPF sob n.º 338.893.417-72, e/ou LUTZ EDGARD MONTAURY PIMENTA, brasileiro, advogado, inscrito na OAB/RJ sob n.º 46.214, no CPF sob n.º 721.730.767-87, e/ou IKO MEDINA, brasileiro, engenheiro, inscrito no CREA/RJ sob o n.º 115082 e agente da propriedade industrial, inscrito junto ao INPI como Agente da Propriedade Industrial (API) sob o n.º 243, no CPF sob n.º 010.715.137-53 para em conjunto ou separadamente, em nome do outorgante, requererem e obterem no INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL, da República Federativa do Brasil, patentes de invenções, certificados de adição de invenções, patentes de modelos de utilidade, registros de desenhos industriais, de marcas de produto, de serviço, de certificação, coletivas, e de indicações geográficas, tudo de conformidade com a legislação em vigor, podendo preencher todas as formalidades legais, assinar petições, requerer prorrogações, desistência de processos, renúncia de patentes, de registros de marcas e de desenhos industriais, requerer o arquivamento e desarquivamento de processos, satisfazer exigências, pagar anuidades de patentes e quinquênios de desenhos industriais, taxas ou impostos, instaurar processos de nulidade administrativa, oferecer patentes para licença, requerer licenças compulsórias, caducidades, restaurações, anulações de transferência de titular, de alteração de nome e de alteração de sede, averbação de contratos de licença de marcas e patentes, de franquia e de transferência de tecnologia, inclusive apresentar desistência dos mesmos, bem como fazer prova de uso efetivo de marcas e patentes. Concede ainda poderes especiais para fazer oposições, réplicas, trélicas, contestações e interpor recursos, retirá-los, apresentar desistência dos mesmos e, finalmente, praticar todos os atos que forem necessários a bem dos interesses e direitos do Outorgante. O presente mandato, também inclui poderes para receber citações judiciais em ações referentes a assuntos atinentes a propriedade industrial, e poderes "ad judicium", podendo subestabelecer todos ou parte dos mencionados poderes, sendo pela presente ratificados os atos já praticados por qualquer dos Outorgados.

*Always type the name of the person who signs and do so beneath the signature. In the case of a company also indicate the title of the person who signs.*

Executed at/Feito em

Rotterdam  
(Placc/Lugar)

on 29/07/2016  
(Date/Data)

Rotterdam

29/07/2016

Name: Constantijn Van Rietschoten  
Title: Global Marketing officer (Diretor de Marketing Global)



RUA DA ASSEMBLEIA N. 10-LJ. 114-SUB-SOLO-CENTRO-TEL: (21) 2403-2058  
RIO DE JANEIRO - RJ - CEP: 20011901  
WWW.BOFICIO.COM.BR

089391  
AB965105

Certifico e dou fé que a presente cópia é a reprodução fiel do original que foi apresentado. Cod: XXXXXXXXERIE. Conf. nº \_\_\_\_\_  
Rio de Janeiro, 01 de agosto de 2016.

LEANDRO SA BALDUINO

*Legalization not required*



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

## SUBSTABELECIMENTO

Por este instrumento particular, **EDUARDO MAGALHÃES MACHADO**, brasileiro, advogado, inscrito na OAB/RJ sob n.º 46.960, no CPF sob n.º 626.096.377-72, sócio de **MONTAURY PIMENTA, MACHADO & VIEIRA DE MELLO ADVOGADOS**, inscrita no CNPJ sob n.º 00.234.220/0001-80, estabelecida na Avenida Nilo Peçanha, n.º 11 – parte da sala 905, Centro, na cidade do Rio de Janeiro, Estado do Rio de Janeiro,

### SUBSTABELECE

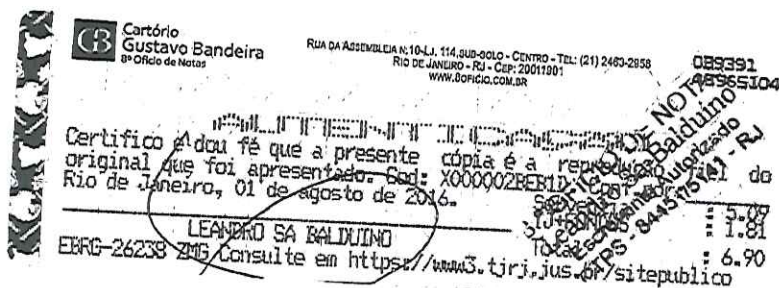
com reserva de iguais, aos sócios de **VIEIRA DE MELLO ADVOGADOS**, inscrita no CNPJ sob o n.º 42.285.056/0001-80, estabelecida na Avenida Nilo Peçanha, n.º 11 – parte da sala 905, Centro, na cidade do Rio de Janeiro, Estado do Rio de Janeiro, **ROBERTO PERNOLD VIEIRA DE MELLO**, brasileiro, advogado, na OAB/RJ sob o n.º 25.199, no CPF/MF sob o n.º 314.070.137-34, **RICARDO PERNOLD VIEIRA DE MELLO**, brasileiro, advogado, inscrito na OAB/RJ sob o n.º 28.833, no CPF/MF sob o n.º 338.893.417-72, e **LUIZ EDGARD MONTAURY PIMENTA**, brasileiro, advogado, inscrito na OAB/RJ sob o n.º 46.214, no CPF/MF sob o n.º 721.730.767-87, todos com escritório na Av. Nilo Peçanha, n.º 11 – parte da sala 905, Centro, na cidade Rio de Janeiro, Estado do Rio de Janeiro, os poderes que foram conferidos por intermédio da procuração constante do anverso, podendo praticar todos os atos necessários ao fiel desempenho deste mandado, sendo ratificados pelo presente os atos porventura já praticados por qualquer dos outorgados ora substabelecidos.

Rio de Janeiro, 01/08/2016



**EDUARDO MAGALHÃES MACHADO**

CPF: 626.096.377-72 OAB/RJ 46960



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



**Bradesco**

Net Empresa

### Comprovante Pag-For

Boleto de Cobrança

Autenticação bancária: BRADESCO201607223106057710289536310000022160577102821000000000009000PAGO

Pagador: **VIEIRA DE MELLO ADVOGADOS**

Agência de débito: **3119-4**

Conta de débito: **16711-8**

Favorecido: **INPI - Instituto Nacional da P**

Nº de Identificação: 00199536310000022160577102821900000000009000

Banco: **1 - BANCO DO BRASIL S.A.**

Data do Vencimento: **22/07/2016** Data do Pagamento: **22/07/2016**

Valor R\$: **90,00**

Número do Pagamento: 25754

Número da Nota

Fiscal/Fatura:

Número Documento: 605771028

A Transação acima foi efetivada a crédito do favorecido por meio do Pag-For Bradesco.

A contabilização dos créditos através de Títulos de Cobrança de outros Bancos, fica condicionada ao aceite e processamento por parte do Banco Destinatário.

**SAC - Serviço de Apoio ao Cliente**

Alô Bradesco  
0800 704 8383

Deficiente Auditivo ou de Fala  
0800 722 0099

Cancelamentos, Reclamações e Informações.  
Atendimento 24 horas, 7 dias por semana.

Demais telefones  
consulte o site  
Fale Conosco

**Ouvidoria** 0800 727 9933 Atendimento de segunda a sexta-feira, das 8h às 18h, exceto feriados.

|                                                                                                            |                                    |                           |                                                                                       |                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|  <b>BANCO DO BRASIL</b> |                                    | 001-9                     | <b>RECIBO DO SACADO</b>                                                               |                                         |
| Local de Pagamento<br><b>Pagável em qualquer Banco</b>                                                     |                                    |                           | Vencimento<br><b>Contra-apresentação</b>                                              |                                         |
| Cedente<br><b>INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial</b>                                      |                                    |                           | Agência/Código Cedente<br><b>2234-9/333.028-1</b>                                     |                                         |
| Data do Documento<br><b>21/07/2016</b>                                                                     | N.º documento<br><b>1605771028</b> | Espécie doc.<br><b>RC</b> | Ações<br><b>N</b>                                                                     | Data Proces.<br><b>21/07/2016</b>       |
| Uso Banco<br><b>Carteira</b>                                                                               | 18/027                             | Espécie<br><b>RS</b>      | Quantidade<br><b>1</b>                                                                | Valor<br><b>00.000.2.2.16.0577102.8</b> |
| Número: BR 10 2016 015716 1                                                                                |                                    |                           | NN Complementar:                                                                      |                                         |
| Cód<br>260 - Outras petições                                                                               |                                    |                           | Serviço<br>Peticionamento: Eletrônico                                                 |                                         |
| API: 101                                                                                                   |                                    |                           | Edição Vinculada RPI Valor<br>- RS 90,00                                              |                                         |
| Escritório: MMV Agentes da Propriedade Industrial Ltda.                                                    |                                    |                           | (-) Desconto/Abatimento                                                               |                                         |
| Governo Federal - Guia de Recolhimento da União. GRU - Cobrança                                            |                                    |                           | (-) Outras deduções                                                                   |                                         |
| Sincado                                                                                                    |                                    |                           | (+) Mora/Multa                                                                        |                                         |
| Fagron B.V. (NL0015707889)                                                                                 |                                    |                           | (+) Outros Acréscimos                                                                 |                                         |
| Lichtenauerlaan 182, 3062 ME Rotterdam, -, NL,                                                             |                                    |                           | (-) Valor Cobrado                                                                     |                                         |
| Sacador/Avalista                                                                                           |                                    |                           | <b>RS 90,00</b>                                                                       |                                         |
| Corte na linha pontilhada                                                                                  |                                    |                           |  |                                         |

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



## Cumprimento de exigência decorrente de exame formal

Número do Processo: BR 10 2016 015716 1

### Dados do Depositante (71)

---

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: Fagron B.V.

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: NL0015707889

Nacionalidade: Holandesa

Qualificação Jurídica: Pessoa Jurídica

Endereço: Lichtenauerlaan 182, 3062 ME Rotterdam

Cidade:

Estado:

CEP:

País: Holanda

Telefone:

Fax:

Email: montaury@montaury.com.br

### Referência Petição

---

Pedido : BR 102016015716-1

**PETICIONAMENTO  
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 28/09/2016 às 14:04, Petição 870160055298

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

Dados do Procurador

---

Procurador:

**Nome ou Razão Social:** Ricardo Pernold Vieira de Mello  
**Numero OAB:**  
**Numero API:** 999  
**CPF/CNPJ:** 33889341772  
**Endereço:** Av. Nilo Peçanha, 11, Sala 905, Centro  
**Cidade:** Rio de Janeiro  
**Estado:** RJ  
**CEP:** 20020-100  
**Telefone:** (21) 2524-0510  
**Fax:** (21) 2240-1524  
**Email:** mail@vieirademello.com.br

Escritório:

**Nome ou Razão Social:** Vieira de Mello Advogados  
**CPF/CNPJ:** 42285056000180

Documentos anexados

---

| Tipo Anexo           | Nome               |
|----------------------|--------------------|
| Reivindicação        | Reivindicações.pdf |
| Relatório Descritivo | Relatório.pdf      |
| Esclarecimento       | Esclarecimento.pdf |

Declaração de veracidade

---

☒ Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

**PETICIONAMENTO  
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 28/09/2016 às 14:04, Petição 870160055298

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica caracterizada por compreender prostaglandina vasoativa e um veículo farmaceuticamente aceitável, o referido veículo compreendendo:

- a. lecitina;
- b. palmitato de isopropila; e
- c. ureia,

em que o referido veículo compreende ainda qualquer miristato de isopropila ou um polaxâmero, de preferência Polaxamer 407, e

em que o veículo é formulado como um creme com uma viscosidade a 25°C compreendida entre 25.000 a 200.000 mPa.s.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a prostaglandina vasoativa é selecionada de prostaglandina E1 natural, prostaglandina sintética, de preferência prostaglandina E1 sintética, mais preferencialmente alprostadil, um derivado funcional de qualquer uma destas prostaglandinas, ou qualquer combinação destas prostaglandinas e/ou um seu derivado funcional.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a prostaglandina vasoativa é alprostadil.

4. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que a composição compreende entre 0,3 e 1,0% em peso, de prostaglandina vasoativa, de preferência, cerca de 0,5% em peso.

5. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o veículo farmaceuticamente aceitável

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

compreende entre 10% e 14% em peso de miristato de isopropila, entre 2,5% e 3,5% em peso de lecitina, entre 2,5% e 3,5% em peso de palmitato de isopropila e entre 1,5% e 2,5% em peso de ureia, de preferência cerca de 11,86%, 3,13%, 3,13% e 1,90% em peso, respectivamente, e entre 76,5% a 83,5% em peso de excipientes farmacêuticamente aceitáveis adicionais em conjunto.

6. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o veículo farmacêuticamente aceitável compreende entre 2,8% e 3,8% em peso de lecitina, entre 5,0% e 7,0%, em peso de palmitato de isopropila, entre 0,5% e 2,0% em peso de um polaxâmero, de preferência Polaxamer 407 e entre 1,5% e 2,5% por peso de ureia, de preferência cerca de 3,3%, 6,0%, 1,0% e 2,0% em peso, respectivamente, e entre 84,7% a 90,2% em peso de excipientes farmacêuticamente aceitáveis adicionais em conjunto.

7. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o pH da composição está entre 4,0 e 6,0, de preferência entre 4,5 e 5,5.

8. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que o veículo farmacêuticamente aceitável compreende:

- i. água;
- ii. estearato de glicerila;
- iii. ácido esteárico;
- iv. estearato de polietilenoglicol 40;
- v. dióxido de poli (dimetilssiloxano)-silício, preferivelmente simeticona;
- vi. álcool cetílico;
- vii. álcool estearílico;

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

- viii. sorbato de potássio;
- ix. ácido etilenodiaminotetracético;
- x. ácido benzóico;
- xi. ácido sórbico; e
- xii. hidroxitolueno butilado.

9. Método para preparar a composição farmacêutica conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado por compreender as etapas de:

a. provisão de um veículo farmacêuticamente aceitável, em que o veículo é formulado como um creme com uma viscosidade a 25°C compreendida entre 25.000 a 200.000 mPa.s, de preferência entre 40.000 a 150.000 mPa.s, mais preferencialmente entre 50.000 a 100.000 mPa.s, o referido veículo consistindo em:

- i. lecitina;
- ii. palmitato de isopropila; e
- iii. ureia,

e o referido veículo compreendendo ainda miristato de isopropila ou um polaxâmero, de preferência Polaxamer 407;

b. provisão de uma prostaglandina vasoativa, de preferência alprostadil, e um solvente;

c. dissolução da referida prostaglandina no solvente; e

d. mistura da prostaglandina vasoativa dissolvida com o dito veículo,

em que o pH do veículo situa-se entre 4,0 e 6,0, de preferência entre 4,5 e 5,5, e a composição farmacêutica sendo refrigerada até entre cerca de 2°C a cerca de 8 °C.

10. Uso da composição farmacêutica conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou obtida pelo método conforme definido na reivindicação 9, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



11. Uso, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o medicamento se destina ao tratamento de disfunção erétil.

12. Uso, de acordo com a reivindicação 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que o medicamento é administrado na borda do meato da glândula do pênis e para dentro da fossa navicular.

13. Aplicador pronto para uso caracterizado por compreender a composição farmacêutica conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou obtida pelo método conforme definido na reivindicação 9, em que o aplicador compreende uma ponta flexível, de preferência, uma extremidade de silicone flexível, com um diâmetro aproximado de 0,30 cm e 1,00 cm, preferencialmente entre 0,50 cm e 0,65 cm, mais preferencialmente entre 0,55 cm e 0,59 cm, e em que o aplicador contém entre 1 e 250 doses unitárias de prostaglandina vasoativa, de preferência entre 2 e 150 unidades de dosagem, mais preferencialmente entre 3 e 100 doses unitárias.

14. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 12, caracterizado pelo fato de que o medicamento é administrado com o aplicador pronto para uso conforme definido na reivindicação 13.

15. Kit caracterizado por compreender:

a. o aplicador pronto para uso que compreende a composição farmacêutica, conforme definido na reivindicação 13;

b. um recipiente para o armazenamento do referido aplicador e para manter a temperatura da referida composição farmacêutica no aplicador em ou abaixo de uma temperatura predeterminada durante um período de tempo predeterminado; e

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

c. instruções em relação ao armazenamento e utilização do aplicador e de uso da composição farmacêutica.

16. Kit, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o recipiente compreende um ou mais dos materiais selecionados a partir de filamentos de poliamida, acetato de vinil etileno, poliestireno, ou qualquer combinação dos mesmos, e em que a temperatura previamente determinada se encontra definida entre 2°C a 15°C, de preferência entre 2°C a 12°C, mais preferencialmente cerca de 8°C, e em que o período de tempo predeterminado é definido entre 1 hora a 12 horas, de preferência a entre 3 horas a 8 horas, mais preferivelmente a cerca de 4 horas.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

"MÉTODO, COMPOSIÇÃO E KIT PARA TRATAMENTO DA  
DISFUNÇÃO ERÉTIL"

CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção se refere ao campo das composições farmacêuticas para o tratamento de disfunção erétil masculina. A presente invenção também se refere a um método para proporcionar a referida composição farmacêutica e um aplicador contendo a referida formulação farmacêutica. Além disso, a invenção se refere à composição farmacêutica e ao aplicador com a composição farmacêutica para utilização no tratamento da disfunção erétil masculina. Finalmente, a invenção se refere a um kit compreendendo um aplicador que contém uma composição farmacêutica para o tratamento de disfunção erétil masculina, um invólucro de resfriamento e instruções.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] Aproximadamente 150 milhões de homens sofrem de disfunção erétil (ED), em todo o mundo. Terapias orais para o tratamento da ED, por exemplo, comprimidos que compreendem inibidores de fosfodiesterase tipo 5 foram desenvolvidos e têm provado ser uma primeira linha eficaz e eficiente da terapia. No entanto, uma subpopulação de homens que sofrem de ED permanece, sendo excluída do uso de tais terapias orais, devido às suas condições médicas ou histórico médico. Além disso, tais terapias orais se mostram ineficazes quando utilizadas por uma subpopulação de homens que sofrem de ED, apesar de não responderem, por exemplo, a um inibidor da fosfodiesterase tipo 5. Portanto, terapias de primeira linha alternativas para pacientes com ED excluídos de utilizar medicação oral para ED em um primeiro momento, foram pesquisados. Além disso, terapias de segunda linha aditivas foram pesquisadas, por exemplo, para utilização em terapia de combinação, para os pacientes

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



que responderam insuficientemente às terapias orais disponíveis para ED.

[0003] Alprostadil (denominação IUPAC: ácido 7 - [(1R, 2R, 3R) -3-hidroxi-2 -[(E, 3S)-3-hidroxi-oct-1-enil] - 5-oxociclopentil] heptanoico), a variante de síntese da prostaglandina E1 vasoativa natural (PGE1), é fortemente investigado e testado quanto à sua eficácia no tratamento da ED. O método de ação de PGE1 como alprostadil é independente da via de óxido nítrico - GMPc, que é o alvo para inibidores da fosfodiesterase tipo 5 utilizados para terapias orais. Em vez disso, alprostadil ativa a adenilato ciclase, resultando no acúmulo de cAMP, com o efeito de relaxamento do músculo liso corporal no pênis, permitindo um aumento do fluxo sanguíneo para o pênis facilitando a formação de uma ereção. Portanto, alprostadil é selecionado como uma alternativa atraente para a terapia eficaz de ED em pacientes com ED que não respondem aos inibidores de fosfodiesterase tipo 5.

[0004] O documento US5.919.474 descreve uma microesfera compreendendo, por exemplo, 500 microgramas de PGE1 para liberação na uretra do pênis. A microesfera deve ser liberada na uretra com um dispositivo, a uma profundidade de, pelo menos, 3 a 7 cm na uretra. O dispositivo compreende um dispositivo de inserção transuretral que possui um eixo dimensionado para se ajustar à uretra e que compreende a microesfera de PGE1. A inserção da haste de um aplicador a cerca de 3 a 7 cm na uretra antes da deposição de PGE1 liberando uma microesfera na uretra provoca efeitos adversos, tais como, dor em 33% a 50% dos pacientes e hemorragias em cerca de 4% dos pacientes.

[0005] O documento de Leungwattanakij e outros (*Urologic Clinics of North America*, 2001), Moisidis e

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

outros (*Current Opinion in Urology*, 2016) e Costa & Potempa (*Drugs*, 2012), alprostadil para liberação intrauretral e um método para liberação intrauretral de alprostadil, têm sido descritos. Uma microesfera compreendendo 125, 250, 500 ou 1.000 microgramas de alprostadil formulada em polietileno glicol está contida na ponta de um aplicador com uma haste oca de 3,2 cm de comprimento. A ponta é de 3 ou 6 mm de comprimento. Para administrar a microesfera de alprostadil, a haste, ou bainha, é completamente inserida na uretra distal imediatamente após a micção, e a microesfera é depositada. A microesfera de alprostadil, em seguida, é dissolvida na urina permanecendo na uretra. A inserção da haste na uretra pode provocar dor. Além disso, a deposição de uma microesfera no interior da uretra pode causar inconvenientes. Além disso, os pacientes experimentam hesitação em inserir um aplicador em seu pênis e depositar uma composição sólida dentro da uretra.

[0006] Com efeito, uma taxa de abandono de 32% em pacientes tratados com um aplicador compreendendo PGE1 e uma bainha a serem inseridos na uretra para liberação da PGE1, devido aos efeitos adversos da medicação [Saleh e outros, 2015].

[0007] No documento EP1255552B, uma composição semissólida de PGE1 para o tratamento de ED é revelada compreendendo ainda um melhorador de penetração na pele selecionado entre o grupo constituído por um 2-(amino N, N-dissubstituído) alcenoato de alquila e um (N,N-amino dissubstituído) alcenoato de alcanol. A composição PGE1 semissólida é administrada na fossa navicular do pênis do paciente ED. A composição semissólida de PGE1 deve ser administrada utilizando um aplicador com uma ponta, a ponta devendo ser aplicada a uma distância de 0,5 a 2 cm dentro da fossa navicular. Como para a inserção da bainha mais

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



longa de 3 a 7 cm, conforme descrito acima, também a inserção de uma bainha de 0,5 a 2 cm de comprimento traz o risco de dor e medo ao paciente de ED. A inserção do aplicador através do meato pode provocar dor. Os pacientes experimentam hesitação quando da inserção de um aplicador em seu pênis e dentro da fossa navicular.

[0008] Como uma alternativa para as composições de PGE1 semissólidas para aplicação invasiva na uretra ou na fossa navicular por deposição utilizando uma bainha para ser inserido no interior do pênis através do meato, foram desenvolvidas as composições de PGE1 para aplicação externa [Becher, 2004; Padma-Nathan & Yeager, 2006; Moncada & Cuzin, 2015; Moisisdis e outros, 2016; pedido internacional WO2004022064A1].

[0009] O alprostadil em uma composição compreendendo potenciador da permeação na pele selecionado a partir de N,N-dimetilaminoacetato de alquila e um éster de um ácido alcanóico de N,N-dimetilalcanol foram descritos. A composição é administrada topicamente no meato da glândula. A composição é aplicada topicamente ao meato liberando gotículas da composição de alprostadil acima do meato. Doses tópicas de alprostadil foram 50, 100, 200 e 300 microgramas [Becher, 2004]. Alternativamente, as doses de 100, 200 ou 300 microgramas de alprostadil formuladas como uma composição tópica foram administradas gota a gota sobre o meato da glândula do pênis utilizando um dispensador [Padma-Nathan & Yeager, 2006]. A melhoria modesta na função erétil foi relatada em uma população de homens com ED ligeira a grave. Ainda outra formulação de alprostadil para aplicação gota a gota foi aplicada em uma ação em gotas ao meato com a ajuda de um distribuidor de [Moisisdis e outros, 2016.; Moncada & Cuzin de 2015]. Doses de alprostadil eram de 200 ou 300 microgramas. A formulação de alprostadil

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



compreendeu melhorador da absorção dodecil-2-N,N-dimetilaminopropionato-HCl. A facilidade de utilização de administração destas formulações de alprostadil sofre declínio pela dificuldade para o paciente ED para direcionar as gotículas da composição precisamente sobre o meato e a glândula do pênis. Há a preocupação com os resíduos de vazamento da composição de alprostadil, uma vez que a composição fluídica é facilmente deteriorada.

[0010] O documento WO2004022064A1 descreve uma composição para o tratamento da disfunção erétil (ED), que compreende alprostadil e intensificador de penetração de dodecil 2-(N,N-dimetilamino) propionato HCl. A composição deve ser aplicada gota a gota à fossa navicular através da aplicação de gotas da formulação ao meato uretral. A dosagem da composição compreende 100 a 400 microgramas de alprostadil. A viscosidade da composição fluídica está entre 5.000 e 20.000 mPa.s. Mais uma vez, a eficácia da administração da formulação de alprostadil é diminuída pela dificuldade do paciente ED de dirigir as gotículas da composição precisamente para o meato uretral. Além disso, os resíduos das composições e vazamento de composição de alprostadil do pênis é uma preocupação, uma vez que a composição fluídica é facilmente deteriorada.

[0011] Uma alternativa para a via de administração com base no fornecimento da composição de PGE1 ao meato ou para o meato do pênis através da aplicação da composição de PGE1 de uma maneira em gotas, a partir de uma determinada distância acima da glândula do pênis, a administração da composição de PGE1 usando um aplicador a ser pressionado sobre o conduto foi descrita no documento US20080287879A1. O aplicador compreende duas seringas, com uma primeira seringa compreendendo alprostadil liofilizado e uma segunda seringa compreendendo um gel de veículo que

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

possui um pH acima de 9. Antes da utilização da composição de alprostadil, a mesma deve ser preparada por mistura vigorosa do alprostadil liofilizado e do gel de 20-30 vezes. Antes da utilização, um adaptador do pênis fabricado de polietileno é colocado em uma extremidade de uma seringa, após a mistura. O adaptador se encaixa dentro do meato do pênis e uma vedação entre o adaptador e o meato é criada. Com isso, o fornecimento de alprostadil ao pênis é impedida. Em um grupo de estudos com homens que sofrem de ED, 40,4% tinham ereções que eram suficientes para a penetração após a administração da composição de alprostadil. Além do inconveniente do aplicador de múltiplos componentes por não ser um dispositivo pronto para uso, quando uma ereção é desejada, isto é, mistura e montagem são necessárias, o adaptador é feito de material rígido, a fim de proporcionar uma vedação com o meato. A pressão no adaptador para o meato a fim de ajustar o adaptador no interior do meato pode induzir uma sensação desagradável, por exemplo, de dor. Além disso, o tamanho do adaptador dificulta a visão apropriada no meato, enquanto se posiciona o adaptador no interior do meato. Isto introduz o risco de mau posicionamento do adaptador, e, subsequentemente, deposição da composição de alprostadil fora do local desejado, uma vez que nenhuma vedação entre o adaptador e o meato será formada.

[0012] Uma vez que todas as composições de alprostadil atualmente conhecidas e aplicadores para administração de tais composições têm as suas desvantagens, há um forte desejo de um método melhorado para a administração de uma composição de PGE1. Todas as combinações acima mencionadas de vias de administração mediante a aplicação de vários aplicadores diferentes e variando composições PGE1 têm as suas desvantagens

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



relacionadas com a baixa eficácia da terapia, ou eventos adversos ou inconvenientes quando da aplicação de um dispositivo e composição, ou dificuldades na aplicação da composição de PGE1 em a localização selecionada, ou suas combinações. O método melhorado de administração desejada de uma composição de PGE1, por conseguinte, deve proporcionar uma maneira fácil e conveniente para aplicar uma composição de PGE1, resultando no tratamento eficaz da disfunção erétil com menos efeitos colaterais.

#### SUMARIO DA INVENÇÃO

[0013] Um primeiro aspecto da presente invenção se refere a uma composição farmacêutica compreendendo prostaglandina vasoativa e um veículo farmacêuticamente aceitável, o referido veículo compreendendo:

- a. lecitina;
- b. palmitato de isopropila; e
- c. ureia,

em que o referido veículo compreende ainda qualquer miristato de isopropila ou um polaxâmero, de preferência Polaxamer 407, e em que o veículo é formulado como um creme com uma viscosidade a 25°C compreendida entre 25.000 a 200.000 mPa.s.

[0014] Um segundo aspecto da presente invenção se refere a um método para a preparação de uma composição farmacêutica da invenção, compreendendo as etapas de:

a. provisão de um veículo farmacêuticamente aceitável, em que o veículo é formulado como um creme com uma viscosidade a 25°C compreendida entre 25.000 a 200.000 mPa.s, de preferência entre 40.000 a 150.000 mPa.s, mais preferencialmente entre 50.000 a 100.000 mPa.s, o referido veículo consistindo em:

- i. lecitina;
- ii. palmitato de isopropila; e

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



iii. ureia,

e o referido veículo compreendendo ainda miristato de isopropila ou um polaxâmero, de preferência Polaxamer 407;

b. provisão de uma prostaglandina vasoativa, de preferência alprostadil, e um solvente;

c. dissolução a referida prostaglandina no solvente; e

d. mistura da prostaglandina vasoativa dissolvida com o dito veículo,

em que o pH do veículo situa-se entre 4,0 e 6,0, de preferência entre 4,5 e 5,5, e a composição farmacêutica é refrigerada até entre cerca de 2°C a cerca de 8 °C.

[0015] Um terceiro aspecto da presente invenção se refere a uma composição farmacêutica da invenção ou obténível pelo processo da presente invenção para utilização no tratamento de disfunção erétil.

[0016] Um quarto aspecto da presente invenção se refere a um aplicador pronto para uso compreendendo uma composição farmacêutica da invenção ou obténível pelo método da invenção, em que o aplicador compreende uma ponta flexível, de preferência, uma extremidade de silicone flexível, com um diâmetro aproximado de entre 0,30 cm e 1,00 cm, preferencialmente entre 0,50 cm e 0,65 cm, mais preferencialmente entre 0,55 cm e 0,59 cm, e em que o aplicador contém entre 1 e 250 doses unitárias de prostaglandina vasoativa, de preferência entre 2 e 150 unidades de dosagem, mais de preferência entre 3 e 100 doses unitárias.

[0017] Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica da invenção, em que a referida composição farmacêutica é administrada com o aplicador pronto para uso da invenção.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

[0018] Um quinto aspecto da presente invenção se refere a um kit compreendendo:

a. um aplicador pronto para uso, compreendendo a composição farmacêutica da invenção ou obtenível pelo método da invenção;

b. um invólucro para o armazenamento do aplicador e para manter a temperatura da composição farmacêutica no aplicador em ou abaixo de uma temperatura predeterminada durante um período de tempo predeterminado; e

c. instruções em relação ao armazenamento e utilização do aplicador e a utilização da composição farmacêutica.

[0019] Um sexto aspecto da presente invenção é a utilização da composição farmacêutica da invenção ou obtenível pelo processo da presente invenção para a fabricação de um medicamento.

[0020] Uma modalidade da invenção é a utilização da composição farmacêutica da invenção ou obtenível pelo processo da presente invenção para a fabricação de um medicamento, em que o medicamento se destina ao tratamento da disfunção erétil.

#### DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0021] Figura 1. Desenhos esquemáticos que mostram uma seção transversal longitudinal de um pênis flácido humano (10, 60). Em (A), a uretra é indicada com (11), a fossa navicular com (12), o meato do pênis com (13) e com (14) do aro do meato na ponta do pênis (1). Em (B), a ponta flexível (67) do aplicador (65) é livremente posicionada na borda do meato (14) do pênis (1) do pênis flácido (10). A abertura distal da ponta flexível é posicionada acima do meato (13) no pênis (1), de tal modo que a composição farmacêutica contida no aplicador seja administrável na fossa navicular (12) e no aro do meato.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

## DEFINIÇÕES

[0022] O termo vasoativo (a) tem o seu significado convencional e na presente invenção se refere ao efeito sobre os vasos sanguíneos, resultando no aumento ou diminuição da pressão do sangue.

[0023] O termo creme tem o seu significado convencional e se refere a uma emulsão semissólida de óleo e água.

[0024] O termo disfunção erétil, abreviado para ED, tem o seu significado convencional e se refere à incapacidade persistente de alcançar ou manter ereção peniana suficiente para um desempenho sexual satisfatório.

[0025] O termo do meato tem o seu significado convencional e se refere à parte externa da glândula, projetada em torno do meato da glândula.

[0026] O termo meato da glândula, ou meato abreviado, tem o seu significado científico regular e ao longo do relatório descritivo se refere ao orifício externo da uretra, isto é, a abertura da fossa navicular.

[0027] O termo fossa navicular tem o seu significado normal e científico e no presente documento se refere à parte da uretra masculina localizada na porção da glândula. A fossa navicular é revestida por epitélio escamoso estratificado, não queratinizado.

[0028] O termo flácido tem o seu significado científico regular e aqui se refere a um pênis insuficientemente erguido para o desenvolvimento da atividade sexual em humanos.

[0029] O termo flexível tem o seu significado convencional e na presente invenção se refere à capacidade de um material de se deformar elasticamente quando suavemente colocado em contato com uma parte do corpo



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



humano e retornar à sua forma original quando liberado do corpo.

[0030] O termo Carbômero, ou Carbopol, tem o seu significado convencional e na presente invenção, Carbômero ou Carbopol se refere aos polímeros reticulados de elevado peso molecular de ácido acrílico. O carbômero preferido para aplicação na composição farmacêutica da invenção é, por exemplo, Carbomer 980 NF polímero, que é um polímero de elevado peso molecular de ácido acrílico que compreende ligações cruzadas com éteres de pentaeritritol, conhecidos na arte (vide folha de dados do Carbopol 980 NF polímero, de 16 de Janeiro de 2015, Lubrizol (BE)).

[0031] O termo pronto para uso tem o seu significado convencional e se refere, no presente documento, a possibilidade de aplicação da composição farmacêutica da presente invenção e o aplicador que compreende a composição farmacêutica da invenção, sem a necessidade de quaisquer medidas preparatórias antes da utilização.

[0032] O termo Polaxamer, ou poloxâmero, tem o seu significado convencional e se refere, no presente documento, a um copolímero tribloco não iônico que consiste em um bloco hidrofóbico central ou cadeia de polioxipropileno (poli (óxido de propileno)) flanqueado por dois blocos hidrofílicos ou cadeias de polioxietileno (poli (óxido de etileno)), conhecidos na técnica. Para os polaxâmeros, os comprimentos aproximados dos dois blocos de polietileno glicol está entre 2 e 130 unidades de repetição, enquanto o comprimento aproximado do bloco de propileno glicol se situa entre 15 e 67 unidades de repetição. Um polaxâmero preferido para a aplicação da composição farmacêutica da invenção é o Polaxamer 407 (vide a folha de dados do Polaxamer 407, vendido sob a

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

denominação comercial *Kolliphor P 407* pela BASF, datado de 24 de abril de 2013). Para o Polaxamer 407, os comprimentos aproximados dos dois blocos de polietileno glicol é de 101 unidades de repetição, enquanto o comprimento aproximado do bloco de propileno glicol é de 56 unidades de repetição.

[0033] O termo Transcutol P tem o seu significado convencional e se refere a um éter monoetílico de dietilenoglicol purificado com a fórmula química  $C_2H_5O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-OH$  e um peso molecular de 134,17 g/mol, com a denominação IUPAC 2-(2-etoxietoxi)etanol (vide: folha de dados Transcutol P, Gattefossé, Saint Priest, França, datada de 29 de Junho de 2010; ficha técnica de dados Transcutol P, especificação número 3260/4, de 22 de Setembro de 2008, Gattefossé, Saint Priest, França). O 2-(2-etoxietoxi) etanol também é comercializado sob o nome comercial Carbitol.

[0034] O termo AMP-95 tem o seu significado convencional e se refere a 95% em peso da solução do de 2-amino-2-metil-1-propanol contendo 5% de água adicionada (Vide: Folha de Dados Técnicos ANGUS Chemie GmbH de AMP-95, CAS Registro número 124-68-5, ANGUS Chemie GmbH, Ibbenbüren, DE).

[0035] O termo Lipopeg 39-S tem o seu significado convencional e se refere a um estearato de polietileno glicol em que o polietilenoglicol é polietilenoglicol 40 (Vide: Ficha de Segurança, Ixom Operations Pty Ltd (Bronson & Jacobs divisão), Villawood, AU, de 20 de Outubro 2015 - Versão 3).

#### ABREVIATURAS

[0036] API, ingrediente farmacêutico ativo; cAMP, monofosfato cíclico de adenosina; cGMP, monofosfato cíclico de guanosina; ED, disfunção erétil; EDTA, ácido etilenodiamino tetraacético; IUPAC, União Internacional de

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



Química Pura e Aplicada; mPa.s, Milli-Pascal-segundo; PEG, polietilenoglicol; PGE1, prostaglandina E1; QS, quantidade suficiente; w/v, em peso por volume.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0037] Um primeiro aspecto da presente invenção se refere a uma composição farmacêutica compreendendo prostaglandina vasoativa e um veículo farmacêuticamente aceitável, o referido veículo compreendendo:

- a. lecitina;
- b. palmitato de isopropila; e
- c. ureia,

em que o referido veículo compreende ainda qualquer miristato de isopropila ou um polaxâmero, de preferência Polaxamer 407, e em que o veículo é formulado como um creme com uma viscosidade a 25°C compreendida entre 25.000-200.000 mPa.s.

[0038] De acordo com a invenção, de um modo preferido, a viscosidade do creme veículo a 25°C veículo está entre 40.000 mPa.s e 200.000 mPa.s, de preferência entre 40.000 mPa.s e 150.000 mPa.s, mais preferencialmente, entre 50.000 mPa.s e 100.000 mPa.s. Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica da invenção, em que a viscosidade do creme veículo a 25 °C está entre 50.000 e 75.000 mPa.s, de preferência cerca de 60.000 mPa.s. Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica da invenção, em que a viscosidade da composição farmacêutica em 20,5 °C é entre 50.000 e 90.000 mPa.s, de preferência entre 60.000 mPa.s e 80.000 mPa.s, mais preferivelmente cerca de 70.000 mPa.s. Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica da invenção, em que a viscosidade da composição farmacêutica a 4 °C está entre 550.000 e 850.000 mPa.s, de preferência entre 600.000 e 750.000 mPa.s mPa.s, mais preferivelmente de cerca de 675.000 mPa.s. De

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



acordo com a invenção, a referida viscosidade é determinada de acordo com métodos convencionais conhecidos na técnica e é, por exemplo, obtida em um viscosímetro rotacional (Fungilab; modelo Visco básico Plus), equipado com uma unidade Heldal (utilizada para a determinação da viscosidade de substâncias que não fluem).

[0039] A combinação de lecitina, palmitato de isopropila e ureia ou com miristato de isopropila, ou com um polaxâmero, de preferência com Polaxamer 407, composto pelo veículo farmacêuticamente aceitável na composição farmacêutica da presente invenção, aumenta a penetração eficiente e eficaz na pele de ingredientes farmacêuticos ativos tais como uma prostaglandina vasoativa. Excelente desempenho na absorção percutânea de um creme que compreende miristato de isopropila, lecitina, palmitato de isopropila e ureia tem sido demonstrado, por exemplo, por esteroides [H.C. Polonini e outros, 2014].

[0040] Os inventores verificaram que a combinação na composição farmacêutica da invenção

1. a combinação de lecitina, palmitato de isopropila e ureia tanto com miristato de isopropila, ou com um polaxâmero, de preferência com Polaxamer 407, facilitando a penetração melhorada da prostaglandina vasoativa na pele; e

2. a viscosidade selecionada do creme, ou seja, o veículo farmacêuticamente aceitável de acordo com a invenção,

em conjunto, proporciona uma formulação que é ótima para a transferência através de uma prostaglandina de epitélio vasoativa para o seu lado de ação no interior do pênis, isto é, do corpo cavernoso.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

[0041] A combinação de lecitina, palmitato de isopropila e ureia com qualquer miristato de isopropila, ou com um polaxâmero, de preferência Polaxamer 407, facilita a absorção rápida da prostaglandina vasoativa no lado da aplicação, em poucos minutos. A viscosidade do creme permite a aplicação conveniente de uma dose em uma dose unitária da composição farmacêutica na parte desejada do corpo humano, enquanto que, ao mesmo tempo, a viscosidade do creme evita o vazamento e, assim, a saída do sítio de aplicação. Além disso, a viscosidade do creme permite a rápida e conveniente lubrificação da área de aplicação da composição farmacêutica. Assim, a composição farmacêutica da presente invenção é facilmente dosada, permanece no sítio de aplicação durante um período de tempo suficiente para permitir a absorção da prostaglandina vasoativa através do epitélio na parte lateral de aplicação, e a absorção da prostaglandina vasoativa através da camada do epitélio é convenientemente suportada por fricção do creme na zona de aplicação.

[0042] Com isto, a composição farmacêutica da presente invenção é particularmente adequada para ajudar a migração de uma prostaglandina vasoativa a partir do seu lado de administração para o seu lado no interior do pênis onde exerce a sua atividade, isto é, os corpos cavernosos, no contexto de um indivíduo do sexo masculino que sofre de ED.

[0043] Uma modalidade da invenção é uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que a prostaglandina vasoativa é selecionada a partir de prostaglandina natural, E1, prostaglandina sintética, de preferência prostaglandina sintética E1, mais preferencialmente alprostadil, um derivado funcional de qualquer destas prostaglandinas, ou qualquer combinação.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



[0044] PGE1 sintético adequado para utilização no tratamento da disfunção erétil é conhecido na arte. Por exemplo, o misoprostol PGE1 sintético é descrito quanto a sua aplicabilidade em um regime de tratamento de ED. Uma modalidade da invenção é uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que a prostaglandina vasoativa é alprostadil. Outras prostaglandinas naturais e outras contrapartidas sintéticas são igualmente adequadas para aplicações em que a composição farmacêutica da invenção, se administração destes compostos alternativos ou aditivos aos pacientes ED for benéfica aos pacientes no que se refere ao tratamento da ED. No entanto, o alprostadil é uma PGE1 preferido para aplicação em que a composição farmacêutica de acordo com o invenção, com relação ao perfil de segurança estabelecido de alprostadil e a sua eficácia estabelecida, quando administrado por via subcutânea aos pacientes, isto é, por injeção intracavernosa.

[0045] Uma modalidade da invenção é uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que a composição da invenção compreende entre 0,3 e 1,0%, em peso, de prostaglandina vasoativa, de preferência cerca de 0,5% em peso. De preferência, a prostaglandina vasoativa é alprostadil. A dosagem da prostaglandina vasoativa é de extrema importância quando a composição farmacêutica da invenção é utilizada no tratamento da ED. De acordo com a invenção, uma ereção deve ser estabelecida rapidamente e numa extensão suficiente para a atividade sexual desejada, quando a administração da composição farmacêutica. Os inventores verificaram agora, por exemplo, que uma dose da composição farmacêutica da invenção que compreende 200 microgramas de alprostadil foi eficiente e suficiente para induzir uma ereção satisfatória em pacientes ED. Uma dosagem da composição farmacêutica da presente invenção

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



deveria estar disponível em uma forma de dosagem que permita uma administração fácil, rápido e fiável, de acordo com a invenção. Assim, a quantidade de composição farmacêutica que compreende uma dose única, isto é uma dose unitária, deve ser suficiente para dispensa de forma fiável e conveniente, da composição farmacêutica no lado da aplicação. Em uma modalidade da invenção, as quantidades de alprostadil a serem administradas de acordo com a invenção são as dosagens de 20 microlitros, 40 microlitros a 60 microlitros, compreendendo 100 ou 200 ou 300 microgramas de alprostadil, respectivamente. Em ainda outra modalidade da invenção, uma dose unitária de 100 microgramas de alprostadil é composta por 20 microlitros da composição farmacêutica. A composição farmacêutica da invenção que compreende 0,5% por peso de alprostadil revelou permitir a administração conveniente, rápida e de confiança para o paciente ED.

[0046] Uma vantagem importante da composição farmacêutica da presente invenção é o fato de que a composição está pronta para uso de acordo com a invenção. Antes da aplicação da composição farmacêutica da presente invenção, a dissolução de qualquer componente não é necessária, nem a mistura da composição. Isto é altamente benéfico para a aplicação da composição farmacêutica da presente invenção, uma vez que contribui fortemente para o uso fácil e rápido quando uma ereção é desejada pelo paciente ED utilizando a composição farmacêutica da invenção. O tempo para a atividade sexual para o qual a ereção é desejada não é retardado por quaisquer etapas processuais necessárias antes da composição farmacêutica da invenção ser administrada.

[0047] Como referido, os inventores verificaram agora que, em particular os compostos de lecitina,

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

palmitato de isopropila e ureia, quer combinados com miristato de isopropila, ou combinados com um polaxâmero, de preferência combinado com Polaxamer 407, que intensifica a penetração de prostaglandina vasoativa, de preferência de alprostadil, através da pele, da composição farmacêutica da presente invenção, contribui para a facilidade conveniente e velocidade com que uma ereção é estabelecida uma vez que a composição é administrada a um paciente ED.

[0048] Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que o veículo farmaceuticamente aceitável formado pela composição farmacêutica compreende entre 10% e 14% em peso miristato de isopropila, entre 2,5% e 3,5% em peso de lecitina, entre 2,5% e 3,5% em peso de palmitato de isopropila e entre 1,5% e 2,5% em peso de ureia, de preferência cerca de 11,86%, 3,13%, 3,13% e 1,90% em peso, respectivamente, e entre 76,5% a 83,5% em peso de excipientes mais farmaceuticamente e totalmente aceitáveis.

[0049] Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que o veículo farmaceuticamente aceitável consistindo na composição farmacêutica compreende entre 2,8% e 3,8% em peso de lecitina, entre 5,0% e 7,0%, em peso de palmitato de isopropila, entre 0,5% e 2,0% em peso de Polaxamer 407 e entre 1,5% e 2,5% em peso de ureia, de preferência cerca de 3,3%, 6,0%, 1,0% e 2,0% em peso, respectivamente, e entre 84,7% a 90,2% em peso de excipientes em conjunto farmaceuticamente aceitáveis.

[0050] Uma modalidade da invenção é uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que o pH da composição está entre 4,0 e 6,0, de preferência entre 4,5 e 5,5.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



[0051] Apesar do que o conhecimento geral comum e da técnica anterior podem sugerir, o pH entre 4,0 e 6,0 da composição farmacêutica da presente invenção contribui eficazmente para a eficácia da prostaglandina vasoativa no que se refere à penetração da pele, a falta de efeitos colaterais e tempo para uma ereção suficientes para um desempenho sexual. Os inventores verificaram, surpreendentemente, que um pH de 7 ou superior, por exemplo um pH de 9, não é essencial, a fim de chegar a uma eficácia da terapia de mais de 90% em pacientes com ED tratados com a composição farmacêutica da invenção. Pelo contrário, um pH entre 4,5 e 6,0, por exemplo um pH de 5,3, provou ser benéfico para se chegar a uma eficácia de terapia de mais de 90%, por exemplo 94%. Para mais detalhes, vide os resultados de um ensaio clínico com a composição farmacêutica da presente invenção, apresentado no Exemplo 3, abaixo. Essa alta eficácia superior a 90% não foi reportada para os pacientes ED tratados com qualquer das formulações acima referidas (vide os resumos de referências em "Antecedentes da Invenção").

[0052] Naturalmente, cremes, compreendendo excipientes farmacêuticamente aceitáveis para emulsionar o creme e que compreende excipientes farmacêuticamente aceitáveis para a preservação do creme são conhecidos na arte, como é a aplicação de um creme, tais como um veículo farmacêuticamente aceitável. Na verdade, muitos cremes aplicáveis como veículo farmacêuticamente aceitável são aplicáveis para a composição farmacêutica da invenção. De acordo com a invenção, qualquer creme possuindo uma viscosidade a 25°C compreendida entre 25.000 a 200.000 mPa.s, de preferência entre 40.000 a 150.000 mPa.s, mais preferencialmente entre 50.000 a 100.000 mPa.s, e o referido creme compreendendo compostos de melhora de

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



penetração na pele, tais como, miristato de isopropila, lecitina, palmitato de isopropila e ureia, ou o referido creme compreende compostos de melhora de penetração na pele, tais como, Polaxamer 407, lecitina, isopropila, palmitato e ureia e, é aplicável para a composição farmacêutica da invenção, em que o creme compreende, preferivelmente, outros excipientes farmaceuticamente aceitáveis para emulsionar o creme e compreendendo excipientes farmaceuticamente aceitáveis para preservar o creme.

[0053] Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que o veículo farmaceuticamente aceitável compreende:

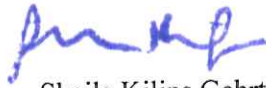
- i. água;
- ii. estearato de glicerila;
- iii. ácido esteárico;
- iv. estearato de polietilenoglicol 40;
- v. dióxido de poli (dimetilssiloxano)-silício, preferivelmente simeticona;
- vi. álcool cetílico;
- vii. álcool estearílico;
- viii. sorbato de potássio;
- ix. ácido etilenodiaminotetracético;
- x. ácido benzóico;
- XI. ácido sórbico; e
- xii. hidroxitolueno butilado.

[0054] De acordo com a invenção, água, estearato de glicerila, ácido esteárico, estearato de polietilenoglicol 40, dióxido de poli (dimetilssiloxano)-silício, de preferência, simeticona, álcool cetílico e álcool estearílico, em conjunto proporcionam uma emulsão eficiente do creme e da prostaglandina vasoativa.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

[0055] Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que o veículo farmaceuticamente aceitável compreende o polímero de reticulado de elevado peso molecular de ácido acrílico, de preferência, o polímero Carbomer 980 NF.

[0056] De acordo com a invenção, sorbato de potássio, ácido etilenodiaminotetra-acético, ácido benzóico, ácido sórbico, e hidroxitolueno butilado, em conjunto proporcionam uma conservação eficaz do creme e da prostaglandina vasoativa, desde que a composição farmacêutica da presente invenção seja mantida a uma temperatura de entre 2°C e 8°C.

[0057] De preferência, o veículo farmaceuticamente aceitável para a composição farmacêutica da invenção é um creme, de preferência creme *Pentravan* (Fagron), que consiste em:

- 11,86% em peso de miristato de isopropila;
- 3,13% em peso de lecitina;
- 3,13% em peso de palmitato de isopropila;
- 1,90% em peso de ureia;
- 61,78% em peso de água;
- 4,75% em peso de estearato de glicerila;
- 4,75% em peso de ácido esteárico;
- 4,75% em peso de estearato PEG 40;
- 1,90% em peso de simeticona;
- 0,95% em peso de álcool cetílico;
- 0,48% em peso de álcool estearílico;
- 0,19% em peso de sorbato de potássio;
- 0,10% em peso de EDTA;
- 0,10% em peso de ácido benzoico;
- 0,10% em peso de ácido sórbico;
- 0,10% em peso de hidroxitolueno butilado;
- 0,09% em peso Polímero Carbomer 980 NF,

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

compreendendo, assim, compostos que reforcem a penetração na pele de uma prostaglandina vasoativa de acordo com a invenção. Tal creme Pentravan de acordo com a invenção tem uma viscosidade entre 40.000 mPa.s e 150.000 mPa.s.

[0058] Uma modalidade alternativa da invenção é a composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que o veículo farmacêuticamente aceitável é creme-II (Fagron) e em que o Creme-II compreende:

Álcool cetílico 1,75% em peso;

Álcool estearílico 0,8% em peso;

Monoestearato de glicerila 5,0% em peso;

emulsão de simeticona USP 30% (DC-7-9245 30%)  
2,0% em peso;

Estearina (ácido esteárico triplamente prensado)  
4,0% em peso;

Ácido sórbico 0,2% em peso;

Ácido benzoico 0,1% em peso;

Palmitato de isopropila 6,0% em peso;

BHT (hidroxitolueno butilado) 0,1% em peso;

Lecitina de soja granulada 3,3% em peso;

Alfa-tocoferol 0,1% em peso;

Ureia 2,0% em peso;

Sorbato de potássio 0,2% em peso;

Estearato PEG-40 (Lipopeg 39-S) de 2,0% em peso;

Goma de xantano 0,15% em peso;

Etoxidiglicol 2,5% em peso;

EDTA- $\text{Na}_2$  0,1% em peso;

Água purificada 62,2% em peso;

Aminometilpropanol (AMP-95) solução a 50% de 2,5%  
em peso;

Polaxamer 407 20% (peso/volume) da solução aquosa  
5,0% em peso; e

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



ácido cítrico a 20% (peso/volume) de solução qs pH 5,5-6,0, compreendendo, assim, compostos que reforcem a penetração na pele de uma prostaglandina vasoativa de acordo com a invenção.

[0059] Tal creme de acordo com a invenção tem uma viscosidade entre 40.000 mPa.s e 200.000 mPa.s.

[0060] De um modo preferido, o pH de tal creme veículo está entre cerca de 4,5 e 6,0 de acordo com a invenção, embora um pH superior a 6,0 possa ser igualmente apropriado, para se obter as eficácias de tratamento de mais de 90%, por exemplo 94%, quando os pacientes com ED são tratados com a composição farmacêutica da invenção. Em uma modalidade da invenção, a composição farmacêutica da invenção compreende um creme, em que o creme é um dos dois cremes acima mencionados possuindo um pH de entre 4,5 e 5,5 e com uma viscosidade entre 40.000 mPa.s e 150.000 mPa.s.

[0061] Um segundo aspecto da invenção se refere a um método para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, compreendendo as etapas de:

uma. provisão de um veículo farmacêuticamente aceitável, em que o veículo é formulado como um creme com uma viscosidade a 25°C compreendida entre 25.000 a 200.000 mPa.s, de preferência entre 40.000 a 150.000 mPa.s, mais preferencialmente entre 50.000 a 100.000 mPa.s, o referido veículo compreendendo:

i. lecitina;

II. palmitato de isopropila; e

III. ureia,

e o referido veículo compreende ainda tanto miristato de isopropila ou um polaxâmero, de preferência Polaxamer 407;

b. provisão de uma prostaglandina vasoativa, de preferência alprostadil, e um solvente;

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

c. dissolução da referida prostaglandina no solvente; e

d. mistura da prostaglandina vasoativa dissolvida com o dito veículo,

em que o pH do veículo situa-se entre 4,0 e 6,0, de preferência entre 4,5 e 5,5, e a composição farmacêutica é refrigerada até entre cerca de 2°C a cerca de 8°C.

[0062] Uma modalidade da invenção é o método para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que na etapa b. o solvente é 2-(2-etoxietoxi) etanol, de preferência, o solvente é Transcutol P.

[0063] Uma modalidade da invenção é o método para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que na passo c. a prostaglandina vasoativa é dissolvida a uma concentração final entre 1% e 10%, em peso, de preferência cerca de 2,5% em peso no solvente.

[0064] Uma modalidade da invenção é o método para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que na etapa c. a prostaglandina vasoativa é dissolvida a uma concentração final entre 1% e 10% em peso, de preferência cerca de 2,5% em peso no solvente, e em que a prostaglandina é alprostadil vasoativa e o solvente é Transcutol P.

[0065] Uma modalidade da invenção é o método para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que na etapa d. a prostaglandina vasoativa dissolvida é misturada com o veículo até uma proporção final entre 1% e 30% em peso, de preferência cerca de 20% em peso.

[0066] Uma modalidade da invenção é o método para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que na etapa c. alprostadil é dissolvido a uma concentração final de cerca de 2,5% em peso em Transcutol

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



P, e em que na etapa d. o alprostadil dissolvido é misturado com o veículo até uma proporção final de cerca de 20%, em peso de tal modo que a concentração de alprostadil na composição farmacêutica é de cerca de 0,5% em peso.

[0067] A composição farmacêutica fornecida pelo método da invenção é um produto pronto para uso, de acordo com a invenção. Isto quer dizer que a composição farmacêutica está pronta para ser utilizada em um regime de tratamento para um paciente ED, sem quaisquer outras preparações necessárias. Os inventores descobriram que a seleção do creme com a viscosidade indicada e com o pH indicado e compreendendo os compostos que aumentam a penetração na pele do ingrediente farmacêuticamente ativo de acordo com o método da invenção, proporciona uma composição farmacêutica muito estável da invenção, quando mantida entre cerca de 2°C a cerca de 8°C.

[0068] De preferência, a viscosidade do creme do veículo está entre cerca de 50.000 mPa.s e 70.000 mPa.s, mais preferencialmente, cerca de 60.000 a 65.000 mPa.s no método da invenção. De um modo preferido, o pH do creme veículo é cerca de 5,0, por exemplo cerca de 5,3. De preferência, o creme veículo é Pentravan (Fagron, Países Baixos; veículo farmacêuticamente aceitável I, vide Exemplos, abaixo) ou o creme veículo é de creme-II (Fagron), como descrito acima e que compreende os compostos indicados que aumentam a penetração da pele de acordo com a invenção, de um ingrediente farmacêuticamente ativo, ou seja, prostaglandina vasoativa, de acordo com a invenção. De preferência, a prostaglandina vasoativa é alprostadil. Claro que, como referido antes, de acordo com a invenção outros cremes veículo compreendendo os compostos aumentam a penetração na pele da prostaglandina vasoativa de acordo com a invenção e possuindo uma viscosidade na faixa de

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



25.000 mPa.s e 200.000 mPa.s, de preferência de 40.000 mPa.s e 150.000 mPa.s, são igualmente adequados para utilização no método da invenção.

[0069] Um terceiro aspecto da invenção se refere a uma composição farmacêutica da invenção ou fornecida pelo método de acordo com a invenção ou obténível pelo método de acordo com a invenção para utilização no tratamento da disfunção erétil.

[0070] Surpreendentemente, os inventores verificaram que o tratamento de pacientes com ED com a composição farmacêutica de acordo com a invenção resultou numa alta eficácia sem precedentes da terapia. Isto quer dizer, de um grupo de 64 pacientes ED, sessenta pacientes (94%) apresentaram resposta clínica eficiente e 60 pacientes (94%) ficaram satisfeitos com o resultado da aplicação da composição farmacêutica da invenção. Vide também o Exemplo 1-3, abaixo.

[0071] As terapias atuais que compreendem uma composição farmacêutica compreendendo um PGE1 vasoativa tal como alprostadil todas têm os seus inconvenientes no que se refere aos efeitos colaterais, à eficácia da terapia e facilidade de utilização. Por exemplo, os comprimidos sólidos e rígidos a serem liberados a partir de uma haste 3 a 7, em comprimento, nos quais o primeiro tem de ser inserido na uretra do pênis, induzem dor e podem causar hemorragias. Além disso, a micção é necessária antes do comprimido ser posicionado na uretra. Estes aspectos não só induzir transtornos devido aos efeitos colaterais, embora também interfiram com os aspectos sociais, antes e durante a atividade sexual. Como um exemplo diferente, composições farmacêuticas que compreendem um PGE1 vasoativa tal como alprostadil, que têm de ser administrados através de gotas da composição no meato da glândula, possuem a desvantagem da

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

necessidade de orientar com precisão as gotas na localização pretendida. Além disso, além das taxas relativamente elevadas de efeitos secundários relatados, a eficiência e a eficácia das várias terapias atuais são fracas na melhor das hipóteses.

[0072] Agora, os inventores não só encontraram uma composição farmacêutica compreendendo uma PGE1 vasoativa tal como alprostadil de acordo com a invenção, que proporciona a alta eficácia da terapia, como mencionado antes. Além disso, os inventores também combinaram o tratamento ED potente com uma via de administração que é extremamente conveniente para o paciente e eficiente facilitando a aplicação da composição farmacêutica no local desejado, isto é, na borda do meato da glândula do pênis e a fossa navicular.

[0073] Uma modalidade da invenção é uma composição farmacêutica para utilização no tratamento de disfunção erétil de acordo com a invenção, em que para a referida utilização a composição é administrada na borda do meato da glândula do pênis e para dentro da fossa navicular. De acordo com a invenção, parte da composição farmacêutica é depositada na borda do meato, na pele da glândula, e além disso, parte da composição farmacêutica é depositada na fossa navicular após a administração da composição farmacêutica para utilização no tratamento da disfunção erétil de acordo com a invenção.

[0074] Uma modalidade da invenção é a utilização da composição farmacêutica da invenção ou obtível pelo processo da presente invenção para a fabricação de um medicamento.

[0075] Uma modalidade da invenção é a utilização da composição farmacêutica da invenção ou obtível pelo processo da presente invenção para a fabricação de um

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



medicamento, em que o medicamento se destina ao tratamento da disfunção erétil.

[0076] Uma modalidade da invenção é a utilização da composição farmacêutica da invenção ou obtenível pelo processo da presente invenção para a fabricação de um medicamento, em que o medicamento é administrado na borda do meato da glândula do pênis e para dentro da fossa navicular.

[0077] Uma modalidade da invenção é a utilização da composição farmacêutica da invenção ou obtenível pelo processo da presente invenção para a fabricação de um medicamento, em que o medicamento se destina ao tratamento da disfunção erétil, e em que o medicamento é administrado na borda do meato da glândula do pênis e para dentro da fossa navicular.

[0078] A viscosidade do creme de veículo na composição farmacêutica da invenção é selecionada de tal modo que, quando uma dose da composição é administrada na borda do meato da glândula do pênis e na fossa navicular do pênis, a composição no aro adere a pele da glândula e substancialmente permanece no local de administração, sem derramar composição, ao passo que a composição introduzida na fossa navicular também permanece dentro desta cavidade, por um período suficiente de tempo, permitindo a absorção da PGE1 através da pele. Além disso, durante a administração da composição farmacêutica da invenção, a viscosidade é tal que a composição conveniente e facilmente entra na fossa navicular através do meato, sem a necessidade de causar força dolorosa no meato e a glândula do pênis.

[0079] Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica da invenção para utilização no tratamento da disfunção erétil, em que a parte da composição farmacêutica

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



que é liberada no rebordo do meato da glândula é esfregada na glândula do pênis dentro de alguns minutos após a administração da composição farmacêutica, por exemplo, dentro de entre 1 a 5 minutos, de preferência esfregada na pele da glândula em média entre 10 a 30 segundos, de preferência durante cerca de 15 segundos.

[0080] Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica da invenção para utilização no tratamento da disfunção erétil, em que a composição está pronta para uso e em que a composição exerce a sua atividade indutora da ereção dentro de vários minutos, isto é, dentro de 5-30 minutos, de preferência dentro de 5-15 minutos após a administração da composição, mais preferencialmente mesmo dentro de um curto período de tempo, de acordo com a invenção.

[0081] Pacientes ED que respondem ao obterem uma ereção após a aplicação da composição farmacêutica da presente invenção relataram que a ereção se prolongou para entre 5 e 80 minutos, em 84,4% dos casos. Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica da invenção para utilização no tratamento da disfunção erétil, em que a ereção tem a duração de pelo menos 5 minutos, de preferência durante pelo menos 10 minutos, mais preferencialmente durante pelo menos 20 minutos, mais de preferência para entre cerca de 25 minutos a 1,5 horas. De preferência, a ereção se prolonga para entre 10 minutos e 80 minutos, mais preferencialmente entre 10 e 30 minutos, para permitir a realização de uma atividade sexual satisfatória.

[0082] Mais importante, os inventores verificaram, surpreendentemente, que após a aplicação da composição farmacêutica da presente invenção, os pacientes ED aos quais a composição farmacêutica foi administrada

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

conseguiram uma ereção sem a necessidade de qualquer novo estímulo (vide Exemplos, abaixo). Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica da invenção para utilização no tratamento da disfunção erétil, em que após a administração da referida composição a um paciente ED a ereção é estabelecida sem estímulo, tal como qualquer estímulo sexual visual ou físico conhecido na arte. Este aspecto contribui para a facilidade e conveniência dos pacientes ED aos quais é administrada a composição farmacêutica da presente invenção, uma vez que a eficácia e a eficiência da composição farmacêutica da presente invenção são autonomamente estabelecidas após a administração da composição. O efeito da composição farmacêutica da invenção não depende de qualquer intervenção requerida pelo paciente ED. Isso torna a composição farmacêutica da invenção, uma ferramenta surpreendentemente fácil, fiável e cômoda para resolver o problema médico do paciente ED.

[0083] Um quarto aspecto da invenção se refere a um aplicador pronto para uso que compreende a composição farmacêutica da invenção ou fornecida pelo método de acordo com a invenção ou obténível pelo método de acordo com a invenção, em que o aplicador compreende uma ponta flexível, de preferência uma extremidade de silicone flexível, com um diâmetro aproximado entre 0,30 cm e 1,00 cm, preferencialmente entre 0,50 cm e 0,65 cm, mais preferencialmente entre 0,55 cm e 0,59 cm, e em que o aplicador contém entre 1 e 250 doses unitárias de prostaglandina vasoativa, de preferência entre 2 e 150 unidades de dosagem, mais preferencialmente entre 3 e 100 doses unitárias.

[0084] Como foi dito, a composição farmacêutica da invenção está pronta para uso no que se refere à

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



administração da composição a um paciente ED tendo o desejo de apresentar uma ereção em benefício da atividade sexual. Por conseguinte, a composição farmacêutica da invenção é fornecida em um aplicador que, propriamente também está pronto para uso. Por exemplo, o aplicador pronto para uso é um aplicador airless pump (Emphasys, BR), que tem uma ponta de silicone macio, com um diâmetro de 0,57 cm +/- 0,02 cm. Quando o paciente ED tem necessidade de uma ereção, o aplicador pronto para uso da invenção, está a sua disposição para utilização imediata, de acordo com a invenção.

[0085] Os aplicadores compreendem 1 ou várias doses unitárias da composição farmacêutica da presente invenção, preferivelmente 1 a 3 doses unitárias, ou mais de 3 doses unitárias. Uma modalidade da invenção é um aplicador pronto para uso, compreendendo a composição farmacêutica da invenção, em que o aplicador compreende 1 a 3 doses unitárias da dita composição, ou um múltiplo de 2 ou 3 doses unitárias, de preferência cerca de 100 doses unitárias. De preferência, uma dose unitária da prostaglandina vasoativa, de preferência de alprostadil, na composição farmacêutica da invenção está compreendida entre 0,010-0,040 g da composição, mais preferivelmente em cerca de 0,020 g. De preferência, uma dose unitária da prostaglandina vasoativa na composição farmacêutica da invenção, de preferência de alprostadil, está entre 50 e 500 mg, mais preferivelmente, 100 ou 200 ou 300 mg, e mais preferivelmente, cerca de 100 microgramas. Uma modalidade preferida da invenção é o aplicador pronto para uso, compreendendo a composição farmacêutica da invenção, em que a prostaglandina vasoativa é alprostadil, e em que o aplicador compreende cerca de 250 doses unitárias de cerca de 100 mg do alprostadil, em que cada unidade de dosagem é

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



composta em cerca de 0,020 g da composição, de acordo com a invenção.

[0086] O aplicador de pronto para uso de acordo com a invenção, compreendendo a composição farmacêutica da invenção é um aplicador de utilização única, de preferência um aplicador de utilização múltipla. O aplicador de utilização única da presente invenção contém de preferência entre 1 a 5 doses unitárias da prostaglandina vasoativa, de preferência, alprostadil, de preferência entre 1 a 3 doses unitárias. O aplicador de utilização múltipla da presente invenção contém de preferência entre 30 e 250 doses unitárias de um modo preferido cada um de cerca de 0,020 g, de preferência compreendendo cerca de 100 mg de alprostadil. De acordo com a invenção, a composição farmacêutica que permanece no aplicador de uso múltiplo pronto para uso, depois da utilização do aplicador, é armazenada novamente em refrigeração, de preferência a entre 2°C e 8°C.

[0087] Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica para utilização no tratamento de disfunção erétil de acordo com a invenção, em que a referida composição farmacêutica é administrada com o aplicador pronto para uso da invenção.

[0088] Uma modalidade da invenção é um aplicador pronto para uso, compreendendo a composição farmacêutica de acordo com a invenção para utilização no tratamento de disfunção erétil de acordo com a invenção, em que o referido aplicador está adaptado para posicionar o aro acima do meato do glândula do pênis e em que a administração da referida composição é realizada na borda do meato e para dentro da fossa navicular.

[0089] Uma modalidade da invenção é a utilização da composição farmacêutica da invenção ou obtível pelo

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

processo da presente invenção para a fabricação de um medicamento, em que o medicamento é administrado com o aplicador pronto para uso da invenção.

[0090] O aplicador pronto para uso que compreende a composição farmacêutica da presente invenção proporciona inúmeras vantagens em vista dos aplicadores atuais que compreendem composições farmacêuticas que compreendem uma prostaglandina vasoativa. A ponta macia e flexível, por exemplo, uma extremidade de silicone, permite a adaptação conveniente e indolor do aplicador à borda do meato. A dimensão da ponta flexível, ou seja, a ponta tendo um diâmetro entre 0,30 cm e 1,00 cm, de preferência cerca de 0,57 cm, é de tal modo que a ponta é facilmente posicionada na borda do conduto pelo que a abertura da ponta é simultaneamente posicionado acima o meato. Com isto, a dispensa da composição farmacêutica da invenção com o aplicador permite a administração precisa e eficiente da composição tanto em parte na borda do meato e, em parte, dentro da fossa navicular.

[0091] Uma modalidade da invenção é a composição farmacêutica para utilização no tratamento de disfunção erétil de acordo com a invenção, em que a referida composição farmacêutica é administrada com o aplicador pronto para uso da invenção e em que a dose administrada de a prostaglandina vasoativa se encontra entre 50 a 500 mg, de preferência entre 100 e 300 mg, mais preferivelmente cerca de 100 mg, ou cerca de 200 mg, ou cerca de 300 mg, em que a prostaglandina vasoativa é preferivelmente alprostadil.

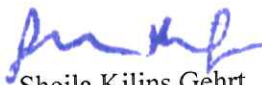
[0092] Um quinto aspecto da invenção se refere a um kit compreendendo:

a. o aplicador pronto para uso compreendendo a composição farmacêutica da presente invenção;

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



b. um invólucro para o armazenamento do aplicador e para manter a temperatura da composição farmacêutica no aplicador em ou abaixo de uma temperatura predeterminada durante um período de tempo predeterminado; e

c. instruções em relação ao armazenamento e utilização do aplicador e utilização da composição farmacêutica.

[0093] Uma modalidade da invenção é um kit da presente invenção, em que o invólucro compreende um ou mais dos materiais selecionados a partir de filamento de poliamida, acetato de vinil etileno, poliestireno, ou qualquer combinação dos mesmos, e em que a temperatura previamente determinada se encontra definida entre 2°C a 15°C, de preferência, entre 2°C a 12°C, mais preferencialmente a cerca de 8°C, e em que o período de tempo predeterminado está definido entre 1 hora a 12 horas, de preferência entre 3 horas e 8 horas e mais preferivelmente a cerca de 4 horas, de acordo com a invenção.

#### EXEMPLOS

##### EXEMPLO 1

##### Preparação de um veículo farmacêuticamente aceitável

[0094] As bateladas de um veículo I farmacêuticamente aceitável, referido como "Batelada A" e "Batelada B", foram preparadas por mistura de excipientes farmacêuticamente aceitáveis selecionados a partir de excipientes que promovem a permeação da pele de API, excipientes que auxiliam na emulsão do veículo, excipientes para a preservação do veículo. Os excipientes que promovem a permeação da pele de API também são completamente referidos como sistema melhorador de penetração na pele. O veículo farmacêuticamente aceitável é um creme e está



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

[0096] O veículo farmacêuticamente aceitável I é um creme de meio viscoso que tem uma densidade entre 0,97-1,00 g/mL. A viscosidade situa-se entre 40.000 a 150.000 mPa.s. O pH situa-se entre 4,5 e 5,5.

[0097] Para a Batelada A, a densidade era de 0,98 g/mL. Viscosidade a 25°C foi de 61.348 mPa.s. O pH foi de 5,3. Os valores para batelada B foram semelhantes.

[0098] O veículo farmacêuticamente aceitável I como descrito foi especialmente concebido para permitir a prostaglandina na composição farmacêutica compreendendo prostaglandina vasoativa e um veículo farmacêuticamente aceitável de acordo com a invenção, atingirem o principal receptor de ação no corpo cavernoso do pênis. No que se refere à eficiência e eficácia do creme, os excipientes que promovem a permeação da pele foram essenciais para o veículo farmacêuticamente aceitável I.

[0099] Uma combinação alternativa dos excipientes que promovem a permeação da pele em que o veículo farmacêuticamente aceitável de acordo com a invenção compreende lecitina, palmitato de isopropila, ureia e um poloxâmero, de preferência Poloxamer 407, em que o miristato de isopropila é omitido no veículo.

[00100] Excipientes alternativos que auxiliam a emulsionar o veículo no veículo farmacêuticamente aceitável de acordo com a invenção compreendem um agente espessante tal como goma de xantano, que é mais estável do que o espessante polímero Carbômero 980 NF de veículo farmacêuticamente aceitável I de acordo com a invenção, para melhorar ainda mais a estabilidade do creme. A goma xantana é um polissacarídeo secretado pela bactéria *Xanthomonas campestris*, conhecida na arte.

[0100] Excipientes alternativos que auxiliam na emulsão do veículo, no veículo farmacêuticamente aceitável

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

de acordo com a invenção compreendem alfa-tocoferol antioxidante no sistema de conservação do creme.

[0101] O veículo farmacêuticamente aceitável que provou ajuda eficaz na absorção percutânea, por exemplo, de hormônios, mostrando desempenho de permeação benéfico do creme veículo transdérmico [Polonini e outros (2014)].

[0102] Um segundo veículo farmacêuticamente aceitável II foi preparado de modo semelhante, e uma batelada C consistiu em:

Álcool cetílico 1,75% em peso;

Álcool estearílico 0,8% em peso;

Monoestearato de glicerila 5,0% em peso;

Emulsão de simeticona 30% USP (DC-7-9245 30%)  
2,0% em peso;

Estearina (ácido esteárico triplamente prensado)  
4,0% em peso;

Ácido sórbico 0,2% em peso;

Ácido benzóico 0,1% em peso;

Palmitato de isopropila 6,0% em peso;

BHT (hidroxitolueno butilado) 0,1% em peso;

Lecitina de soja granulada 3,3% em peso;

Alfa-tocoferol 0,1% em peso;

Ureia 2,0% em peso;

Sorbato de potássio 0,2% em peso;

PEG-40 Estearato de (Lipopeg 39-S) 2,0% em peso;

Goma de xantana 0,15% em peso;

Etoxidiglicol 2,5% em peso;

EDTA-Na<sub>2</sub> 0,1% em peso;

Água purificada 62,2% em peso;

Aminometilpropanol (AMP-95) solução a 50% de 2,5%  
em peso;

Polaxamer 407 a 20% (peso/volume) solução aquosa  
a 5,0% em peso; e

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



ácido cítrico a 20% (peso/volume) de solução qs pH 5,5-6,0.

[0103] Os excipientes que promovem a permeação de uma API através da pele, compreendidos no veículo II farmacêuticamente aceitável consistem em palmitato de isopropila (promotor de penetração), lecitina de soja (promotor de penetração), etoxidiglicol (promotor de penetração), ureia (promotor de penetração) e Polaxamer 407 (tensoativo melhorador da penetração).

[0104] As bateladas de veículo farmacêuticamente aceitável foram testadas quanto à sua carga microbiana. Determinou-se a contagem microbiana aeróbica total (TAMC), bem como a levedura total e contagem do molde (TYMC), a carga de *Pseudomonas aeruginosa* e a carga de *Staphylococcus aureus*. TAMC deve ser igual ou inferior a 1.000 UFC/g, TYMC deve ser igual ou inferior a 100 UFC/g.

[0105] Por exemplo, para a batelada A do veículo I farmacêuticamente aceitável, a carga microbiana foi testada e estava dentro das especificações acima referidas.

#### EXEMPLO 2

Preparação de uma composição farmacêutica compreendendo prostaglandina vasoativa e um veículo farmacêuticamente aceitável

[0106] A composição farmacêutica compreendendo prostaglandina vasoativa e um veículo farmacêuticamente aceitável de acordo com a invenção foi preparada por mistura de alprostadil dissolvido em Transcutol P com a batelada A do veículo I farmacêuticamente aceitável I (vide acima). Alprostadil foi adquirido na Shanghai Bioman Pharma Limited (China).

[0107] Alprostadil é a forma sintética da prostaglandina E1 naturais. A fórmula molecular é  $C_{20}H_{34}O_5$  e a denominação IUPAC é ácido 7-[(1R,2R,3R)-3-hidróxi-2-[(3S)-3-hidroxi-oct-1-en-1-il]-5-oxociclopentil] heptanóico

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

ou ácido 7-[(1R,2R,3R)-3-hidróxi-2-[(E,3S)-3-hidroxi-oct-1-enil]-5-oxociclopentil] heptanóico.

[0108] Dez mg de alprostadil foram solubilizados no solvente 2-(2-etoxietoxi) etanol Transcutol P; Transcutol P foi adicionado à alprostadil até uma solução final de 400 mg de peso. Os 400 mg de alprostadil completamente solubilizado no Transcutol P (compreendendo 10 mg de alprostadil) foram adicionados a 1.600 mg da batelada A do veículo I farmacêuticamente aceitável, e o creme foi completamente homogeneizado. A formulação farmacêutica foi mantida refrigerada, entre 2°C e 8°C. Concentração de Alprostadil: 100 mg por 20 mg da formulação farmacêutica. A viscosidade da composição farmacêutica era semelhante à viscosidade do creme.

[0109] Aplicadores Airless Pump (Emphasys, BR) foram cheios com a formulação farmacêutica. Os aplicadores compreendiam uma extremidade de silicone flexível com um diâmetro externo de 5,70 mm +/- 0,20 mm e uma saída da ponta com um diâmetro de 0,70 mm +/- 0,05 mm. Vide Figura 1B. Uma bomba com o aplicador dispensou 20 mg da formulação farmacêutica compreendendo 100 mg de alprostadil. Um aplicador tinha uma capacidade de 5 g, com as dimensões de 126 mm x 17 mm.

[0110] Aplicadores foram embalados individualmente em um invólucro térmico com as dimensões de 17 cm x 4 cm x 4 cm. O invólucro era um conjunto de embalagem térmica moldada em acetato de vinil etileno, revestido no material helanca de filamentos de poliamida, com uma armação dupla em espuma de isopor de poliestireno extrusado de célula fechada. O invólucro térmico manteve o aplicador enchido a uma temperatura em ou abaixo de 8°C por pelo menos 4 horas (invólucro térmico colocado à temperatura ambiente).

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



[0111] O invólucro térmico que compreende um aplicador cheio com a formulação farmacêutica foi fornecido com instruções de armazenamento e uso e do aplicador e da composição farmacêutica da invenção, de acordo com a invenção.

[0112] Alternativamente, semelhante à formulação farmacêutica descrita acima, 400 mg de alprostadil completamente solubilizado no solvente (compreendendo 10 mg de alprostadil) foi adicionado a 1.600 mg da Batelada C do veículo farmacêuticamente aceitável II, e o creme foi completamente homogeneizado.

#### EXEMPLO 3

Uso da composição farmacêutica compreendendo prostaglandina vasoativa e um veículo farmacêuticamente aceitável de acordo com a invenção, no tratamento da disfunção erétil

[0113] A composição farmacêutica compreendendo prostaglandina vasoativa e um veículo farmacêuticamente aceitável de acordo com a invenção foi testada quanto à sua eficácia em ensaios clínicos em 64 pacientes masculinos humanos incluídos.

[0114] A composição farmacêutica testada foi a composição de acordo com a invenção, preparada como descrito no Exemplo 2, em que 400 mg de alprostadil completamente solubilizado no solvente (compreendendo 10 mg de alprostadil) foram adicionados a 1.600 mg da Batelada A do veículo I farmacêuticamente aceitável, seguido por homogeneização completa do creme.

#### Participantes do experimento

[0115] Todos os pacientes apresentaram-se espontaneamente para consulta médica urológica com disfunção erétil como queixa principal ou diagnóstico



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

prévio de disfunção erétil ou uso de prótese peniana erétil anterior.

Número de pacientes (n): 64. Idade de 27 a 73 anos de idade.

38 pacientes com hipertensão

12 pacientes com diabetes

2 pacientes com doença de Peyronie

4 pacientes com ejaculação precoce

5 pacientes com ADAM

3 pacientes com prótese peniana (síndrome de glândula fria)

#### Metodologia

[0116] Todos os pacientes foram submetidos a composição farmacêutica da invenção (vide Exemplo 2 para detalhes; veículo I farmacêuticamente aceitável) usando o aplicador pronto para uso, compreendendo alprostadil em creme (200 mg por dose de acordo com a invenção; 2 bombas do aplicador por ocasião). Os pacientes receberam instruções relativas ao uso do aplicador pronto para uso compreendendo a composição farmacêutica da invenção.

Resumo das instruções: O aplicador pronto para uso precisaria ser mantido em refrigeração até o momento do uso. Os pacientes foram orientados para expor a glândula (cabeça do pênis), segurando a mesma entre os dedos para promover a abertura do orifício do meato uretral (ponta do pênis). Com a outra mão, os pacientes ED tiveram que segurar o aplicador com a ponta de silício no orifício e pressionar o êmbolo até ao final, de modo que a composição farmacêutica (no presente documento, alprostadil em PentraVan em creme) foi aplicada no interior do meato uretral (orifício do pênis) e nas suas imediações, entre 5 a 15 minutos antes da relação sexual. Após a administração da composição farmacêutica, a composição permanece

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

parcialmente sobre a pele da glândula do pênis e, em parte, entra na fossa navicular. A parte restante na glândula teve que ser massageada suavemente até que a composição farmacêutica fosse absorvida (levando em média 15 segundos de fricção). O aplicador com a composição farmacêutica restante precisaria ser armazenado a 2°C a 8°C após a administração da composição.

#### Resultados

##### Resultados gerais

[0117] Sessenta pacientes (93,75%) apresentaram resposta clínica eficiente e 4 deles não apresentaram resposta: um dos não respondedores, 39 anos de idade com a ejaculação precoce, 2 dos não respondedores com hipertensão de grau IV e diabetes dependente de insulina e um não respondedor no final do pós-operatório de remoção do processo de prótese peniana devido à infecção.

[0118] Três dos pacientes com prótese peniana com a síndrome de glândula fria apresentaram resposta clínica satisfatória ou muito satisfatória.

[0119] Capacidade de penetração utilizando a classificação OATES:

Grau 0 - 4 pacientes

Grau 1 - 7 pacientes

Grau 2 - 11 pacientes

Grau 3 - 42 pacientes

Ereção prolongada (priapismo) - nenhum paciente

60 a 80 minutos de ereção - 2 pacientes

30 a 60 minutos de ereção - 5 pacientes

10 a 30 minutos de ereção - 31 pacientes

05 a 10 minutos de ereção - 16 pacientes

<05 minutos de ereção - 6 pacientes

Nenhuma ereção - 4 pacientes (ou seja, pacientes sem resposta clínica).

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



Reações adversas

hiperemia da glândula - 13 pacientes

Disúria - 1 paciente

Queimação uretral - 3 pacientes

Alterações na frequência cardíaca (não superior a 15% em relação a antes do ensaio) - 3 pacientes

Pressão arterial aumentada em mais de 20% da linha de base - 2 pacientes

Pressão arterial elevada entre 15% a 20% da linha de base - 1 paciente

Pressão arterial elevada entre os 10% a 15% da linha de base - 3 pacientes

Pressão arterial elevada entre 05% a 10% da linha de base - 1 paciente

Dor de cabeça (não associada à elevação da pressão arterial ou da frequência cardíaca) - 2 pacientes

Observações adicionais

Medo de aplicação estando sozinho - 1 paciente

Satisfação com o produto

56 pacientes declararam satisfeitos ou muito satisfeitos.

4 pacientes declararam pouco satisfeitos e 4 pacientes estavam insatisfeitos.

Conclusão

[0120] Sessenta pacientes (93,75%) apresentaram resposta clínica eficiente e 60 pacientes (93,75%) estavam satisfeitos.

EXEMPLO 4Preservação da composição farmacêutica

[0121] Aplicadores cheios com a composição farmacêutica de acordo com a invenção, foram resfriados até uma temperatura entre 2°C e 8°C. Os aplicadores eram aplicadores Airless Pump (Emphasys, BR). Os aplicadores

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

foram então embalados individualmente em um invólucro térmico ("invólucro de resfriamento") com as dimensões de 17 cm x 4 cm x 4 cm. O invólucro era um conjunto de embalagem térmica moldada em acetato de vinil etileno, revestido no material helanca de filamentos de poliamida, com uma armação dupla em espuma de isopor de poliestireno extrusado de célula fechada. O invólucro térmico manteve os aplicadores enchidos pré-resfriados a uma temperatura entre 2°C e 8°C por 4 horas (invólucro térmico colocado à temperatura ambiente).

#### EXEMPLO 5

##### Penetração na pele da testosterona no veículo farmacêuticamente aceitável

[0122] As bateladas de veículo farmacêuticamente aceitável I (Pentravan; vide acima) e veículo farmacêuticamente aceitável II (vide acima) foram alimentadas com a testosterona, a uma concentração de testosterona final de 50 miligramas por grama de creme. Do veículo farmacêuticamente aceitável I e II com a testosterona, 8,40 mg, foram aplicados na pele dermatomizada humana (homem, 30 anos de idade). A amostra de pele dermatomizada tinha uma espessura de 500 micrômetros. Assim, 0,42 mg de testosterona foi aplicado sobre a pele com os cremes, isto é 0,27 mg por cm<sup>2</sup> de pele. A absorção da testosterona foi seguida no tempo em t = 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h e 24 h. Permeação de testosterona através da pele foi perfilada. Os dados foram recolhidos usando HPLC e cromatogramas de HPLC foram analisados em relação à quantidade de testosterona presente em uma amostra de HPLC.

[0123] Para o veículo farmacêuticamente aceitável I (Pentravan), 57,3% de testosterona aplicados à pele foram absorvidos pela pele. Para que o veículo farmacêuticamente

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

aceitável II, 69,4% da testosterona aplicada à pele foram absorvidos pela pele.

[0124] Estes dados demonstram a aplicabilidade e a eficiência dos dois veículos farmacêuticamente aceitáveis no que se refere a facilitar a transferência de um ingrediente farmacêutico ativo através da pele humana. Além disso, estes dados demonstram que ambos os veículos têm eficácia semelhante no que se refere a facilitar a penetração na pele do composto.

[0125] Com base nestes resultados e com base nos dados de ensaios clínicos obtidos com a composição farmacêutica compreendendo prostaglandina vasoativa e o veículo farmacêuticamente aceitável I, de acordo com a invenção (descrito no Exemplo 3), os veículos farmacêuticamente aceitáveis I e II são igualmente adequados para uso na composição farmacêutica compreendendo prostaglandina vasoativa e um veículo farmacêuticamente aceitável de acordo com a invenção.

#### EXEMPLO 6

##### Viscosidade das composições farmacêuticas

[0126] Viscosidade do veículo farmacêuticamente aceitável I (Pentravan; Fagron B.V., Países-Baixos) a 25°C está entre 40.000 mPa.s e 150.000 mPa.s e de preferência entre cerca de 50.000 mPa.s a 80.000 mPa.s.

[0127] A composição farmacêutica de acordo com a invenção tem substancialmente a mesma viscosidade do veículo farmacêuticamente aceitável contida na composição farmacêutica.

[0128] A viscosidade do veículo I farmacêuticamente aceitável que compreende 20% em peso de solvente, isto é, Transcutol P, foi determinada a 20,5°C e em 4°C. O veículo farmacêuticamente aceitável com a quantidade indicada de solvente reflete a composição da



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

composição farmacêutica descrita no Exemplo 2, tal como utilizada para o ensaio clínico apresentado no Exemplo 3.

#### Método

[0129] A medição da viscosidade foi efetuada num viscosímetro rotacional (Fungilab; modelo Visco Basic Plus), equipado com uma unidade Heldal (utilizada para a determinação da viscosidade de substâncias que não fluem). Eixo PB a 4 rpm foi utilizado para a determinação da viscosidade à temperatura ambiente e o fuso de PD a 2 rpm para a determinação da viscosidade em 4°C. Amostras do veículo farmacêuticamente aceitável que compreendem 20% em peso de Transcutol P foram preservadas em recipientes fechados hermeticamente e protegidos da luz direta, antes das medições.

#### Resultados

[0130] A viscosidade do veículo farmacêuticamente aceitável I que compreende 20% em peso de Transcutol P foi de 70.940,0 mPa.s a 20,5°C (temperatura ambiente). A viscosidade do veículo farmacêuticamente aceitável compreende 20%, em peso de Transcutol P foi de 676.550,0 mPa.s a 4°C.

#### REFERÊNCIAS

- H.C. Polonini, M.A.F. Brandao, A.O Ferreira, C. Ramos, N.R.B. Raposo, Evaluation of percutaneous absorption performance for human female sexual steroids into Pentravan cream, International Journal of Pharmaceutical Compounding, Vol. 18 No. 4, julho-agosto de 2014, pp. 332-340.

- Moncada & B. Cuzin, Clinical efficacy and safety of Vitaros®/Vivirec® (Alprostadil cream) for the treatment of erectile dysfunction, Urologia, 2015, published online em 3 de Março de 2015.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

- K. Moisidis, N. Kalinderis, K. Hatzimouratidis, Current role of local treatments for erectile dysfunction in the real-life setting, Current Opinion in Urology, 2016, Vol.26, pp. 123-128.

- H. Padma-Nathan & J.L. Yeager, An integrated analysis of alprostadil topical cream for the treatment of erectile dysfunction in 1732 patients, Journal of Urology, 2006 Vol. 68, pp. 386-391.

- E. Becher, Topical alprostadil cream for the treatment of erectile dysfunction, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2004 Vol. 5 No. 3, pp. 623-632.

- P. Costa & A.-J. Potempa, Intraurethral alprostadil for erectile dysfunction, Drugs, 2012 Vol. 72 No. 17, pp. 2243-2254.

- Saleh, H. Abboudi, M.B. Ghazal-Aswad, E.K. Mayer, J.A. Vale, Management of erectile dysfunction post-radical prostatectomy, Research and Reports in Urology 2015 Vol. 7, pp. 19-22.

- S. Leungwattanakij, V. Flynn, W.J.G. Hellstrom, Intracavernosal injection and intraurethral therapy for erectile dysfunction, Urologic Clinics of North America, Maio de 2001, Vol. 28 No. 2, pp. 343-354.

- Datasheet for Polaxamer 407, sold under the tradename Kolliphor P 407 by BASF, datado de 24 de abril de 2013.

- Datasheet for Carbopol 980 NF Polymer, de 16 de janeiro de 2015, Lubrizol (BE).

- Handling sheet TRANSCUTOL P, Gattefossé, Saint Priest, France, datado de 29 de junho de 2010.

- Technical Data sheet TRANSCUTOL P, specification number 3260/4, datado de 22 setembro de 2008, Gattefossé, Saint Priest, França.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP



- ANGUS Chemie GmbH Technical Data Sheet  
AMP-95, CAS Registry No. 124-68-5, ANGUS Chemie GmbH,  
Ibbenbüren, DE.

- Safety Data Sheet, Ixom Operations Pty Ltd  
(Bronson & Jacobs division), Villawood, AU, datado de 20 de  
outubro de 2015 - Version 3.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP

### **CUMPRIMENTO DE EXIGÊNCIA**

PROCESSO: BR 10 2016 015716-1 de 05/07/2016

TITULAR: Fagron B.V.

TÍTULO: "Processo e composição e kit para tratamento de disfunção erétil"

### **RAZÕES**

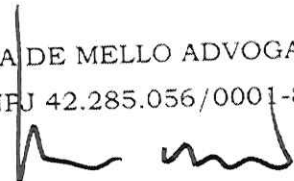
Tendo tomado conhecimento da exigência formal publicada na RPI 2382 de 30/08/2016, onde é solicitado que: 1) o relatório descritivo deva ser iniciado com uma numeração sequencial e; 2) As reivindicações devam conter uma única expressão "caracterizado por", a Requerente vem tempestivamente apresentar o relatório descritivo e as reivindicações de acordo com as referidas normas desse INPI.

Nestes termos, solicitando a juntada da presente, com os seus anexos, para os fins em vista,

Pede Deferimento.

Rio de Janeiro, 12/09/2016.

VIEIRA DE MELLO ADVOGADOS  
CNPJ 42.285.056/0001-80



ROBERTO PERNOLD VIEIRA DE MELLO  
CPF: 314.070.137-34 OAB/RJ 25.199

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,  
reproduz fielmente o documento arquivado neste instituto.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2016



Sheila Kilins Gehrt  
Coordenadora de Suporte Administrativo de Patentes  
Portaria INPI/PR nº 152/006  
Mat. SIAPE nº 449600  
DIRPA/COSAP