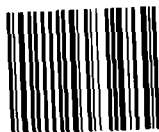


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



00 15566

INVENCIÓN

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 OSEO QUE COMPRENDE LA ADMINISTRACION DE UN AGONISTA FP SELECTIVO QUE NO OCURREN NATURALMENTE Y UN AGOSNISTA 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 60/122921

Para publicar a los

☒

6 meses

☐

12 meses

☐

18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61K

31/20

2318/P

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con nuevos métodos para aumentar el volumen óseo que comprenden la administración de un agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente y un agonista EP₁ selectivo que no ocurre naturalmente a un sujeto que requiere de tal tratamiento. Esta invención se refiere adicionalmente a un método para tratar o evitar trastornos óseos que comprenden la administración de un agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente y un agonista EP₁ selectivo que no ocurre naturalmente a un sujeto que requiere de tal de 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. ☒
- 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 ☐
- Capitulo 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

2318

2



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO DE REGISTRO

RECIBO DE CASH / 10,000
FECHA / FEBRERO 14 DE 2000

LA EMPRESA / EMPRESA
CALLE / CALLE DE LA PAZ
CALLE / CALLE DE LA PAZ
CALLE / CALLE DE LA PAZ

LA EMPRESA / EMPRESA

REPOSICIONANTE	TIPO PASO	TIPO	QUANTIDAD	QUANTIDAD	QUANTIDAD	QUANTIDAD
REPOSICIONANTE	TIPO PASO	TIPO	QUANTIDAD	QUANTIDAD	QUANTIDAD	QUANTIDAD

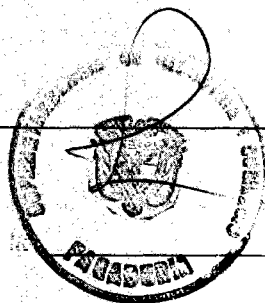
LA EMPRESA / EMPRESA

LA EMPRESA / EMPRESA

LA EMPRESA / EMPRESA

LA EMPRESA / EMPRESA

RESPONSABLE :



RECIBO DE CASH APLICADO AL EXISTENTE DE

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 FP SELECTIVOS QUE NO OCURREN NATURALMENTE Y
AGONISTAS EP₁ SELECTIVOS QUE NO OCURREN NATURALMENTE**

5

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a nuevos métodos de aumentar el volumen óseo que comprenden la administración de un agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente y 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 evitar trastornos del hueso que comprenden la administración de un agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente y un agonista EP₁ selectivo que no ocurre naturalmente a un sujeto que requiere tal tratamiento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

20

25

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 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 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.

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 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 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 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 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 cortical. Estos efectos pueden a su vez conducir a un aumento en la incidencia de fracturas en algunos lugares.

5 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
10 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
15 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

La presente invención se refiere a nuevos métodos para aumentar el
20 volumen óseo que comprenden la administración de un agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente y un agonista EP_1 selectivo que no ocurre naturalmente a un sujeto que requiere de tal tratamiento. Esta invención se refiere adicionalmente a un método para tratar o evitar trastornos óseos que comprenden la administración de un agonista FP
25 selectivo que no ocurre naturalmente y un agonista EP_1 selectivo que no ocurre naturalmente a un sujeto que requiere de tal tratamiento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones y Uso de los Términos

“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 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 sustituidas o sustituidas con 1 a 4 sustituyentes. Los alquilos sustituidos preferidos son mono-, di-, o trisustituidos. Los sustituyentes pueden ser alquilo inferior, halo, hidroxilo, alilo (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.

“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 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

5 “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, 10 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 20 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 25 esqueleto durante un periodo 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 excitador” 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.

“FP” es una abreviación de prostanoide F.

“Agonista FP” es un compuesto con afinidad para el receptor FP que resulta en 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 FP. Las pruebas en células enteras, tejidos, y organismos que demuestran la actividad FP de compuestos son muy conocidos en la técnica. Una prueba particularmente útil es la Prueba R-SATTM descrita por Brann, et al., en J. Biomole. Screen, Volumen 1, Número 1, 1996.

"Receptor FP" hace referencia a receptores FP humanos conocidos, sus variantes de empalme, y receptores no descritos que preferiblemente enlazan $\text{PGF}_{2\alpha}$. Un receptor FP humano se revela en la Publicación PCT de la Patente de los Estados Unidos No. 5,840,847.

5 "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.

10 "Haloalquilo" es un hidrocarburo recto, ramificado, o cíclico sustituido con uno o más sustituyentes halo. Haloalquilo preferidos son $\text{C}_1\text{-C}_{12}$; más preferido son $\text{C}_1\text{-C}_6$; aún más preferido son $\text{C}_1\text{-C}_3$. Los sustituyentes halo preferidos son fluoro y cloro. El haloalquilo más preferido es trifluometilo.

15 "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, preferible-
20 mente 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
25 sustituidas con 1 a 4 sustituyentes. Heteroalquilo preferidos son mono-, di-, o trisustituido. Los sustituyentes pueden ser alquilo inferior, halo, hidroxí,

ariloxi (e.g., fenoxi), aciloxi (e.g., acetoxi), carboxi, anillo aromático monocíclico (e.g., fenilo), anillo heteroaromático monocíclico, anillo alifático carbocíclico monocíclico, anillo alifático heterocíclico monocíclico, y amino.

- 5 “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.

- 10 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
- 15 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,
- 20 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.

- 25 “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.

“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.

“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 excitadores 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 -

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 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 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.

“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 imagen de resonancia magnética.

Compuestos

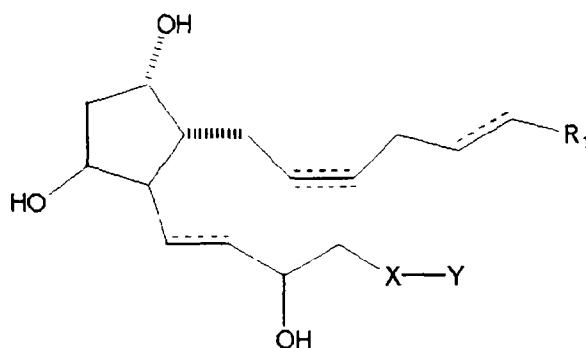
Los métodos de la presente invención comprende la administración de un agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente y un agonista EP₁ selectivo que no ocurre naturalmente. De este modo, los compuestos útiles en la presente invención son agonistas FP selectivos que no ocurren

naturalmente y agonistas EP₁ selectivos que no ocurren naturalmente

Agonistas FP selectivos que no ocurren naturalmente

Los agonistas FP que no ocurren naturalmente preferidos son selectivos para el receptor FP por encima de otros receptores de prostaglandina excitadores en una relación de por lo menos 1:10 aproximadamente, más preferiblemente por lo menos 1:20 aproximadamente, y más preferiblemente por lo menos 1:50 aproximadamente. Agonistas FP que no ocurren naturalmente aun más preferidos son selectivos para receptores FP por encima de otros 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.

Agonistas FP 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:



Fórmula I

En la estructura anterior, R₁ es CO₂H, C(O)NHOH, CO₂R₂, CH₂OH, S(O)₂R₂, C(O)NHR₂, C(O)NHS(O)₂R₂, o tetrazol; que se caracteriza en que R₂ es alquilo, heteroalquilo, anillo alifático carbocíclico, anillo alifático

heterocíclico, anillo aromático, o anillo heteroaromático.

En la estructura anterior, X es $(CH_2)_n$, donde n es 0 a 3, NH, S, o O.

En la estructura anterior, Y es una mitad de cicloalquilo o una mitad aromática, o sustituida o no sustituida.

5 La estructura anterior incluye isómeros ópticos, diastereómeros, enantiómeros de la estructura anterior o sales farmacéuticamente aceptables, o amidas biohidrolizables, ésteres, o imidas de estos. La estereoquímica preferida imita a aquella de las $PGF_{2\alpha}$ que ocurren naturalmente.

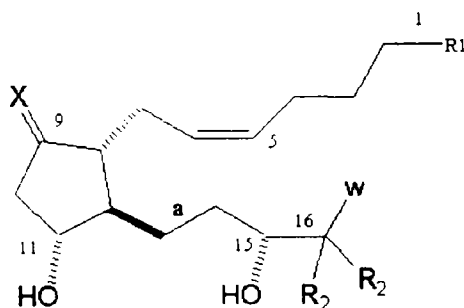
10 Los análogos de prostaglandina de la Fórmula I anterior incluye: cloprostenol (Estrumate®), fluprostenol (Equimate®), tiaprost, alfaprostol, delprostenate, froxiprost, latanoprost, 13,14-dihidro-16-((3-trifluorometil)-fenoxi)-16-tetranor prostaglandina $F_{1\alpha}$, 17-((3-trifluorometil)fenil)-17-trinor prostaglandina $F_{2\alpha}$, 13,14-dihidro-18-tienil-18-dinor prostaglandina $F_{1\alpha}$ y
15 sus análogos.

Otros agonistas FP selectivos que no ocurren naturalmente que son análogos de prostaglandina incluyen ácido 9-alfa-, 11-alfa-, 15-alfa-trihidroxil-16-(3-clorofenoxi)-omega-tetranor-prosta-4-cis-13-trans-dienóico y sus análogos. Análogos de prostaglandina adicionales también se
20 revelan en CRC Handbook of Eicosanoids: Prostaglandins and Related Lipids, Volumen I, "Aspectos Químicos y Bioquímicos", Parte B, Editado por Anthony L. Willis, CRC Press (Boca Raton, 1987), Tabla Cuatro, páginas 80-97 (que se incorpora en la presente invención como referencia), y las referencias mencionadas dentro.

25 **Agonistas EP_1 selectivos que no ocurren naturalmente**

Los agonistas EP_1 que no ocurren naturalmente preferidos son selectivos para el receptor EP_1 por encima de otros receptores de prostaglandina excitadores en una relación de por lo menos 1:10 aproximadamente, más preferiblemente por lo menos 1:20 aproximadamente, y más preferiblemente por lo menos 1:50 aproximadamente. Agonistas EP_1 que no ocurren naturalmente aun más preferidos son selectivos para receptores EP_1 por encima de otros 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.

Agonistas EP_1 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 , $S(O)_2R_3$, o $C(O)NHR_3$; que se caracteriza en que R_3 es independientemente alquilo, heteroalquilo, anillo alifático carbocíclico, anillo alifático heterocíclico, anillo aromático, o anillo heteroaromático. La R_1 preferida es CO_2H .

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

preferida es CH₂.

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

En la estructura anterior, cada R₂ independientemente es hidrógeno o alquilo inferior. La R₂ preferida es alquilo inferior. La R₃ aún más preferida es metilo.

En la estructura anterior, 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 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 sales farmacéuticamente aceptables, o amidas biohidrolizables, ésteres, o imidas 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

La administración de los compuestos que se describen anteriormente resultan en los siguientes efectos deseados: (1) un aumento en el volumen óseo, (2) un aumento en el número trabecular, (3) un aumento en la masa ósea sin un aumento en la velocidad de renovación ósea, y/o (4) un aumento en la formación de una estructura endosteal sin eliminar hueso de la corteza existente. Adicionalmente, la 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.

La presente invención está dirigida a métodos en donde un agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente y un agonista EP₁ selectivo que no ocurre naturalmente son administrados en combinación. "En combinación" significa que los dos agentes se dosifican de tal manera que los niveles plásmicos esperados de cada agente están presentes a la misma vez. No es necesario que ambos agentes sean administrados a la misma vez o por la misma vía.

Cuando tanto el agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente como el agonista EP₁ selectivo que no ocurre naturalmente son administrados en combinación, se reduce la dosificación de cada agente que se requiere para lograr uno o más de los efectos deseados que se expresa anteriormente. La dosificación de cada uno que se requiere para

lograr los efectos deseados se reduce porque se cree que tanto los agonistas FP selectivos como los agonistas EP₁ selectivos principalmente activan los canales de proteína osteoblástica quinasa C/ calcio intracelular ("canales PKC/Ca⁺⁺"). "Activar los canales de proteína osteoblástica quinasa C/calcio intracelular de un sujeto" hace referencia a la activación de la familia Gq de proteínas asociadas con siete proteínas del receptor transmembrana que comienza la cascada mensajera intracelular que contiene tanto la proteína quinasa C (PKC) como Ca⁺⁺. "Principalmente" significa que el agente preferiblemente activa los canales de PKC osteoblástica / Ca⁺⁺ sobre el canal de cAMP. La activación preferencial de los canales de PKC/Ca⁺⁺ sobre el canal de cAMP se puede medir utilizando una variedad de pruebas. Por ejemplo, la concentración de Ca⁺⁺ intracelular se puede medir por el uso de la prueba indicadora de calcio Fura-2 que se describe en The Molecular Biology of the Cell, editado por Alberts et al., Garland Publishing, 1994, página 183, y el cAMP intracelular se puede medir por la prueba que se describe en The Principles of Bone Biology, editado por J. Bilezikian et al., Academic Press, 1996, página 1205. Para proveer una comparación directa de estos dos canales, una relación de activación de 1 se define como 100% de la activación máxima de los canales PKC/Ca⁺⁺ de PGE₂ dividido por 100% de la activación del canal de cAMP por PGE₂. Las concentraciones de PGE₂ que se requieren para alcanzar la activación máxima puede ser diferente por hasta 2 órdenes de magnitud. La activación preferencial entonces representaría un aumento en esta relación superior a 1 aproximadamente, preferiblemente superior a 2 aproximadamente, más preferiblemente superior a 3,5 aproximadamente, y aún más preferiblemente superior a 5

aproximadamente, donde el activador del canal o aumenta la activación del canal de PKC/Ca⁺⁺ (por ejemplo a 125% del PGE₂) o reduce la activación del canal de PKC/Ca⁺⁺ (por ejemplo a 75% del PGE₂).

La activación de células que no son objetivo resulta en efectos no deseables. Debido a que la dosificación de cada agente se reduce, las células que no son objetivo serán expuestas a un nivel más bajo de cada agente versus el nivel que se logra cuando cualquiera de los agentes se provee solo. De este modo, las células que no son objetivo que no tienen presente tanto un receptor FP como un receptor EP₁ serán activados en menor grado que en caso de que cada agente se provee solo. La administración de tanto un agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente como un agonista EP₁ selectivo que no ocurre naturalmente (cada uno a una dosificación reducida), por lo tanto, permite que el técnico practicante logre uno o más de los efectos deseados que se expresan anteriormente y evitar o minimizar efectos no deseables.

Dosificación

Tan pronto se toma la decisión con relación a qué agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente administrar y qué agonista EP₁ selectivo que no ocurre naturalmente administrar, se debe determinar la dosificación apropiada de cada uno. Como mínimo, la dosificación apropiada de cada agente se debe determinar de una dosis eficaz de cada agente. Una mitad de la dosis eficaz de cada agente se puede administrar para producir uno o más efectos deseados mientras se evitan o minimizan los efectos no deseables.

Un método más preferido de dosificar cada agente es proporcionar el ED₅₀ a cada agente. Esto requiere la caracterización de la curva de

respuesta a la dosis. La caracterización de la curva de respuesta a la dosis se puede obtener de la literatura o de la experimentación farmacodinámica rutinaria incluyendo la experimentación en modelos animales o en pruebas clínicas humanas (Ver Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Capítulo 3 (Novena Edición 1996), que se incorpora en la presente invención como referencia, para una discusión de la caracterización de la curva de respuesta a la dosificación). Tales modelos incluyen, pero no se limitan a, los modelos de ratas intactas y que se les ha extirpado quirúrgicamente los ovarios de la osteoporosis, modelos de hurón, canino, y modelos de primates no humanos así como también modelos es desuso de la osteoporosis. El ED_{50} se puede determinar fácilmente de la curva de respuesta a la dosis.

Un método aún más preferido de dosificación de cada agente es dosificar el más seguro de los dos agentes por encima de su ED_{50} y el otro por debajo de su ED_{50} . El "más seguro de los dos agentes" es el que tiene menos probabilidad de causar serios efectos no deseables. Esta determinación se base en el índice terapéutico y la naturaleza de los efectos no deseables. "Índice terapéutico" es una indicación de cuán selectiva es un medicamento en producir su efecto deseado con relación a su toxicidad. Para una discusión del índice terapéutico y métodos para determinar cómo se calcula, ver Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Capítulo 3 (Novena Edición 1996). En una realización preferida, el más seguro de los dos agentes se dosifica por encima de su ED_{60} y por debajo de su ED_{90} .

La discusión antes mencionada presume que el técnico practicante desea una terapia eficaz al máximo. Cuando es deseable una terapia

menos del máximo de eficaz, la dosis de cada agente se puede ajustar como corresponde. Por ejemplo, el ED₂₅ de cada agente se puede administrar. Adicionalmente, puede ser deseable, basado en la seguridad, dosificar un agente en su ED₄₀ y el otro agente en su ED₂₀.

5 La escala de dosificación para la administración sistémica de los agonistas FP selectivos que no ocurren naturalmente de la presente invención es de 0,005 a 500 µg/kg, aproximadamente, del peso corporal por día, preferiblemente de 0,01 a 100 µg/kg, aproximadamente, del peso corporal por día, más preferiblemente de 0,1 a 50 µg/kg, aproximadamente, del peso corporal por día. Los niveles plásmicos se esperan que estén en la escala de 0,01 a 200 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 La escala de dosificación para la administración sistémica de los agonistas EP₁ selectivos que no ocurren naturalmente de la presente invención es de 0,05 a 5000 µg/kg, aproximadamente, del peso corporal por día, preferiblemente de 0,1 a 1000 µg/kg, aproximadamente, del peso corporal por día, más preferiblemente de 0,1 a 100 µg/kg, aproximadamente, del peso corporal por día. Los niveles plásmicos se esperan que estén en la escala de 0,01 a 200 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.

25 Aun cuando las dosificaciones para tanto los agonistas FP selectivos que no ocurren naturalmente como los agonistas EP₁ selectivos que no ocurren naturalmente se basan en una régimen de administración diaria, también se pueden utilizar dosificaciones acumuladas semanales o

mensuales para calcular los requisitos clínicos. Los agonistas FP y EP₁ selectivos que no ocurren naturalmente de la presente invención se pueden administrar, en base a una dosificación semanal, más frecuentemente que una vez al día. Los agonistas FP y EP₁ selectivos que no
5 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 dosificaciones diarias.

10 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" de tanto el agonista FP como el agonista EP₁
15 selectivos que no ocurren naturalmente resultan en 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
20 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 de o el agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente o el agonista EP₁ selectivo que no ocurre naturalmente por vía de un parche
25 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 agentes con vidas medias extendidas igualmente resultará en un aplanamiento de la curva de concentración plásmica sin prolongar la administración.

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

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

Ejemplo I

El agonista FP, fluprostenol, y el agonista EP₁ 17-fenil-17-trinor PGE₂ se administran 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 un parche transdérmico que suministra 5 µg/kg, de fluprostenol durante un período de 24 horas y un segundo parche transdérmico que suministra 50 µg/kg de 17-fenil-17-trinor PGE₂, 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 FP, fluprostenol, y el agonista EP₁ 17-fenil-17-trinor PGE₂ se administran 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 un parche transdérmico que suministra 25 $\mu\text{g/kg}$ de 17-fenil-17-trinor PGE_2 durante un período de 24 horas. Este tratamiento se continúa por 24 horas, 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 III

El agonista FP , fluprostenol, y el agonista EP_1 17-fenil-17-trinor PGE_2 se administran 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 un parche transdérmico individual que suministra 5 $\mu\text{g/kg}$ de fluprostenol y 50 $\mu\text{g/kg}$ de 17-fenil-17-trinor PGE_2 durante un período de 24 horas. Este tratamiento se continúa por 24 horas, 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 FP selectivo que no ocurre naturalmente o el agonista EP_1 selectivo 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; 5 ácido algínico; emulsionantes, tales como Tweens®; agentes humedecedores tales como sulfato de laurilo sódico; agentes colorantes; agentes de sabor, excipientes; agentes de formar en tabletas; estabilizantes, antioxidantes; preservativos; agua libre de pirógeno; salina isotónica; y soluciones tampones de fosfato.

10 La selección de un portador farmacéuticamente aceptable para ser utilizado junto con un compuesto básicamente se determina por la manera que el compuesto va a ser administrado. Los agonistas FP selectivos que no ocurren naturalmente y los agonistas EP₁ selectivos que no ocurren naturalmente de la presente invención se pueden administrar sistémica- 15 mente, incluyendo transdermalmente, oralmente y/o parenteralmente, incluyendo inyección subcutánea o intravenosa, y/o intranasalmente.

Una método preferido de administrar los agonistas FP selectivos que no ocurren naturalmente y los agonistas EP₁ selectivos que no ocurren naturalmente es por vía de suministro transdermal. Las formas preferidas 20 de dosificación transdermal incluyen parches transdermales, cremas, ungüentos, geles y similares. Otro método de administrar los agonistas FP selectivos que no ocurren naturalmente y los agonistas EP₁ selectivos que no ocurren naturalmente es por vía de inyección subcutánea en una forma de dosificación unitaria. Las formas preferidas de dosificación unitaria 25 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 FP selectivos que no ocurren naturalmente y los agonistas EP₁ selectivos que no ocurren naturalmente es por vía de implante subcutáneo y otras formas de dosificación subcutáneas de liberación lenta.

5 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 FP selectivo que no ocurre
10 naturalmente o el agonista EP₁ selectivo que no ocurre naturalmente. El agonista FP selectivo que no ocurre naturalmente o el agonista EP₁ selectivo que no ocurre naturalmente se pueden 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.

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

 El término "excipientes farmacéuticamente aceptables" como se utiliza en la presente invención incluye cualquier material fisiológicamente
20 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,
25 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.

El siguiente ejemplo no limitativo ilustra 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>
Fluprostenol	5
Celulosa Microcristalina	100
Glicolato de Almidón Sódico	30
Estearato de Magnesio	3

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	1 mg
Salina fisiológica tamponada con fosfato	10 ml
Metil Paraben	0,05 ml

- 10 La tableta antes mencionada se administra oralmente una vez al día y 1,0 ml de la composición líquida antes mencionada se administra subcutáneamente una vez al día durante seis meses a un paciente que padece osteoporosis. El volumen óseo del hueso del paciente se aumenta substancialmente.

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

5

10

15

20

25

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

5

RESUMEN DE LA INVENCION

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

15

20

25

Lo que se reivindica es:

1. Un método para incrementar el volumen óseo, que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva terapéuticamente de un agonista selectivo FP de ocurrencia no natural y un agonista selectivo EP de ocurrencia no natural.
2. El método de la Reivindicación 1, donde el agonista EP₁ de ocurrencia no natural, es selectivo para el receptor EP₁ sobre otros receptores prostaglandina excitativos, en una relación de al menos 1:10.
3. El método de la Reivindicación 2, donde el agonista FP de ocurrencia no natural es selectivo para el receptor FP sobre otros receptores prostaglandina excitativos, en una relación de al menos 1:10.
4. El método de la Reivindicación 3, donde el agonista EP₁ de ocurrencia no natural es además selectivo sobre todos los otros receptores prostanoide en una relación de al menos 1:10.
5. El método de la Reivindicación 4, donde el agonista FP de ocurrencia no natural es además selectivo sobre todos los otros receptores prostanoide en una relación de al menos 1:10.

6. El método de la Reivindicación 1, donde el agonista EP_1 de ocurrencia no natural es selectivo para el receptor EP_1 sobre otros receptores excitativos de prostaglandina, en una relación de al menos 1:20.

7. El método de la Reivindicación 6, donde el agonista FP de ocurrencia no natural es selectivo sobre otros receptores excitativos de prostaglandina en una relación de al menos 1:20.

8. El método de la Reivindicación 7, donde el agonista EP_1 de ocurrencia no natural es además selectivo sobre todos los otros receptores prostanoide en una relación de al menos 1:20.

9. El método de la Reivindicación 8, donde el agonista EP_1 de ocurrencia no natural es además selectivo sobre todos los otros receptores prostanoide en una relación de al menos 1:20.

10. El método de la Reivindicación 1, donde el agonista EP_1 de ocurrencia no natural, es selectivo para el receptor EP_1 sobre otros receptores prostaglandina excitativos, en una relación de al menos 1:10.

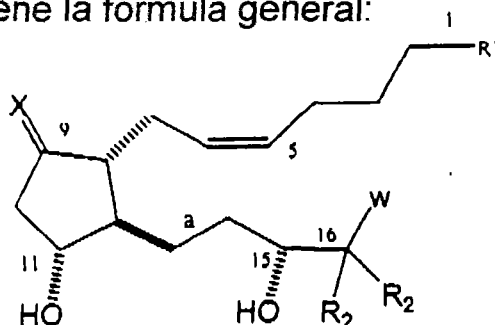
11. El método de la Reivindicación 10, donde el agonista FP de ocurrencia no natural es selectivo para el receptor FP sobre otros receptores prostaglandina excitativos, en una relación de al menos 1:50.

12. El método de la Reivindicación 11, donde el agonista FP de ocurrencia no natural es además selectivo sobre todos los otros receptores prostanoide, en una relación de al menos 1:50.

13. El método de la Reivindicación 12, donde el agonista FP de ocurrencia no natural es además selectivo sobre todos los otros receptores prostanoide, en una relación de al menos 1:50.

14. El método de la Reivindicación 13, donde el agonista EP₁ es un análogo de prostaglandina y el agonista FP de ocurrencia no natural es un análogo de prostaglandina.

15. El método de la Reivindicación 14, donde el agonista EP₁ de ocurrencia no natural tiene la fórmula general:



donde :

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

X es CH₂, O ó N-OR₄; donde R₄ es hidrógeno o alquilo inferior;

a es un enlace sencillo, enlace doble transversalmente o enlace triple;

cada R_2 es independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

W es:

(a) $[C(R_5)(R_5)]_m-Y-[C(R_5)(R_5)]_n-Z$; donde cada R_5 es independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi o halo; m es un entero desde 0 hasta 1, n es un entero desde 0 hasta 1; Y es $C(R_5)(R_5)$, O, NH, S o un enlace covalente; y Z es fenilo, tienilo o furanilo, dicho fenilo, tienilo o furanilo siendo no sustituidos o sustituidos con 1 ó 2 halógenos; o

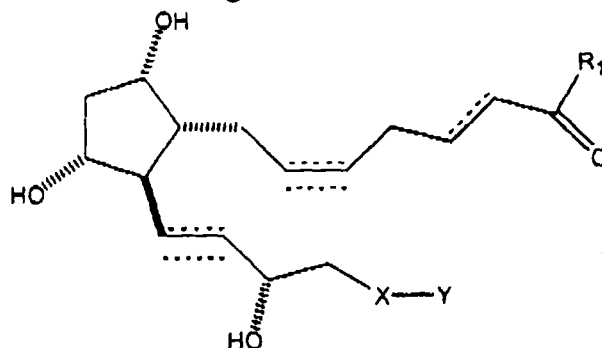
(b) $[C(R_5)(R_5)]_p-U-[C(R_5)(R_5)]_q$; donde R_5 es como se definió antes; p es un entero desde 0 hasta 3, q es un entero desde 1 hasta 3 y $p+q$ es desde 1 hasta 4; y U es $C(R_5)(R_5)$, O, NH, S; y

cualquier isómero óptico, diastereómero, enantiómero de la estructura anterior o una sal farmacéuticamente aceptable o amida biohidrolizable, éster o imida de ellos.

16. El método de la Reivindicación 15, donde el análogo de prostaglandina es seleccionado del grupo consistente de 17-fenil-17-trinor PGE_2 , 9-metileno-9-deoxi PGE_2 y 9-metileno-9-deoxi-16,16-dimetilo PGE_2 .

17. El método de la Reivindicación 15, donde el análogo de prostaglandina es 17-fenil trinor PGE_2 .

18. El método de la Reivindicación 14, donde el análogo de prostaglandina tiene la fórmula general:



donde:

R₁ es hidroxilo, un medio salino catiónico, una amina o éster farmacéuticamente aceptable o biometabolizable compuesto de desde 1 hasta 12 átomos;

X es (CH₂)_n donde n es 0 a 3, NH, S u O; y

Y es un medio cicloalquilo o aromático, tanto sustituido como no sustituido.

19. El método de la Reivindicación 18, donde el análogo de prostaglandina es seleccionado del grupo consistente de clopostrenol (estrumato), fluprostenol (equimato), tiaprost, alfaprostol, delprostenato, froxiprost, 9-alfa, 11-alfa, ácido 15-alfa-trihidroxi-16-(3-clorofenoxi)-omega-tetranor-prosta-4-cis-13-trans-dienoico, 17-((3-trifluorometilo)fenilo)-17-trinor-prostaglandina F₂α, 13,14-dihidro-18-tienilo-18-dinor prostaglandina F₁α, 13,14-dihidro-16-((3-trifluorometilo)fenoxi)-16-tetranor prostaglandina F₁α, latanoprost y sus análogos.

Nota: El folio 37 Extracto para publicacion,
fue retirado para publicar.
Marzo 06/02.

Nota

Los folios 38, 39, Tarjeta archivo de
propietarios y tematico fueron retirados
para archivar.

26-04-2000

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

Patente de invención

☒

Modelo de UL

40

- | | |
|---|--------------------------|
| ☒ Nombre e identificación del solicitante - 1 | ☐ |
| ☒ Nombre e identificación del inventor - 1 | ☐ |
| ☒ Título o nombre de la invención - 1 | ☐ |
| ☒ Descripción - 3 | ☐ |
| ☒ Reivindicaciones - 32 | ☐ |
| ☒ 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 _____

48
38

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-015566

Fecha: 6 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 v/o IGNACIO
ESCOBAR URIBE v/o LUIS PATIÑO LEYVA v/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

42
39
2000-03-01
430

EXPEDIENTE 0-015566

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,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 6 de marzo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-04-26
430CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC626
00 015.566
A61K 31/20

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.,
Abril 26, 2000EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

44
41

EXPEDIENTE 0-015566

AUTO 0619

2000-05-0
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, requiérese 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

2 MAY 2000

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

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 4 MAY 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA