

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



00 16009

LICIT
1TEN
VENC

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00316009 00200000

Fecha (AMD): 2023-03-06 16:15:53

Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 37

411 PRESENTAC

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Departamento o Estado

OHIO

Dirección

Ciudad

CINCINNATI

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección y Domicilio

CRA. 11A No. 94-76, OFICINA 305

Ciudad

SANTAFÉ DE BOGOTÁ

Teléfono 6 162051/61

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1. JAMES RICHARD HARTKE 2. MARK WALDEN LUNDY 3. MITCHELL

ANTHONY DELONG

Identificación

Dirección

1. WEST CHESTER, OHIO, E.U.A.; 2. CINCINNATI, OHIO, E.U.A.;

3. WEST CHESTER, OHIO, E.U.A.;

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención METODOS DE AUMENTAR EL VOLUMEN ÓSEO QUE COMPRENDE ADMINISTRAR UN AGONISTA EP1 SELECTIVO QUE NO OCURRE NATURALMENTE A UN SUJETO QUE REQUIERE TAL TRATAMIENTO.

PRIORIDAD REIVINDICADA:

SÍ

☒

NO

TIPO DE PRIORIDAD:

ANDINA

☐

UNIONISTA

☒

(33) País ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Fecha Marzo 5, 1999

(31) No. Solicitud 60/123,063

Para publicar a los

☒

6 meses

☐

12 meses

☐

18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61K 31/557

2316/P

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos métodos de aumentar el volumen óseo que comprenden la administración de un agonista EP1 selectivo que no ocurre naturalmente a un sujeto que requiere tal tratamiento. Esta invención adicionalmente adicionalmente se refiere a un método de tratar o prevenir trastornos óseos que comprende administrar un agonista EP1 selectivo que no ocurre naturalmente a un sujeto que requiere tal tratamiento.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica No. 15698	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC No. 15698	☒
Recibo de la tasa respectiva No. 15.238.	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propiedad según formato	☐
Tarjeta archivo temático según formato	☐
Extracto para publicación según formato	☐
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA
NOMBRE


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. No. 68.228

2316

2

**Industria y Comercio****SUPERINTENDENCIA**

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 15,238
FECHA : MARZO 2 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 63316039 00000000

Folios: 37

Fecha (AMD): 2000-03-02 16:15:53

Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION

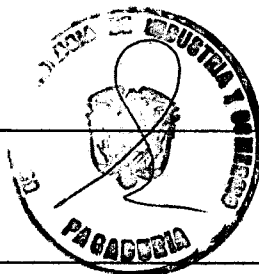
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	2245623	2,328,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

MÉTODO DE AUMENTAR EL VOLUMEN ÓSEO UTILIZANDO AGONISTAS EP₁ SELECTIVOS QUE NO OCURREN NATURALMENTE

CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a nuevos métodos de aumentar el volumen óseo que comprende administrar un agonista EP₁ selectivo que no ocurre naturalmente a un sujeto que requiere tal tratamiento. Esta invención adicionalmente se refiere a un método de tratar o prevenir trastornos óseos que comprende administrar un agonista EP₁ selectivo que
10 no ocurre naturalmente a un sujeto que requiere tal tratamiento.

·ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En la osteoporosis se desarrolla un desbalance en el proceso de remodelación ósea en que el hueso es reabsorbido a una velocidad más rápida de lo que se fabrica. Aun cuando este desbalance ocurre en cierto
15 grado en la mayoría de los individuos, tanto hombres como mujeres, a medida que envejecen, es mucho más severo en la osteoporosis, particularmente aquellos que desarrollan la forma posmenopáusica de la condición. La pérdida ósea acelerada también puede resultar de la administración de medicamentos, tales como corticosteroides; reposo
20 prolongado en cama; desuso de una extremidad; y microgravedad. Una consecuencia de esta pérdida ósea es la eliminación total de las estructuras trabeculares y un deterioro de la arquitectura del hueso de modo que el hueso restante se reduce de manera desproporcionada en resistencia.

25 Se cree que regresar totalmente el hueso a la resistencia normal, se debe formar nueva estructura trabecular para restituir la arquitectura y

aumentar la masa ósea. Adicionalmente se cree que cuando la restitución de la arquitectura normal se asocia no solamente con un aumento en la resistencia, sino también un regreso a la rigidez normal y capacidad de absorción de choques, el hueso es menos propenso a fracturarse. Los
5 sujetos que adolecen de otros trastornos óseos tales como artritis reumatoide, enfermedad periodontal, y fracturas también pueden beneficiarse de tratamiento que restituyen la masa ósea y la arquitectura normal al hueso.

Han existido muchos intentos de tratar trastornos óseos con una
10 variedad de agentes farmacológicos con el propósito de o detener pérdida adicional del hueso o producir un aumento neto en la masa ósea. Existen agentes de antiresorción, tales como bisfosfonatos, que retrasan adicionalmente la pérdida ósea, y existen agentes anabólicos, tales como PTH, fluoruro, y prostaglandinas, que construyen hueso. Pero, ninguno de
15 estos agentes construyen hueso que es substancialmente similar, i.e., estructural y arquitecturalmente, al tipo de hueso perdido.

PTH y prostaglandinas, especialmente las prostaglandinas no selectivas de la serie E (e.g., PGE_2), se conocen que son estimuladores potentes de la reabsorción y formación del hueso. La aceleración en la
20 renovación que se observa con estos agentes anabólicos óseos conocidos puede ser perjudicial a un esqueleto ya osteoporótico ya que la reabsorción aumentada puede causar perforación y pérdida de la estructura trabecular o puede debilitar la ya existente estructura trabecular. Adicionalmente, puede ocurrir un aumento de la reabsorción en el hueso
25 cortical. Estos efectos pueden a su vez conducir a un aumento en la incidencia de fracturas en algunos lugares.

Las prostaglandinas, adicionalmente, tienen varias desventajas que limitan su conveniencia para la administración sistémica. Por ejemplo, aunque las prostaglandinas se caracterizan por actividad en un receptor de prostaglandina particular, frecuentemente se enlazan y estimulan otros receptores de prostaglandina. De este modo, se conoce que la administración sistémica de prostaglandinas causa efectos secundarios tales como inflamación, así como también la contracción del músculo liso, broncoconstricción, y vasoconstricción. La administración de análogos de prostaglandina no selectivos igualmente pueden causar efectos secundarios.

De este modo, persiste la necesidad de desarrollar métodos de reemplazar hueso que resultan en hueso que es substancialmente similar, estructural y arquitecturalmente, al tipo de hueso perdido con un agente específico para hueso.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se ha descubierto sorprendentemente que la administración sistémica de agonistas EP₁ selectivos que no ocurren naturalmente resultan en un efecto anabólico óseo. Se ha descubierto sorprendentemente además que la calidad de hueso que se forma por la administración de agonistas EP₁ selectivos que no ocurren naturalmente es superior a la que se forma de otras prostaglandinas de la serie E. Por consiguiente, la presente invención está dirigida a métodos de aumentar el volumen óseo mediante la administración a un sujeto de una cantidad segura y eficaz de un agonista EP₁ selectivo que no ocurren naturalmente. Los agonistas EP₁ que no ocurren naturalmente particularmente preferidos son selectivos para el receptor EP₁ sobre otros receptores de

prostaglandina en una relación de por lo menos 1:10 aproximadamente, más preferiblemente por lo menos 1:20 aproximadamente, y aún más preferiblemente por lo menos 1:50 aproximadamente. Los agonistas EP₁ que no ocurren naturalmente aún más preferidos son selectivos para los
5 receptores EP₁ sobre todos los otros receptores prostanoideos en una relación de por lo menos 1:10 aproximadamente, más preferiblemente por lo menos 1:20 aproximadamente, y aún más preferiblemente por lo menos 1:50 aproximadamente.

Se ha descubierto adicionalmente que los agonistas EP₁ selectivos
10 que no ocurren naturalmente aumentan el número trabecular, aumentan el volumen y masa ósea mientras mantienen una velocidad de renovación ósea, y formación aumentada en la superficie endosteal sin eliminar hueso de la corteza existente. Por consiguiente, la presente invención está dirigida a métodos para aumentar el número trabecular mediante la
15 administración a un sujeto de una cantidad segura y eficaz de un agonista EP₁ selectivo que no ocurre naturalmente.

Se ha descubierto de manera similar que los agonistas EP₁ selectivos que no ocurren naturalmente son útiles en el tratamiento de trastornos óseos. Por consiguiente, la presente invención está dirigida a
20 métodos para el tratamiento de trastornos óseos mediante la administración a un sujeto de una cantidad segura y eficaz de un agonista EP₁ selectivo que no ocurre naturalmente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a métodos para aumentar el
25 volumen óseo, métodos para aumentar el número trabecular, y métodos para tratar trastornos óseos mediante la administración a un sujeto de una

7

cantidad segura y eficaz de un agonista EP₁ selectivo que no ocurre naturalmente.

Definiciones y Uso de los Términos

5 “Alquilo” es una cadena hidrocarburo saturada o insaturada que
tiene 1 a 18 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 12, más
preferiblemente 1 a 6, aún más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.
Las cadenas alquilo pueden ser rectas o ramificadas. El alquilo ramificado
preferido tiene uno o dos ramales, preferiblemente un ramal. El alquilo
preferido es saturado. El alquilo insaturado preferido tiene uno o más
10 enlaces dobles, y/o uno o más enlaces triples. El alquilo insaturado
preferido tiene uno o dos enlaces dobles o un enlace triple, más
preferiblemente un enlace doble. Las cadenas alquilo pueden ser no
sustituídas o sustituidas con 1 a 4 sustituyentes. Los alquilos sustituidos
preferidos son mono-, di-, o trisustituídos. Los sustituyentes pueden ser
15 alquilo inferior, halo, hidroxilo, arilo (e.g., fenilo), acilo (e.g., acetilo),
carboxilo, anillo aromático monocíclico (e.g., fenilo), anillo heteroaromático
monocíclico, anillo carbocíclico monocíclico, anillo alifático heterocíclico
monocíclico, y amino.

20 “Alquilo inferior” es una cadena alquílica que comprende de 1 a 6,
preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono.

 “Anillo aromático” es un sistema de anillo hidrocarburo aromático.
Los anillos aromáticos son sistemas de anillo monocíclico o bicíclico
fusionado. Los anillos aromáticos monocíclicos contienen de 5 a 10
átomos de carbono, aproximadamente, preferiblemente de 5 a 7 átomos
25 de carbono, y más preferiblemente de 5 a 6 átomos de carbono en el
anillo. Los anillos aromáticos bicíclicos contienen de 8 a 12 átomos de

carbono, preferiblemente 9 o 10 átomos de carbono en el anillo. Los anillos aromáticos bicíclicos incluyen sistemas de anillo en donde un anillo en el sistema es aromático. Los anillos aromáticos bicíclicos preferidos son sistemas de anillo en donde ambos anillos en el sistema son aromáticos. Los anillos aromáticos pueden ser no sustituidos o sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes en el anillo. Los sustituyentes pueden ser halo, ciano, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, fenoxi o cualquier combinación de estos. Los sustituyentes preferidos incluyen halo y haloalquilo. Los anillos aromáticos preferidos incluyen naftilo y fenilo. El anillo aromático más preferido es fenilo

“Trastorno óseo” significa la necesidad de reparación o reemplazo de hueso. Las condiciones en que la necesidad de reparación o reemplazo de hueso pueden surgir incluyen: osteoporosis (incluyendo osteoporosis posmenopáusica, osteoporosis masculina y femenina senil y osteoporosis inducida por corticosteroide), artritis reumatoide, osteomalacia, mieloma múltiple y otras formas de cáncer, postración prolongada en cama, desuso crónico de una extremidad, anorexia, microgravedad, insuficiencia gonadal exógena y endógena, fractura ósea, no unión, defecto, implante de prótesis y similares.

“Velocidad de renovación ósea” es la cantidad de reabsorción y formación de hueso por unidad de tiempo medido o estimado utilizando la incorporación de marcas fluorescentes dentro del hueso, microscopía de campo fluorescente y brillante, y técnicas histomorfométricas o mediante la medición de marcadores del metabolismo óseo. Por ejemplo, un sujeto puede reabsorber y reemplazar (renovar) aproximadamente 3% de su esqueleto durante un período de 3 meses. Una descripción adicional de

técnicas histomorfométricas se puede encontrar en Bone Histomorphometry, 1994, por Eriksen et al., Raven Press.

“Volumen óseo” es el porcentaje del hueso ocupado por una matriz mineralizada. Las mediciones o estimaciones del volumen de la matriz mineralizada se pueden lograr utilizando histomorfometría, tomografía computarizada, imagen de resonancia magnética, Se pueden utilizar mediciones bidimensionales para estimar el volumen tridimensional. Una descripción adicional de técnicas histomorfométricas se puede encontrar en Bone Histomorphometry, 1994, por Eriksen et al., Raven Press.

“Anillo alifático carbocíclico” es un anillo de hidrocarburo saturado o insaturado. Los anillos alifáticos carbocíclicos no son aromáticos. Los anillos alifáticos carbocíclicos son monocíclicos. Los anillos alifáticos carbocíclicos monocíclicos contienen de 4 a 10 átomos de carbono, aproximadamente, preferiblemente de 4 a 7 átomos de carbono, aproximadamente, y más preferiblemente de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo. Los anillos alifáticos carbocíclicos pueden ser no sustituidos o sustituidos con 1 a 4 sustituyentes en el anillo. Los sustituyentes pueden ser halo, ciano, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, fenoxi o cualquier combinación de estos.

“Receptor de prostaglandina excitatorio” significa receptores prostanoideos que causan contracción de los músculos lisos o la liberación de depósitos de calcio interiores. Tales receptores incluyen pero no se limitan a EP₁, EP₃, FP, TP₁ y TP₂.

“EP” es una abreviación para un prostanoide E, “EP₁” es una abreviación para subtipo 1 de prostanoide E.

“Agonista EP₁” es un compuesto con afinidad por el receptor de EP₁

que resulta en una actividad biológica mensurable, incluyendo pero no limitado a un aumento en el calcio intracelular o la contracción del músculo liso) en células, tejidos, u organismos que contienen el receptor EP₁. Las pruebas en células enteras, tejidos, y organismos que demuestran la actividad EP₁ de compuestos son muy conocidos en la técnica. Una prueba particularmente útil es la Prueba R-SATTM modificada. La Prueba R-SATTM modificada se describe por Brann, et al., en J. Biomole. Screen, Volumen 1, Número 1, 1996. La Prueba R-SATTM se puede modificar transfectando la secuencia de cDNA para el receptor EP₁ humano (que se describe en la WO 94/28125) como la secuencia de ácido nucleico apropiada. Modificaciones adicionales a la Prueba R-SATTM se pueden realizar para mejorar al máximo la capacidad de repetir los resultados de la prueba. Todas estas modificaciones pueden ser fácilmente realizadas por una persona con experiencia ordinaria en la técnica.

“Receptor EP₁” hace referencia a receptores EP₁ humanos, sus variantes de empalme, y receptores no descritos que preferiblemente enlazan PGE₁. Un receptor EP₁ humano se revela en la PCT Publicación WO 94/28125.

“Halo” o “halógeno” es fluoro, cloro, bromo o yodo. El halo preferido es fluoro, cloro y bromo; más preferidos son cloro y fluoro, especialmente fluoro.

“Haloalquilo” es un hidrocarburo recto, ramificado, o cíclico sustituido con uno o más sustituyentes halo. Haloalquilo preferidos son C₁-C₁₂; más preferido son C₁-C₆; aún más preferido son C₁-C₃. Los sustituyentes halo preferidos son fluoro y cloro. El haloalquilo más preferido es trifluometilo.

11

“Heteroalquilo” es una cadena saturada o insaturada que contiene carbono y por lo menos un heteroátomo, en donde ninguno de dos heteroátomos están adyacentes. Las cadenas de heteroalquilo contienen de 1 a 18 átomos de carbono (carbono y heteroátomos) en la cadena, preferiblemente 1 a 12, más preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente aún 1 a 4. Las cadenas de heteroalquilo pueden ser rectas o ramificadas. Heteroalquilo ramificados preferidos tienen una o dos ramales, preferiblemente un ramal. Los heteroalquilo ramificados preferidos son saturados. Los heteroalquilo insaturados tienen uno o más enlaces dobles y/o uno o más enlaces triples. Los heteroalquilos insaturados preferidos tienen uno o más enlaces dobles o un enlace triple, más preferiblemente un enlace doble. Las cadenas de heteroalquilo pueden ser no sustituidas o sustituidas con 1 a 4 sustituyentes. Heteroalquilo preferidos son mono-, di-, o trisustituido. Los sustituyentes pueden ser alquilo inferior, halo, hidroxilo, arilo (e.g., fenilo), acilo (e.g., acetilo), carboxilo, anillo aromático monocíclico (e.g., fenilo), anillo heteroaromático monocíclico, anillo alifático carbocíclico monocíclico, anillo alifático heterocíclico monocíclico, y amino.

“Heteroalquilo inferior” es una cadena heteroalquílica que comprende 1 a 6, preferiblemente 1 a 3 átomos miembros.

“Anillo heteroaromático” es un anillo aromático que contiene carbono y de 1 a 4 heteroátomos aproximadamente en el anillo. Los anillos heteroaromáticos son sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos fusionados. Los anillos heteroaromáticos monocíclicos contienen de 5 a 10 átomos miembros aproximadamente (carbono y heteroátomos), preferiblemente de 5 a 7, y más preferiblemente de 5 a 6 en el anillo. Los

anillos heteroaromáticos bicíclicos incluyen sistemas de anillo en donde solamente un anillo en el sistema es aromático. Los anillos heteroaromáticos bicíclicos preferidos son sistemas de anillo en donde ambos anillos en el sistema son aromáticos. Los anillos heteroaromáticos bicíclicos contienen de 8 a 12 átomos miembros, preferiblemente 9 a 10 en el anillo. Los anillos heteroaromáticos pueden ser no sustituidos o sustituidos con 1 a 4 sustituyentes en el anillo. Los sustituyentes pueden ser halo, ciano, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, fenoxi o cualquier combinación de estos. Los sustituyentes preferidos incluyen halo, haloalquilo, y fenilo.

"Heteroátomo" es un átomo de nitrógeno, azufre, u oxígeno. Los grupos que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos.

"Anillo alifático heterocíclico" es un anillo saturado o insaturado que contiene carbono y de 1 a 4 heteroátomos, aproximadamente, en el anillo, en donde ninguno de dos átomos está adyacente en el anillo y ningún carbono en el anillo que tiene un heteroátomo unido al mismo también tiene un radical hidroxilo, amino, o tiol unido al mismo. Los anillos alifáticos heterocíclicos no son aromáticos. Los anillos alifáticos heterocíclicos son monocíclicos. Los anillo alifáticos heterocíclicos que contienen de 4 a 10 átomos miembros (carbonos y heteroátomos), aproximadamente, preferiblemente de 4 a 7 átomos miembros, y más preferiblemente de 5 a 6 átomos miembros en el anillo. Los anillos alifáticos heterocíclicos pueden ser no sustituidos o sustituidos con 1 a 4 sustituyentes en el anillo. Los sustituyentes pueden ser halo, ciano, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, fenoxi o cualquier combinación de estos. Los

sustituyentes preferidos incluyen halo y haloalquilo.

"Mensurable" significa que el efecto biológico es tanto reproducible como significativamente diferente de la variabilidad de referencia de la prueba.

5 "Que no ocurre naturalmente" significa un agente que no se deriva biológicamente en mamíferos.

"Análogo de prostaglandina" es un compuesto que no ocurre naturalmente que es estructuralmente similar a una prostaglandina.

10 "Receptor de prostaglandina" o "receptor prostanoide" es una proteína que ocurre naturalmente que enlaza las prostaglandinas, que cuando está enlazada altera la función de una célula. Los receptores de prostaglandina se pueden caracterizar como o excitatorios o relajantes. Tales receptores incluyen pero no se limitan a EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, DP, FP, IP, TP₁ y TP₂. Estos receptores se discuten adicionalmente por Coleman et al., en Pharmacological Reviews, 1994, Volumen 6, No. 2, páginas 205 -
15 229.

"Selectivo" significa que tiene una preferencia de activación por un receptor específico sobre otros receptores que puede ser determinado cuantitativamente en base a pruebas en células enteras, tejido, u
20 organismo que demuestran la actividad del receptor, tal como la Prueba R-SATTM que se revela anteriormente. La selectividad de un compuesto se determina de la comparación de su EC₅₀ (o ED₅₀ utilizando una prueba de organismo) en los receptores pertinentes. Por ejemplo, un compuesto que tiene un EC₅₀ de 8nM en el receptor FP y un EC₅₀ de 80 nM en el receptor
25 EP₁ Tiene una relación de selectividad para el receptor FP sobre el receptor EP₁ de 1:10. Adicionalmente, un compuesto que tiene un EC₅₀ de

8nM en el receptor EP₁ y un EC₅₀ de 80 nM en el receptor EP₂. Tiene una relación de selectividad para el receptor EP₁ sobre el receptor EP₂ de 1:10.

5 "Sujeto" es un animal vertebrado vivo tal como un mamífero (especialmente humano) que requiere de tratamiento.

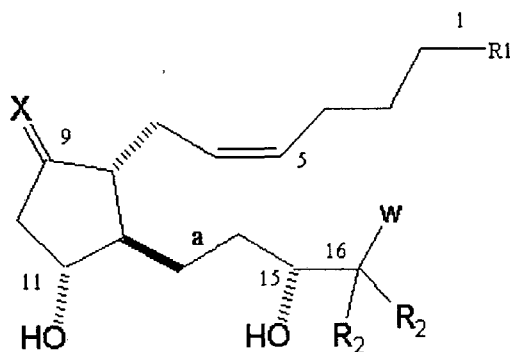
"Número trabecular" es el número de estructuras trabeculares individuales de hueso por volumen unitario de hueso esponjoso medido o estimado desde una representación bidimensional o una espécimen tridimensional utilizando histomorfometría, tomografía computarizada, o
10 imagen de resonancia magnética.

Compuestos

Compuestos útiles en la presente invención son agonistas EP₁ selectivos que no ocurren naturalmente. Agonistas EP₁ que no ocurren naturalmente preferidos son selectivos para el receptor EP₁ sobre otros
15 receptores de prostaglandina excitatorios en una relación de por lo menos 1:10 aproximadamente, más preferiblemente por lo menos 1:20 aproximadamente, y aún más preferiblemente por lo menos 1:50 aproximadamente. Agonistas EP₁ que no ocurren naturalmente aún más preferidos son selectivos para receptores EP₁ sobre todos los otros
20 receptores prostanoides en una relación de por lo menos 1:10 aproximadamente, más preferiblemente por lo menos 1:20 aproximadamente, y aún más preferiblemente por lo menos 1:50 aproximadamente.

25 Agonistas EP₁ selectivos que no ocurren naturalmente particularmente útiles son los análogos de prostaglandina. Ejemplos de tales compuestos son los análogos de prostaglandina que tienen la

siguiente estructura general:



En la estructura anterior, R_1 es CO_2H , C(O)NHOH , CO_2R_3 , CH_2OH , $\text{S(O)}_2\text{R}_3$, o C(O)NHR_3 ; que se caracteriza en que R_3 independientemente es alquilo, heteroalquilo, anillo alifático carbocíclico, anillo alifático heterocíclico, anillo aromático, o anillo heteroaromático. La R_1 preferida es CO_2O .

En la estructura anterior, X es CH_2 , O , o N-OH_4 ; en donde R_4 es hidrógeno o alquilo inferior. La X preferida es CH_2 y N-OR_4 , La X más preferida es CH_2 .

En la estructura anterior, a es un enlace individual, un enlace trans doble, o enlace triple. La a preferida es un enlace trans doble.

En la estructura anterior, cada R_2 independientemente es hidrógeno o alquilo inferior. La R_2 preferida es alquilo inferior. La R_2 aún más preferida es metilo.

En la estructura anterior, W es: (a) $[\text{C(R}_5\text{)(R}_5\text{)}]_m\text{-Y-}[\text{C(R}_5\text{)(R}_5\text{)}]_n\text{-Z}$; en donde cada R_5 independientemente es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi, o halo; m es un número entero de 0 a 1 aproximadamente, n es un número entero de 0 a 1 aproximadamente; Y es $\text{C(R}_5\text{)(R}_5\text{)}$, o, NH , S o un enlace covalente; y Z es fenilo, tienilo, o furanilo, el fenilo, tienilo, o furanilo antes mencionado están sustituidos o sustituidos con 1 o 2 halógenos; o (b)

[C(R₅)(R₅)]_p-U-[C(R₅)(R₅)]_q; en donde cada R₅ es como se define anteriormente; p es un número entero de 0 a 3 aproximadamente, q es un número entero de 1 a 3 aproximadamente, y p + q es de 1 a 4, aproximadamente; y U es C(R₅)(R₅), o, NH, o S. La Z preferida es no sustituida. La Z preferida es sustituida con fluoro.

La estructura anterior incluye isómeros ópticos, diastereómeros, enantiómeros de la estructura anterior o una farmacéuticamente aceptable, o una amida biohidrolizable, éster, o imida de estos. La estereoquímica preferida imita aquella de los PGE₂ que ocurren naturalmente.

Los análogos de prostaglandina de la estructura anterior incluyen: 17-fenil-17-trinor PGE₂, 9-metilen-9-deoxi PGE₂, y 9-metilen-9-deoxi-16,16- dimetilo PGE₂.

Métodos de Uso

Los compuestos que se describen anteriormente son útiles para aumentar el volumen óseo, aumentar el número trabecular a través de la formación de nuevas estructuras trabeculares, aumentar la masa ósea sin aumentar la velocidad de renovación ósea, y/o aumentar la formación en la superficie endosteal sin eliminar huexo de la corteza existente. Adicionalmente, calidad del hueso formado por la administración de estos compuestos es superior a aquella formada por la administración de otros agentes anabólicos, incluyendo prostaglandinas no selectivas de la serie E. La calidad del hueso hace referencia a la combinación de la matriz ósea (inorgánico y orgánico), masa o volumen óseo, y arquitectura ósea que imparte resistencia total y resistencia a la fractura al hueso. Por consiguiente, estos compuestos son útiles adicionalmente en el tratamiento y prevención de una variedad de trastornos óseos.

Las vías preferidas de administración para aumentar el volumen óseo y tratar trastornos óseos son transdermal y subcutánea, e.g., inyección o pelletilla. Otras vías de administración incluyen oral, sublingual, e intranasal.

5 La escala de dosificación para la administración sistémica de los agonistas EP₁ selectivos que no ocurren naturalmente de la presente invención es de 0,1 µg/kg aproximadamente a 10 mg/kg aproximadamente del peso corporal por día, preferiblemente de 0,5 µg/kg aproximadamente a 1 mg/kg aproximadamente del peso corporal por día, aún más
10 preferiblemente de 1 µg/kg aproximadamente a 500 µg/kg aproximadamente del peso corporal por día. Los niveles plásmicos se esperan que estén en la escala de 0,01 a 500 ng/ml, aproximadamente, más preferiblemente de 0,05 a 100 ng/ml, aproximadamente, y aún más preferiblemente de 0,1 a 50 ng/ml, aproximadamente.

15 Aun cuando estas dosificaciones se basan en una régimen de administración diaria, también se pueden utilizar dosificaciones acumuladas semanales o mensuales para calcular los requisitos clínicos. Los agonistas EP₁ selectivos que no ocurren naturalmente de la presente invención se pueden administrar, en base a una dosificación semanal, más
20 frecuente-mente que una vez al día. Los agonistas EP₁ selectivos que no ocurren naturalmente de la presente invención también se pueden administrar en base a una dosificación semanal, menos frecuentemente que una vez al día. Por lo tanto, la dosificación semanal se puede dividir en 3, 4, 5, 6, o 7 dosificaciones diarias, preferiblemente 5, 6, o 7
25 dosificaciones diarias.

Las dosificaciones se pueden variar dependiendo del paciente a ser

tratado, la condición a ser tratada, la severidad de la condición a ser tratada, y la vía de administración para lograr el efecto deseado.

Se espera que el suministro prolongado (también se menciona como "administración prolongada") del agonista EP_1 que no ocurre naturalmente resulta en una separación de dosis mejorada entre efectos secundarios y el efecto óseo deseado. Como se utiliza en la presente invención, "suministro prolongado" significa que la dosificación diaria total se suministra a dentro de la circulación del sujeto durante un período de tiempo de por lo menos 6 horas aproximadamente hasta 24 horas aproximadamente. Los períodos de suministro prolongado preferidos son por lo menos 12 horas aproximadamente y hasta 24 horas aproximadamente. Ejemplos de suministro prolongado incluyen la administración del agonista EP_1 que no ocurre naturalmente por vía de un parche transdermal o una bomba subcutánea que suministra la dosis diaria total durante un período de 24 horas.

Se cree que el aplanamiento de la curva de concentración plásmica que resulta de suministro prolongado mitiga los efectos secundarios mientras mantiene la eficacia ósea. Se cree adicionalmente que la administración de agonistas EP_1 que no ocurren naturalmente con vidas medias extendidas igualmente resultará en un aplanamiento de la curva de concentración plásmica sin prolongar la administración.

Los siguientes son ejemplos no limitativos que sirven para ilustrar adicionalmente el uso de los agentes de la presente invención.

Ejemplo I

El agonista EP_1 , 17-fenil-17-trinor PGE_2 , se administra a una mujer de 65 años quien tiene masa ósea reducida y ha sido diagnosticada con

osteoporosis por su médico. La mujer se trata con una inyección subcutánea que suministra 10 $\mu\text{g/kg}$ de 17-fenil-17-trinor PGE_2 durante un período de 24 horas. Este tratamiento se continua durante 12 meses, momento en el cual, la masa ósea vertebral se aumenta substancialmente en comparación a la masa ósea vertebral al comienzo de la terapia como se mide mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA).

Ejemplo II

El agonista EP_1 , 17-fenil-17-trinor PGE_2 , se administra a una mujer de 63 años quien tiene masa ósea reducida y ha sido diagnosticada con osteoporosis por su médico. La mujer se trata con una bomba subcutánea implantable que suministra 10 $\mu\text{g/kg}$ de 17-fenil-17-trinor PGE_2 durante un período de 24 horas. Este tratamiento se continua durante 12 meses, momento en el cual, la masa ósea vertebral se aumenta substancialmente en comparación a la masa ósea vertebral al comienzo de la terapia como se mide mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA).

Formulaciones Farmacéuticas

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad segura y eficaz del agonista EP_1 que no ocurre naturalmente y un portador farmacéuticamente aceptable.

La frase "cantidad segura y eficaz", como se utiliza en la presente invención significa una cantidad de un compuesto o composición suficientemente alta para modificar positivamente de manera significativa los síntomas y/o condición a ser tratada, pero suficientemente baja para evitar serios efectos secundarios (en una relación razonable de ventaja/riesgo) dentro de la opinión médica razonable. La cantidad segura y eficaz de un agente para utilizar en el método de la presente invención

variará con la condición particular siendo tratada, la edad y condiciones física del paciente siendo tratado, la severidad de la condición, la duración del tratamiento, la naturaleza de terapia concurrente, el portador farmacéuticamente aceptable particular utilizado, y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del médico presente.

Además del compuesto, las composiciones de la presente invención contienen un portador farmacéuticamente aceptable. El término "portador farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente invención, significa uno o más diluentes o sustancias de encapsular de carga sólidos o líquidos que son adecuados para ser administrados a un sujeto. El término "compatible", como se utiliza en la presente invención, significa que los componentes de la composición son capaces de ser mezclados con el compuesto, y uno con otro, de manera que no existe una interacción que reduciría substancialmente la eficacia farmacéutica de la composición bajo condiciones ordinarias de uso. Por supuesto, el portador farmacéuticamente aceptable debe ser de suficientemente alta pureza y suficientemente baja toxicidad para hacerlo adecuado para administrar al sujeto que está siendo tratado.

Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables o componentes de estos son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sucrosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, celulosa de etilo, celulosa de acetato; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico, estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite

de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; polioles tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol, y polietilenglicol; ácido algínico; emulsionantes, tales como Tweens®; agentes humedecedores tales como sulfato de laurilo sódico; agentes colorantes; 5 agentes de sabor, excipientes; agentes de formar en tabletas; estabilizantes, antioxidantes; preservativos; agua libre de pirógeno; salina isotónica; y soluciones tampones de fosfato.

La selección de un portador farmacéuticamente aceptable para ser utilizado junto con un compuesto básicamente se determina por la manera 10 que el compuesto va a ser administrado. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar sistémicamente, incluyendo transdérmicamente, oralmente y/o parenteralmente, incluyendo inyección subcutánea o intravenosa, y/o intranasalmente.

La cantidad apropiada del agente, preferiblemente un agonista EP_1 15 que no ocurre naturalmente, para ser utilizado se puede determinar mediante la experimentación rutinaria con modelos animales. Un modelo de este tipo incluye, pero no se limita a, modelos de ratas intactas y a las que se les ha extirpado quirúrgicamente los ovarios, modelos de hurón, canino, y modelos de osteoporosis de primates no humanos así como 20 también modelos es desuso de la osteoporosis.

Un método preferido de administrar agonistas EP_1 que no ocurren naturalmente es por vía de suministro transdérmico. Las formas preferidas de dosificación transdérmico incluyen parches transdérmicos, cremas, ungüentos, geles y similares. Otro método de administrar los agonistas 25 EP_1 que no ocurren naturalmente es por vía de inyección subcutánea en una forma de dosificación unitaria. Las formas preferidas de dosificación

unitaria incluyen solución estéril de agua, salina fisiológica, o mezclas de estos. El pH de las soluciones se debe ajustar a 7,4 aproximadamente. Aun otro método preferido de administrar los agonistas EP₁ que no ocurren naturalmente es por vía de implante subcutáneo y otras formas de dosificación subcutáneas de liberación lenta.

Otras formas de dosificación preferidas incluyen nasal, rectal, sublingual, y oral. Portadores adecuados para inyección o implantes quirúrgicos incluyen hidrogeles, dispositivos de liberación controlada o sostenida, ácido poliláctico, y matrices de colágeno. Los dispositivos para implante se puede recubrir con el agonista EP₁ que no ocurre naturalmente. El agonista EP₁ que no ocurre naturalmente se puede disolver en un tampón y se pueden mezclar con un gel de colágeno que luego se recubre sobre el extremo poroso del dispositivo de implante.

Las formas orales preferidas incluyen, por ejemplo, liposomas, emulsiones de lípidos, y jaulas proteinaceas y excipientes farmacéuticamente aceptables.

El término "excipientes farmacéuticamente aceptables" como se utiliza en la presente invención incluye cualquier material fisiológicamente inerte, farmacológicamente activo conocidos por aquellas personas con experiencia en la técnica que es compatible con las características físicas y químicas del ingrediente activo particular que se selecciona para utilizar. Excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, resinas, plastificantes, cargas, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes, disolventes, codisolventes, sistemas ajustadores de pH, surfactantes, preservantes, agentes edulcorantes, agentes de sabor, colorantes y pigmentos de grado farmacéutico.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran formulaciones de la presente invención.

Ejemplo IV

5 Formulaciones (composiciones) farmacéuticas en la forma de tabletas se preparan mediante métodos convencionales, tal como mezclar y compactación directa. Una tableta se formula de la siguiente manera:

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (mg por tableta)</u>
17-fenil-17-trinor PGE ₂	5
Celulosa Microcristalina	100
Glicolato de Almidón Sódico	30
Estearato de Magnesio	3

La tableta anterior se administra oralmente una vez al día durante seis meses aumentando substancialmente el volumen óseo de un paciente que padece osteoporosis.

10

Ejemplo V

Una composición farmacéutica en forma líquida se prepara mediante métodos convencionales, se formula de la siguiente manera:

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
17-fenil-17-trinor PGE ₂	5 mg
Salina fisiológica tamponada con fosfato	10 ml
Metil Paraben	0,05 ml

1,0 ml de la composición líquida antes mencionada se administra subcutáneamente una vez al día durante seis meses aumentando substancialmente el volumen óseo de un paciente que padece de osteoporosis.

15

Aun cuando realizaciones particulares de la presente invención han

sido descritas, será obvio para aquellas personas con experiencia en la técnica que distintos cambios y modificaciones a las composiciones que se revelan en la presente invención se pueden realizar sin alejarse del espíritu y alcance de la invención. Es el propósito cubrir, en las

5 reivindicaciones anexas, todas aquellas modificaciones que están dentro del alcance de esta invención.

10

15

20

25

REIVINDICACIONES

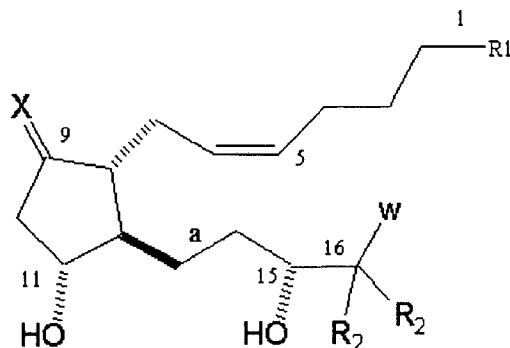
1. Un método de aumentar el volumen óseo, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un agonista EP_1 selectivo que no ocurre naturalmente.
2. El método de la Reivindicación 1 en donde el agonista EP_1 que no ocurre naturalmente es selectivo para el receptor EP_1 sobre otros receptores de prostaglandina excitatorios en una relación de por lo menos 1:10.
3. El método de la Reivindicación 2 en donde el agonista EP_1 que no ocurre naturalmente es adicionalmente selectivo sobre todos los otros receptores prostanoideos en una relación de por lo menos 1:10.
4. El método de la Reivindicación 3 en donde el agonista EP_1 que no ocurre naturalmente es selectivo para el receptores EP_1 sobre otros receptores de prostaglandina excitatorios en una relación de por lo menos 1:20.
5. El método de la Reivindicación 4 en donde el agonista EP_1 que no ocurre naturalmente es adicionalmente selectivo sobre todos los otros receptores prostanoideos en una relación de por lo menos 1:20.
6. El método de la Reivindicación 5 en donde el agonista EP_1 que no ocurre naturalmente es selectivo para todos los otros receptores de prostaglandina excitatorios en una relación de por lo menos 1:50.
7. El método de la Reivindicación 6 en donde el agonista EP_1 que no ocurre naturalmente es adicionalmente selectivo para todos los otros receptores prostanoideos en una relación de por lo menos 1:50.
8. El método de la Reivindicación 7 en donde el agonista EP_1 que no

ocurre naturalmente es un análogo de prostaglandina.

9. El método de la Reivindicación 8 en donde el agonista EP₁ que no ocurre naturalmente se administra transdérmicamente.

10. El método de la Reivindicación 8 en donde el análogo de prostaglandina tiene la fórmula general:

5



en donde:

R₁ es CO₂H, C(O)NHOH, CO₂R₃, CH₂OH, S(O)₂R₃, o C(O)NHR₃; que se caracteriza en que R₃ independientemente es alquilo, heteroalquilo, anillo alifático carbocíclico, anillo alifático heterocíclico, anillo aromático, o anillo heteroaromático;

10

X es CH₂, O, o N-OH₄; en donde R₄ es hidrógeno o alquilo inferior; a es un enlace individual, un enlace trans doble, o enlace triple; cada R₂ independientemente es hidrógeno o alquilo inferior.

15

W es:

(a) [C(R₅)(R₅)]_m-Y-[C(R₅)(R₅)]_n-Z; en donde cada R₅ independientemente es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi, o halo; m es un número entero de 0 a 1 aproximadamente, n es un número entero de 0 a 1 aproximadamente; Y es C(R₅)(R₅), o, NH, S o un enlace covalente; y Z es fenilo, tienilo, o furanilo, el fenilo, tienilo, o furanilo antes mencionado están sustituidos o sustituidos con 1 o

20

2 halógenos;

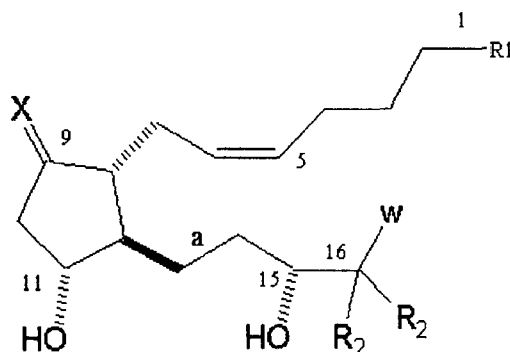
(b) o (b) $[C(R_5)(R_5)]_p-U-[C(R_5)(R_5)]_q$; en donde cada R_5 es como se define anteriormente; p es un número entero de 0 a 3 aproximadamente, q es un número entero de 1 a 3 aproximadamente, y $p + q$ es de 1 a 4, aproximadamente; y U es $C(R_5)(R_5)$, o, NH , o S ; y

cualquier isómeros ópticos, diastereómeros, enantiómeros de la estructura anterior o una farmacéuticamente aceptable, o una amida biohidrolizable, éster, o imida de estos.

- 10 11. El método de la Reivindicación 8 en donde el análogo de prostaglandina se selecciona del grupo que consiste de 17-fenil-17-trinor PGE_2 , 9-metilen-9-deoxi PEG_2 , y 9-metilen-9-deoxi-16,16-dimetilo PGE_2 .
- 15 12. El método de la Reivindicación 8 en donde el análogo de prostaglandina es 17-fenil trinor PGE_2 .
13. El método de la Reivindicación 12 en donde el 17-fenil trinor PGE_2 se administra transdérmicamente.
14. Un método de aumentar el número trabecular, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un
- 20 agonista EP_1 que no ocurre naturalmente.
15. El método de Reivindicación 14 en donde el agonista EP_1 que no ocurre naturalmente es selectivo para el receptor EP_1 sobre otros receptores de prostaglandina excitatorios en una relación de por lo menos 1:10.
- 25 16. El método de Reivindicación 15 en donde el agonista EP_1 que no ocurre naturalmente es adicionalmente selectivo sobre todos los otros

receptores prostanoïdes en una relación de por lo menos 1:10.

- 5 17. El método de Reivindicación 16 en donde el agonista EP_1 que no ocurre naturalmente es selectivo para el receptor EP_1 sobre otros receptores de prostaglandina excitatorios en una relación de por lo menos 1:20.
18. El método de Reivindicación 17 en donde el agonista EP_1 que no ocurre naturalmente es adicionalmente selectivo sobre todos los otros receptores prostanoïdes en una relación de por lo menos 1:20.
- 10 19. El método de Reivindicación 16 en donde el agonista EP_1 que no ocurre naturalmente es selectivo para el receptor EP_1 sobre otros receptores de prostaglandina excitatorios en una relación de por lo menos 1:50.
- 15 20. El método de Reivindicación 17 en donde el agonista EP_1 que no ocurre naturalmente es adicionalmente selectivo sobre todos los otros receptores prostanoïdes en una relación de por lo menos 1:50.
21. El método de Reivindicación 20 en donde el agonista EP_1 que no ocurre naturalmente es un análogo de prostaglandina.
22. El método de Reivindicación 21 en donde el agonista EP_1 que no ocurre naturalmente se administra transdérmicamente.
- 20 23. El método de la Reivindicación 21 en donde el análogo de prostaglandina tiene la fórmula general:



en donde:

R_1 es CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, CO_2R_3 , CH_2OH , $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_3$, o $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_3$; que se caracteriza en que R_3 independientemente es alquilo, heteroalquilo, anillo alifático carbocíclico, anillo alifático heterocíclico, anillo aromático, o anillo heteroaromático;

X es CH_2 , O , o N-OH_4 ; en donde R_4 es hidrógeno o alquilo inferior; a es un enlace individual, un enlace trans doble, o enlace triple; cada R_2 independientemente es hidrógeno o alquilo inferior.

10 W es:

(a) $[\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_5)]_m\text{-Y-}[\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_5)]_n\text{-Z}$; en donde cada R_5 independientemente es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi, o halo; m es un número entero de 0 a 1 aproximadamente, n es un número entero de 0 a 1 aproximadamente; Y es $\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_5)$, o, NH , S o un enlace covalente; y Z es fenilo, tienilo, o furanilo, el fenilo, tienilo, o furanilo antes mencionado están sustituidos o sustituidos con 1 o 2 halógenos;

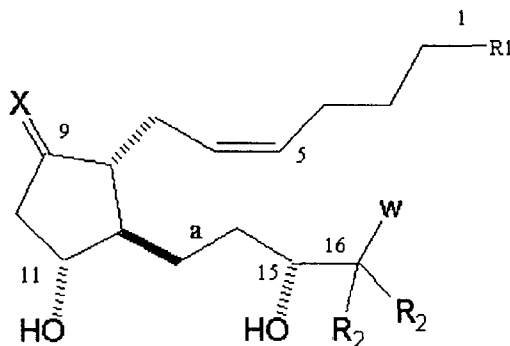
(b) o (b) $[\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_5)]_p\text{-U-}[\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_5)]_q$; en donde cada R_5 es como se define anteriormente; p es un número entero de 0 a 3 aproximadamente, q es un número entero de 1 a 3 aproximadamente, y $p + q$ es de 1 a 4, aproximadamente; y U es $\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_5)$,

o, NH, o S; y

cualquier isómeros ópticos, diastereómeros, enantiómeros de la estructura anterior o una farmacéuticamente aceptable, o una amida biohidrolizable, éster, o imida de estos.

- 5 24. El método de la Reivindicación 21 en donde el análogo de prostaglandina se selecciona del grupo que consiste de 17-fenil-17-trinor PGE₂, 9-metilen-9-deoxi PGE₂, y 9-metilen-9-deoxi-16,16-dimetilo PGE₂.
- 10 25. El método de la Reivindicación 21 en donde el análogo de prostaglandina es 17-fenil trinor PGE₂.
26. El método de la Reivindicación 25 en donde el 17-fenil trinor PGE₂ se administra transdérmicamente.
- 15 27. Un método de tratar un trastorno óseo, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista EP₁ que no ocurre naturalmente
28. El método de la Reivindicación 27 en donde el agonista EP₁ que no ocurre naturalmente es selectivo para el receptor EP₁ sobre otros receptores de prostaglandina excitatorios en una relación de por lo menos 1:10.
- 20 29. El método de la Reivindicación 28 en donde el agonista EP₁ que no ocurre naturalmente es adicionalmente selectivo sobre todos los otros receptores prostanoides en una relación de por lo menos 1:10.
- 25 30. El método de la Reivindicación 29 en donde el agonista EP₁ que no ocurre naturalmente es selectivo para el receptores EP₁ sobre otros receptores de prostaglandina excitatorios en una relación de por lo menos 1:20.

31. El método de la Reivindicación 30 en donde el agonista EP₁ que no ocurre naturalmente es adicionalmente selectivo sobre todos los otros receptores prostanoideos en una relación de por lo menos 1:20.
32. El método de la Reivindicación 31 en donde el agonista EP₁ que no ocurre naturalmente es selectivo para el receptor EP₁ sobre otros receptores de prostaglandina excitatorios en una relación de por lo menos 1:50.
33. El método de la Reivindicación 32 en donde el agonista EP₁ que no ocurre naturalmente es adicionalmente selectivo para todos los otros receptores prostanoideos en una relación de por lo menos 1:50.
34. El método de la Reivindicación 33 en donde el agonista EP₁ que no ocurre naturalmente es un análogo de prostaglandina.
35. El método de la Reivindicación 34 en donde el agonista EP₁ que no ocurre naturalmente se administra transdérmicamente.
36. El método de la Reivindicación 34 en donde el análogo de prostaglandina tiene la fórmula general:



en donde:

- R₁ es CO₂H, C(O)NHOH, CO₂R₃, CH₂OH, S(O)₂R₃, o C(O)NHR₃; que se caracteriza en que R₃ independientemente es alquilo, heteroalquilo, anillo alifático carbocíclico, anillo alifático

heterocíclico, anillo aromático, o anillo heteroaromático;

X es CH_2 , O, o N-OH_4 ; en donde R_4 es hidrógeno o alquilo inferior;

a es un enlace individual, un enlace trans doble, o enlace triple;

cada R_2 independientemente es hidrógeno o alquilo inferior.

5

W es:

(a) $[\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_5)]_m\text{-Y-}[\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_5)]_n\text{-Z}$; en donde cada R_5 independientemente es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi, o halo; m es un número entero de 0 a 1 aproximadamente, n es un número entero de 0 a 1 aproximadamente; Y es $\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_5)$, o, NH, S o un enlace covalente; y Z es fenilo, tienilo, o furanilo, el fenilo, tienilo, o furanilo antes mencionado están sustituidos o sustituidos con 1 o 2 halógenos;

10

15

(b) o (b) $[\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_5)]_p\text{-U-}[\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_5)]_q$; en donde cada R_5 es como se define anteriormente; p es un número entero de 0 a 3 aproximadamente, q es un número entero de 1 a 3 aproximadamente, y p + q es de 1 a 4, aproximadamente; y U es $\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_5)$, o, NH, o S; y

20

cualquier isómeros ópticos, diastereómeros, enantiómeros de la estructura anterior o una farmacéuticamente aceptable, o una amida biohidrolizable, éster, o imida de estos.

37. El método de la Reivindicación 34 en donde el análogo de prostaglandina se selecciona del grupo que consiste de 17-fenil-17-trinor PGE_2 , 9-metilen-9-deoxi PGE_2 , y 9-metilen-9-deoxi-16,16-dimetilo PGE_2 .

25

38. El método de la Reivindicación 34 en donde el análogo de prostaglandina es 17-fenil trinor PGE_2 .

39. El método de la Reivindicación 38 en donde el 17-fenil trinor PGE_2 se administra transdérmicamente.
40. El método de la Reivindicación 38 en donde el trastorno óseo es osteoporosis.
- 5 41. El método de la Reivindicación 40 en donde la osteoporosis es osteoporosis posmenopáusica.
42. El método de la Reivindicación 27 en donde el trastorno óseo se selecciona del grupo que consiste de osteoporosis, osteoartritis, enfermedad de Paget, osteomalacia, y fractura ósea.
- 10 43. El método de la Reivindicación 27 en donde el trastorno óseo es osteoporosis.

15

20

25

**MÉTODO DE AUMENTAR EL VOLUMEN ÓSEO UTILIZANDO
AGONISTAS EP₁ SELECTIVOS QUE NO OCURREN NATURALMENTE**

RESUMEN TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a nuevos métodos para aumentar el
volumen óseo que comprenden administrar un agonista EP₁ selectivo que
no ocurre naturalmente a un sujeto que requiere tal tratamiento. Esta
invención se refiere adicionalmente a un método de tratar o prevenir
trastornos óseos que comprende administrar un agonista EP₁ selectivo que
10 no ocurre naturalmente a un sujeto que requiere tal tratamiento.

15

20

25

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

Patente de Invención ☐

Modelo de Utilidad ☐

- ☐ Nombre e identificación del solicitante — 1
- ☐ Nombre e identificación del inventor — 1
- ☐ Título o nombre de la invención — 1
- ☐ Descripción — 3
- ☐ Relvindicaciones — 25
- ☐ Resumen — 1
- ☐ Comprobante de pago — 2

- ☐
- ☐
- ☐
- ☐
- ☐
- ☐
- ☐

COMPLETA

INCOMPLETA

Diseño Industrial ☐

- ☐ Nombre e identificación del solicitante
- ☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador
- ☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- ☐ Representación gráfica
- ☐ Comprobante de pago

COMPLETA

INCOMPLETA

FIRMA RESPONSABLE.

Fecha _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-016009

Fecha: 8 de marzo del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 24 de enero de 1995,
del folio 79.494 al folio 79.499 del
libro de Protocolo N° 272, obra el poder
N° 15.698 conferido por THE PROCTER &
GAMBLE COMPANY

domiciliado(a) en Cincinnati - Ohio. E.U.A.

al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR URIBE y/o LUIS PATIÑO LEYVA y/o
MAURICIO PATIÑO BONNET.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir si.

Revisado _____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-03-08
430

EXPEDIENTE 0-016009

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).
- SI ☒ NO ☐ **EXTEMPORANEAMENTE** ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
- SI ☐ NO ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI ☐ NO ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
- I ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 8 de marzo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-05-30
430CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC785
00 016.009
A 61K 31/557

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOSOBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Mayo 30, 2000EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 785
EXPEDIENTE 00 016.009
IPC A 61 K 31/557

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hace la siguiente observación:

1. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Mayo 30, 2000
--	------------------------------------	---

EXPEDIENTE 0-016009

AUTO 0637

2000-06-15
430

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería a la doctora Jimena Escobar Uribe, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndolo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____

33 JUN 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 15 JUN 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA