

00-43097



Organización CSA Ltda.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

00-43097

54. TÍTULO ADMINISTRACIÓN DE ESTEROIDES ANDROGENICOS
No ORALES A MUJERES

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/56
11 31/705

71. SOLICITANTE

WATSON PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO

CORONA, CALIFORNIA E.U.A.

74. APODERADO

DIA MARIA RODRIGUEZ D'AKMAN

22. BOGOTÁ, D. C., JUNIO 9, 2000

202038

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

00-43097

54. TITULO Administración de esteroides Androgenicos
no orales a mujeres

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/56
|| 31/705

71. SOLICITANTE

Watson pharmaceuticals, Inc.

DOMICILIO

Corona, California, E.U.A.

74. APODERADO

Dilcia Maria Rodriguez D'Aleman

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

Junio 9, 2000

202038

05

REPUBLICA DE COLOMBIA

SIC

SUPERINTENDE
DE INDUSTRIA Y COMERC

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

TE
VI

Radicación : 00043097 0000000

Folios: 66

Fecha (AMD): 2000-05-03 17:21:49

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



00 43097

DATOS DEL SOLICITANTE

1) Nombre y Apellidos o Razón Social

WATSON PHARMACEUTICALS, INC.

Nº de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Departamento o Estado

CALIFORNIA

Ciudad

CORONA

Dirección

311 BONNIE CIRCLE, CORONA, CALIFORNIA 91718 E.U.A.

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

Dirección

Carrera 11 numero 93-43 oficina 404, Santafe de Bogotá, S.A.

DATOS DEL INVENTOR Son (2) Inventores Nacionalidad

72) Nombre del Inventor (es)

1) THERESA ROSARIO-JANSEN - ESTADOUNIDINENSE

2) NORMAN A. MAZER- ESTADOUNIDINENSE

Dirección y Domicilio

1) 6773 LITTLE RIVER LANE, LOVELAND, OHIO 45140 E.U.A.

2) 4641 SOUTH HUNTERS RIDGE CIRCLE, SALT LAKE CITY, UTAH 84124, E.U.A.

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención ADMINISTRACIÓN DE ESTEROIDES ANDROGENICOS NO ORALES A MUJERES

PRIORIDAD REIVINDICADA

Sí ☒

No ☐

(33) ESTADOS UNIDOS

(32) JUNIO 11, 1999

(31) Nº Solicitud 60/138,851

ESTADOS UNIDOS

JUNIO 11, 1999

60/138,854

ESTADOS UNIDOS

JUNIO 11, 1999

60/139,323

Fuente Normativa: Convenio de París Art.4º

CLASIFICACION INTERNACIONAL

SOLPA343

LCD/ SRR

LA FINALIDAD DE LA INVENCIÓN



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00043097

Folios: 66

Fecha (RCD): 2000-05-09 17:21:49

Tracite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000170100

RESERVA OFICIAL DE CAJA : 35,803
FECHA : JUNIO 9 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

REMITENTE	TIPO PAGO	BANCO	CUBENCAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
ALFARO MOJET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050 00110 0	1500000	2,720,000.00

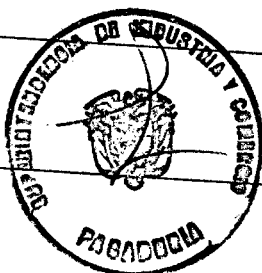
***** CONCEPTOS *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1. 50005 01-01 SOLICITUDES	
1. TRAMITE DE SOL. DE PATENTE DE IN	600,000.00
TOTAL :	600,000.00

SOL. OCHOCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°.



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

ADMINISTRACION DE ESTEROIDES ANDROGENICOS**NO ORALES A MUJERES****Campo del Invento**

- 5 La presente invención se refiere a la administración de andrógenos a mujeres. Por lo tanto, la presente invención cubre los campos de las ciencias farmacéuticas y medicina.

Antecedentes del Invento

- 10 Se sabe que un nivel funcional de hormonas androgénicas promueven la salud y actividad sexual, la sensación de bienestar, maximizan la masa y función muscular e inhiben el desgaste del sistema óseo en las mujeres. Además un nivel funcional de hormonas androgénicas pueden promover la salud cardiovascular y coronaria,
- 15 disminuyen la sensibilidad del pecho, disminuyen la inestabilidad vasomotora, modulan la función inmunológicas, aumentan ciertas habilidades cognoscitivas, mejoran la salud urogenital, reducen los efectos colaterales relacionados con la suplantación de estrógenos y proporcionan efectos neuroprotectores directos.
- 20 El logro de nivel funcionales de hormonas androgénicas, tales como testosterona en las mujeres, pueden estar influenciadas por las concentraciones de suero de hormona sexual que enlazan globulina (SHBG). SHBG es una proteína producida por el hígado que enlaza las hormonas sexuales tales como testosterona y estradiol en la sangre. Las
- 25 SHBG-ligadas a las hormonas sexuales, generalmente son "no-

funcionales", por ejemplo, no tienen la capacidad de ejercer acción biológica en los receptores de hormonas sexuales en tejidos objetivo y/o son despejadas por la sangre.

El uso de estrógenos orales eleva los niveles de suero de SHBG.

- 5 Los niveles de SHBG, también son elevados en varias condiciones, por ejemplo, hipertiroidismo y embarazo y por algunos otros medicamentos, por ejemplo, anti-convulsivos. Los niveles elevados de SHBG, alteran los niveles de hormonas androgénicas y las dosis necesarias para alcanzar niveles funcionales. La presente invención proporciona métodos,
- 10 composiciones, y equipos para alcanzar niveles funcionales de esteroides androgénicos en mujeres, con niveles elevados de SHBG y de este modo, mejorar su salud.

Sumario del Invento

- 15 Por lo tanto, la presente invención proporciona un método y equipo para mejorar la salud en una mujer que tiene un nivel elevado o substancialmente elevado de hormonas sexuales con globulina enlazada (SHBG). Además la presente invención proporciona un método y equipo para mejorar la salud en una mujer que recibe suplemento de estrógenos
- 20 en forma oral. Adicionalmente, la presente invención proporciona un método y equipo para mejorar la salud de una mujer que necesita de un suplemento de estrógeno mediante administración oral.

- En un aspecto, dichos métodos incluyen la administración no oral de esteroides androgénicos en una cantidad suficiente para proporcionar un
- 25 efecto terapéutico en la presencia de niveles de SHBG elevados o

substancialmente elevados. En otro aspecto, dichos métodos incluyen la administración no oral de un esteroide androgénico en una cantidad suficiente para proporcionar un efecto terapéutico en la presencia de una administración de estrógenos en forma oral. Aún en otro aspecto, dichos métodos incluyen la co-administración de una cantidad efectiva de un estrógeno administrado en forma oral y de una cantidad de un esteroide androgénico administrado en forma no oral, el cual es suficiente para proporcionar un efecto terapéutico en la presencia de administración de estrógenos en forma oral.

Los ejemplos de esteroides androgénicos específicos que pueden ser utilizados, incluyen pero no se limitan a: testosterona, metiltestoterona, androstenediona, adrenoesterona, deshidroepandrosterona, oximetolona, fluoximesterona, metandroestenolona, testolactona, pregnenolona, 17 α -metilnortestosterona, noretandrolona, dihidrotestosterona, danazol, oximetolona, adrosterona, nandrolona, estanzolol, etilestrenol, exandrolona, bolasterona y mesterolona, propionato de testosterona, ciopionato de testosterona, fenilacetato de testosterona y enantato de testosterona, acetato de testosterona, buciclato de testosterona, heptanoato de testosterona, decanoato de testosterona, caprato de testosterona, isocapato de testoterona, isómeros y derivados de los mismos, y una combinación de los mismos.

La cantidad de esteroide androgénico que será administrada, puede ser medida de acuerdo con varios diferentes parámetros. En un aspecto, la cantidad de esteroide androgénico administrado puede ser una cantidad suficiente para alcanzar un efecto terapéutico equivalente a un nivel de

suero de testosterona total de desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 1000 ng/dl. En otro aspecto de la presente invención, la cantidad de esteroide androgénico administrado, puede ser una cantidad suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a un nivel de suero

5 libre de testosterona de desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 30 pg/ml. En un aspecto adicional de la presente invención, la cantidad de esteroide androgénico administrado puede ser una cantidad suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a un nivel de suero de testosterona biodisponible de desde aproximadamente 1

10 hasta aproximadamente 70 ng/dl. Aún en otro aspecto de la presente invención, la cantidad de esteroide androgénico administrado, puede ser una cantidad suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a una dosis de testosterona de por lo menos 50 mcg/día.

Los ejemplos de estrógenos específicos, que pueden ser utilizados

15 junto con el método de la presente invención, incluyen pero no están limitados a: 17β -estradiol, 17α -estradiol, estrógeno de equino conjugado, estrógeno esterificado, estradiol micronizado, sulfato de estrógeno sódico, estradiol de etinilo, estriona, tibolona, moduladores receptores de estrógeno selectivo (SERM's), fitoestrógenos, isómeros y derivados de los

(

(

20 mismos y una combinación de los mismos. En un aspecto de la presente invención, la cantidad de estrógeno administrado, puede ser una dosis suficiente para lograr un equivalente terapéutico a una dosis de estrógeno de equino conjugado, de desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 3.0 mg/día.

De acuerdo con los métodos de la presente invención, se pueden emplear varias formas de administración no oral del andrógeno, incluyendo, pero sin limitarse a: administración tópica o, administración parenteral o, una combinación de las mismas. En un aspecto, las formas de administración tópica, incluyen, pero no se limitan a, transdérmica o transmucosa o, sublingual o una combinación de las mismas. En otro aspecto, las formas de administración parenteral, incluyen, pero no se limitan a: inyección intramuscular o, implantación subcutánea o una combinación de las mismas.

Una progestina puede ser co-administrada con el esteroide androgénico y el estrógeno, cuando se desee. En un aspecto, la administración de progestina puede ser una cantidad suficiente para proporcionar seguridad endométrica durante la administración oral de estrógenos. En otro aspecto, la administración de progestina puede ser una cantidad suficiente para proporcionar un anticonceptivo efectivo.

Existen muchos indicadores de mejoría en la salud, lo cual puede ocurrir como un resultado del método de la presente invención. De particular interés, sin limitarse al mismo, son la restauración, aumento, mejoría o prevención de características tales como, deseo sexual, frecuencia de la actividad sexual, estimulación de los órganos sexuales, capacidad para alcanzar un orgasmo, placer durante la actividad sexual, energía vital, sensación de bienestar general, buen humor y estado emocional, timidez, habilidades cognoscitivas, masa y función muscular, composición corporal, densidad mineral en los huesos, condición de la piel

y del cabello, bello púbico, atropía urogenital, resequedad vaginal, resequedad de los ojos, condiciones inmunológicas saludables, inestabilidad vasomotora, sensibilidad del pecho, síntomas y síndrome premenstruales y una combinación de los mismos.

5

Breve Descripción de los Dibujos

La Figura 1, muestra el cambio en el nivel de testosterona total contra el nivel de SHBG [✓] baselina, durante la aplicación de un parche de testosterona transdérmico (suministro nominal de 300 mcg/día), a
10 pacientes que reciben en forma simultánea estradiol en forma transdérmica o estrógenos de equino conjugado en forma oral.

La Figura 2, muestra el cambio en el nivel libre de testosterona, contra el nivel de SHBG [✓] baselina, durante la aplicación de un parche de testosterona transdérmico (suministro nominal de 300mcg/día), a pacientes
15 que reciben en forma simultánea estradiol transdérmico o estrógenos de equino conjugado en forma oral.

Descripción Detallada del Invento

A. Definiciones

20 En la presente invención se describe y reclama, la terminología que será usada y que se encuentra a continuación:

Las formas singulares "un", "una" y "las" y "los", incluyen referencias plurales, a menos que el contexto lo indique claramente de otra manera. De este modo, por ejemplo, referencia a "un parche transdérmico", incluye

la referencia a uno o más de dichos partes transdérmicos y la referencia a "un estrógeno", incluye la referencia a uno o más de dichos estrógenos.

"Hormona sexual", se refiere a cualquier hormona que afecte el crecimiento o función de los órganos reproductores o, el desarrollo de características de sexo secundarias. En un aspecto, las hormonas sexuales, incluyen, pero sin limitarse a andrógenos, estrógenos, progestinas y otras hormonas que son conocidas en el arte.

"Esteroides androgénicos" o "andrógenos", se refiere a un esteroide, natural o sintético, el cual ejerce su acción biológica o farmacológica principalmente mediante el enlace a receptores andrógenos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: testosterona, metiltestosterona, androestenediona, adrenoesterona, deshidroepiandrosterona, eximetolona, fluoximesterona, metandrostenolona, testolactona, pregnenolona, 17α -metilnortestosterona, noretandrolona, dihidrotestosterona, danazol, androesterona, nandrolona, estanozolol, etilestrenol, oxandrolona, bolaesterona, mesterolona, propionato de testosterona, , cipionato de testosterona, fenilacetato de testosterona y enantato de testosterona, acetato de testosterona, buciclato de testosterona, heptanoato de testosterona, decanoato de testosterona, caprato de testosterona, isocaprato de testosterona, así como ésteres, derivados, prodrogas e isómeros de los mismos.

"Testosterona", se refiere al compuesto que tiene los nombres IUPAC $(17\beta)\cong 17\cong$ Hidroxiandrost-4-en-3-uno, y Δ^4 -androsten- 17β -ol-3-uno, así como sus isómeros. La testosterona se encuentra en la lista del Índice de Merck, entrada No. 9322, en la página 1569, 12a. Edición, (1996).

"Estrógeno" y "hormona estrogénica" se refiere a cualquier sustancia, natural o sintética, que ejerza una acción biológica o farmacológica enlazándose principalmente a los receptores de estrógeno. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a: 17- β -estradiol, 17- α -estradiol, estriol, estrona y fitoestrógenos. Estos estrógenos pueden ser derivados o modificados para formar, por ejemplo, estrógenos de equino conjugado, estrógeno esterificado, oestradiol de etinilo, etc. Los ejemplos de los estrógenos esterificados, incluyen pero no están limitados a : estradiol-3,17-diacetato, estradiol-3-acetato, estradiol-17-acetato, estradiol-3,17-divalato, estradiol-3-valerato, estradiol-17-valerato. También se incluyen los moduladores receptores de estrógeno selectivos (SERMS), por ejemplo, raloxifeno, disponible bajo el nombre comercial de Evista® de Eli Lilly, y similares. Los estrógenos también pueden estar presentes como sales, (por ejemplo, como sulfato de estrógeno sódico), isómeros o prodrogas.

También están incluidos los fitoestrógenos, los cuales son estrógenos derivados de plantas. Los isoflavones son una forma principal de fitoestrógeno y tienen una estructura difenólica común que se parece a la estructura de los estrógenos sintéticos potentes, tales como, dietilestilbesterol y hexestrol. Los isoblavones principales encontrados en humanos, incluyen, pero no se limitan a genisteína, diadzeína y equol.

"Estrógenos orales" se refiere a cualquier estrógeno que está en una forma de dosificación adecuada para la administración oral. Los estrógenos de equino conjugado, estrógenos esterificados y estradiol micronizado, son ejemplos de estrógenos orales. Los productos de

estrógeno oral disponibles en el mercado, incluyen, estrógenos de equino conjugados, disponibles bajo el nombre comercial de Premarin® de Wyeth-Ayerst Laboratories, estrógenos esterificados disponibles bajo el nombre comercial de Estratab® de Solvay Pharmaceuticals y, estradiol 17-β
5 micronizado, disponible bajo el nombre comercial de Estrace® de Bristol Meyers Squibb.

"Progestina" o "progestogen" se refiere a cualquier sustancia, natural o sintética, que ejerza una acción biológica o farmacológica, enlazándose principalmente a los receptores de progestina. Los ejemplos
10 incluyen, pero no se limitan a: progesterona, acetato de medroxi-progesterona, noretindrona y acetato noretindrona, ésteres, derivados, prodrogas e isómeros de los mismos. La progestina ha sido administrada a mujeres, con el objeto de lograr una variedad de efectos. Los ejemplos, sin limitación incluyen el suministro de seguridad endometrial durante la
15 administración simultánea de estrógenos, y el suministro de anticonceptivos efectivos. Aunque la cantidad de progestina requerida para lograr dichos efectos puede variar de una mujer a otra, los métodos para determinar las cantidades apropiadas o efectivas de progestina, con el objeto de lograr un propósito o efecto designado, son bien conocidos
20 para aquellos expertos en el arte.

"Globulina de enlace de la hormona sexual" o "SHBG", también conocida como proteína de enlace de hormona sexual (SHBP) y globulina de enlace de estradiol de testosterona (TcBG), se refiere a una proteína de suero que enlaza una variedad de hormonas sexuales con alta afinidad
25 (Ver Tabla 1; de Dunn y asociados, Transport of Steroid Hormones: Binding

of 21 Endogenous Steroids to Both Testosterona-Binding Globulin and Corticosteroid-Binding Globulin in Human Plasma. J. Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 53:58-57 (1981)). En la Tabla 1, se proporcionan las constantes de enlace de afinidad representada (valores K), para las 5 hormonas sexuales particulares y SHBG, tal como sigue: (adaptado de Dunn y asociados, 1981).

Tabla 1

10	Hormona Sexual	K (10 ⁶ Litros/mole)
	Androestenediol	1300
	Androestenediol	1500
	Androestenediona	29
	Androesterona	14
15	Deshidroepiandrosterona	66
	Dihidrotestosterona	5500
	Estradiol	680
	Estriol	4.3
	Estrona	150
20	Progesterona	8.8
	17-hidroxiprogesterona	9.9
	Testosterona	1600

Para los propósitos de esta solicitud, las constantes de afinidad de enlace de SHBG, exceden aproximadamente 1×10^6 Litros/mole, indican un alto enlace de afinidad.

- Se han descrito y caracterizado la estructura y funciones propuestas
- 5 de SHBG. Ver, por ejemplo, Rosner y asociados, Sex Hormone-Binding Globulin Mediates Steroid Hormone Signal Transduction at the Plasma Membrane, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. Vol. 69:481-5 (1999); Petra, P.H. The Plasma Sex Steroid Binding Protein (SBP o SHBG). A Critical Review of Recent Developments on the Structure, Molecular Biology and Function, J. Steroid Biochem, Mol. Biol., Vol. 40:735-53 (1991). Han sido usados una
- 10 variedad de métodos para cuantificar las concentraciones de suero de SHBG, incluyendo la precipitación de sulfato de amonio, filtración de gel, diálisis de equilibrio, carbón cubierto por dextrano y ensayo radioinmunológico. Ver, por ejemplo, Khan y asociados,
- 15 Radioimmunoassay for Human Testosterone-Estradio-Binding Globulin, J. Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 54:705-710 (1982). Utilizando un ensayo inmuno-radiométrico monoclonal validado (Endocrine Sciences, Calabassas Illis, CA), se encontró el nivel de suero SHBG promedio en mujeres premenopáusicas saludables en 84 nmole/Litros y el rango normal
- 20 es de 36 a 185 nmole/Litro. Se sabe que los niveles de suero SHBG, son elevados en mujeres tratadas con estrógenos orales, anticonceptivos orales que contienen estrógenos, clomifena, tamoxifen, raloxifena, fenitoina y valproato de sodio, así como en mujeres que están embarazadas, hipertiroideas, que tienen enfermedades crónicas del hígado
- 25 e infección VIH. Ver por ejemplo, Bond y asociados, Sex Hormone Binding

Globulin in Clinical Perspective, Acta. Obstet. Gynecol. Scand, Vol. 66:255-262 (1987); Miller y asociados Transdermal Testosterone Administration in Women with Acquired Immunodeficiency Syndrome Wasting: A Pilot Study, J. of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 83:27172725 (1998).

- 5 "Administración" y "administrando" se refiere, a la forma en la cual un medicamento es presentado a un sujeto. La administración puede ser llevada a cabo mediante diferentes vías bien conocidas en el arte, tales como, métodos orales y no orales.

La "Administración oral" puede llevarse a cabo, tomando, masticando
10 o chupando una forma de dosificación oral que comprende el medicamento. La "administración no oral" representa cualquier método de administración en la cual una composición del medicamento no se proporciona en una forma de dosificación oral sólida o líquida, en donde dicha forma de dosificación sólida o líquida es tradicionalmente intentada
15 para liberar y/o suministrar en forma substancial el medicamento en el tracto gastrointestinal más allá de la boca y/o cavidad bucal. Dichas formas de dosificación sólida, incluyen tabletas, cápsulas, píldoras convencionales, etc., las cuales no liberan en forma substancial el medicamento en la boca o en la cavidad bucal.

- 20 Se aprecia que muchas formas de dosificación líquida oral, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, etc., y algunas formas de dosificación sólida orales, pueden liberar parte del medicamento en la boca o en la cavidad bucal, durante la masticación de estas formulaciones. Sin embargo, debido a su tiempo de tránsito muy corto a través de la boca, o
25 de la cavidad bucal, la liberación del medicamento de estas formulaciones

en la boca o en la cavidad bucal, es considerada mínima o insubstancial. Por lo tanto, los parches bucales, películas adhesivas, tabletas sublinguales y pastillas que están diseñadas para liberar el medicamento en la boca, son composiciones no orales para los propósitos
5 presentes.

Por lo tanto, el término "no-oral", incluye formulaciones y administraciones parenterales, tópicas, de inhalación, de implantes, oculares, nasal y vaginal o rectal. Además, las formulaciones de implante están incluidos en el término "no oral", sin considerar la ubicación física de
10 la implantación.

La administración "parenteral", puede ser llevada a cabo, inyectando una composición del medicamento en forma intravenosa, intra-arterial, intramuscular, intratecal o subcutánea, etc.

"Formulación tópica", significa una composición en la cual el
15 medicamento puede ser colocado para una aplicación directa a la superficie de la piel y de la cual es liberada una cantidad efectiva del medicamento. Los ejemplos de formulaciones tópicas, incluyen, pero no están limitadas a ungüentos, cremas, geles, parches transdérmicos, rociadores, anillos vaginales y pastas. "Transdérmico" se refiere a la vía
20 de administración que facilita la transferencia de un medicamento a través de una superficie de la piel, en donde una composición transdérmica es administrada a la superficie de la piel.

La administración transdérmica, puede ser llevada a cabo aplicando, untando, aplicando con roll-on, adhiriendo, vertiendo, oprimiendo, frotando,
25 etc., una preparación transdérmica sobre una superficie de la piel

"Sistema de aplicación transdérmica", "parches transdérmicos" o simplemente "parches", se refieren a un tipo de depósito de matriz o líquido del aparato de aplicación, el cual es utilizado para aplicar en forma transdérmica dosis definidas de una sustancia, sobre un período de
5 aplicación específico.

Un ejemplo de un parche transdérmico para administrar un esteroide androgénico de acuerdo con la presente invención, es un parche tipo matriz que comprende un refuerzo oclusivo que es permeable a los esteroides andrógenos y, define la cubierta o la superficie superior del
10 parche y una capa de matriz sólida o semi-sólida que comprende una mezcla homogénea de la hormona, un transportador adhesivo sensitivo de presión polimérica y, de manera opcional, uno o más aumentadores de permeabilidad de la piel. Los parches de matriz son conocidos en el arte de la aplicación transdérmica de medicamentos. Los ejemplos sin
15 limitación de parches transdérmicos de matriz adhesiva, son los que se describieron o refirieron en las Patentes Norteamericanas Nos. 5,122,383 y 5,460,820, las cuales están incorporadas en su totalidad a la presente descripción como referencia.

Otro ejemplo de un parche transdérmico para administrar un
20 esteroide androgénico de acuerdo con la presente invención, es un parche tipo sistema de depósito líquido (LRS), el cual comprende el andrógeno y otros ingredientes opcionales, tales como, un aumentador de permeabilidad, en un vehículo transportador. El vehículo transportador comprende un fluido con la viscosidad deseada, tal como, un gel o
25 ungüento, el cual es formulado para guardarse en un depósito que tiene un

refuerzo permeable y una membrana permeable que hace contacto con la piel o, un laminado adhesivo de la membrana que proporciona un contacto de difusión entre el contenido del depósito y la piel. Durante la aplicación un revestimiento de liberación en forma despegable, es removido y el
5 parche es adherido a la superficie de la piel. Los parches LRS son conocidos en el arte de la aplicación transdérmica de medicamentos. Los ejemplos sin limitación, de parches transdérmicos LRS, son los descritos o referidos en las Patentes Norteamericanas Nos. 4,849,224, 4,983,395, las cuales están incorporadas en su totalidad a la presente descripción como
10 referencia.

"Piel", "superficie de la piel", "dermis", "epidermis" y términos similares son utilizados en forma intercambiable en la presente invención y, no se refieren únicamente a la piel exterior de un sujeto que comprende la epidermis, sino también a las superficies mucosas a las cuales puede
15 ser administrada una composición del medicamento. Los ejemplos de superficies mucosas incluyen, el mucosal de las superficies respiratoria (incluyendo nasal y pulmonar), oral (boca y bucal), vaginal, introital, labial y rectal. De aquí, que los términos "transdérmico", también abarquen "transmucosal".

20 "Co-administración" y términos similares, se refieren a la administración de sustancias múltiples de un individuo, y también la administración en forma simultánea o secuencial. Por lo tanto, con referencia al estrógeno y andrógeno, el término incluye cualquier situación en la cual las mujeres reciben estrógenos orales y andrógenos no-orales.
25 El término no implica que el estrógeno y el andrógeno tengan que ser

administrados al mismo tiempo. Más bien, siempre que una mujer esté recibiendo estrógenos orales, la administración de andrógenos no orales estará dentro de la presente definición de "co-administración". Deberá quedar entendido que el estrógeno y el andrógeno, no necesitan ser
5 administrados en un solo producto o mediante una vía de administración idéntica para ser "co-administrados".

Los términos "formulación" y "composición", son usados en la presente descripción en forma intercambiable. Los términos "farmacéutico" y "medicamento", también son usados en forma intercambiable para
10 referirse a una sustancia o composición farmacológicamente activa. Estos términos del arte, son bien conocidos en los artes farmacéuticos y médicos.

"Nivel de suero total", "nivel de sangre total" y "nivel de suero endógeno", se refieren a los niveles de suero total de andrógenos o
15 estrógenos, incluyendo todos los enlaces de proteínas y andrógenos y estrógenos libres. Son funcionales ciertas proteínas, tales como, enlace de albúmina en el andrógeno o estrógeno con una baja afinidad, tales como, hormonas sexuales (biodisponibles) (por ejemplo, producen su efecto biológico conocido o pretendido). En contraste, algunas proteínas
20 tales como enlace de SHBG en el andrógeno o estrógeno, con alta afinidad, las vuelven no funcionales. Un experto en el arte, sabe como medir y caracterizar estos tipos de enlaces. Ver, por ejemplo, Dunn y asociados.

Por lo tanto, el término "nivel de suero de testosterona total", se
25 refiere a la suma de: (1) testosterona libre; (2) testosterona de enlace débil

a las proteínas del suero, tales como albúmina de enlace en la testosterona; y (3) testosterona que está enlazada fuertemente al enlace de alta afinidad de las proteínas del suero, tales como enlace de SHBG en la testosterona.

- 5 El término "enlace de proteína", incluye todos los tipos de enlaces de proteína.

La testosterona de suero puede ser medida, mediante técnicas de ensayo conocidas, tales como un ensayo radioinmunológico (RI). Ver por ejemplo el procedimiento RIA utilizado por Endocrine Sciences, Inc.
10 (Calabassas Hills, CA). Este procedimiento está basado en el RIA publicado por Furuyama y asociados, Radioimmunoassay for Plasma Testosterone, Steroids. 1970; 16:415-428. Con este método de ensayo, el rango normal de los niveles totales de testosterona en el suero medidos en mujeres premenopáusicas saludables por Endocrine Sciences, Inc.,
15 reportó ser de 14 a 54.3 ng/dL (Miller y asociados, 1998).

"Nivel endógeno de testosterona libre" o "nivel fisiológico de testosterona libre", se debe referir al nivel de suero de testosterona libre (FT), el cual es encontrado normalmente en mujeres adultas sin síntomas asociados con deficiencia de testosterona y/o exceso de testosterona y/o
20 síntomas de descompensación de estrógenos/andrógenos.

"Biodisponible" o "suero biodisponible" y términos similares, se refieren a andrógenos o estrógenos que no están enlazados a SHBG. Por lo tanto, los andrógenos que están "libres" (no enlazados) o "enlazados débilmente a" (fácilmente desasociados de) albúmina de suero, son
25 considerados como biodisponibles para los tejidos. Debido a la alta

capacidad de enlace (no-saturabilidad) de albúmina en la testosterona, la concentración de suero de albúmina enlazada a la testosterona, será, en general, proporcional a la concentración de testosterona libre. El factor de proporcionalidad corresponde al producto del enlace constante de albúmina-testosterona (3.6×10^4 L/mole) y, la concentración de albúmina de suero (expresada en mole/Litros). Ver, Vermeulen y asociados, A Critical Evaluation of Simple Methods for Estimation of Free Testosterone in Serum, J. of Clinical Endocrinology and Metabolism Vol. 84:3666-3672 (1999). Debido a que la concentración de albúmina de suero es mantenida dentro de un rango relativamente angosto (por ejemplo, 4-5 g/dL; 5.8×10^{-4} – 7.6×10^{-4} mole/Litros), este factor de proporcionalidad es de aproximadamente 22. Como una consecuencia de esta relación, la concentración de testosterona biodisponible, puede ser aproximadamente 23 veces la concentración de testosterona libre, independiente de las concentraciones de testosterona total y SHBG.

La concentración de testosterona biodisponible es comúnmente medida, utilizando un método de precipitación de sulfato de amonio. Ver, por ejemplo, Nankin y asociados, Daytime Titers of Testosterone, LH, Estrone, Estradiol and Testosterone-Binding Protein: Acute Effects of LH and LH-Releasing Hormone in Men, J. Clinical Endocrinology Metabolism, vol. 41:271-81 (1975). Utilizando este método, el rango normal de niveles de testosterona biodisponibles medidos en mujeres premenopáusicas saludables por Endocrine Sciences, Inc, reportó ser de 1.6 a 12.7 ng/dL, o aproximadamente de desde 2 hasta 13 ng/dL.

"Libre", "sin enlace" o términos similares, se refieren al andrógeno o estrógeno el cual no está adherido a proteína alguna, tal como, SHBG ó albúmina. Por lo tanto, el andrógeno o estrógeno que no tiene enlace de proteína se considera "libre".

5 A modo de ejemplo sin limitación, los términos tales como, "testosterona libre" "testosterona sin enlace", "testosterona de suero libre", se refieren a la testosterona en el suero que no tiene enlace de proteína. Los niveles de testosterona de suero libres, pueden ser medidos por una variedad de métodos de laboratorio, incluyendo diálisis de equilibrio,
10 ultrafiltración, un método RIA análogo y mediante el cálculo de los niveles de testosterona total, SHBG y albúmina. Ver, por ejemplo, Winters y asociados, The Analog Free Testosterone Assay: Are the Results in Men Clinically Useful?, Clinical Chemistry Vol. 44:2178-2182 (1998), ver también, Vermeulen y asociados, (1999). Normalmente se cree que el
15 método de diálisis de equilibrio, proporciona los resultados más exactos. Ver, Mather y asociados, Free Plasma Testosterone Levels During the Normal Menstrual Cycle. J. Endocrinol Invest Vol. 8:437-41 (1985). Utilizando este método, el rango normal de niveles de testosterona libre medidos en mujeres premenopáusicas saludables por Endocrine Sciences,
20 Inc. Reportó ser de 1.3 a 6.8 pg/mL, o aproximadamente de desde 2 hasta 7 pg/mL.

"Mujeres" se refiere a un humano del sexo femenino, quien se beneficia con un suplemento de andrógenos o estrógenos de cualquier forma. En un aspecto, la mujer puede ser menopáusica debido a la edad,
25 ooforectomía, o fallas de los ovarios. En otro aspecto, la mujer puede

estar recibiendo estrógenos para obtener efectos benéficos, tal como, evitar o retardar el desgaste del sistema óseo, evitar o retardar los cambios en los lípidos de la sangre, los cuales podrían de otra manera, predisponer a la mujer a enfermedades cardiovasculares. Aún en otro aspecto, la
5 mujer puede presentar una deficiencia o descompensación de hormonas de estrógenos o androgénicas. Aun en otro aspecto, la mujer puede estar recibiendo estrógenos orales como anticonceptivos.

"Salud mejorada", se refiere a reducir, mejorar, o evitar la incidencia y/o intensidad de síntomas asociados con la deficiencia androgénica
10 esterolde. Los ejemplos de dichos síntomas, incluyen, pero no están limitados a: disfunción sexual, la cual se puede manifestar en la pérdida de deseo sexual, sensibilidad a la estimulación sexual, capacidad de respuesta disminuida y capacidad para alcanzar el orgasmo, energía vital disminuida, depresión, sensación de bienestar disminuida, timidez
15 aumentada, pérdida de masa y función muscular, composición corporal desfavorable, por ejemplo, inclinación a la proporción de masa de grasa, adelgazamiento y pérdida de bello público, atrofia urogenital, resequedad y caída del cabello, resequedad de la piel, habilidades cognoscitiva disminuidas, resequedad de los ojos, fenómeno de autoinmunidad y una
20 combinación de los mismos.

Los incrementos y disminuciones en la presencia y severidad de dichos síntomas, pueden ser comprobados a través de varios aparatos conocidos en el arte, para evaluar cada síntoma en particular. Por ejemplo, la función sexual en mujeres, puede ser evaluada utilizando
25 cuestionarios de auto evaluación, tales como el Índice de Brief de

Funcionamiento Sexual para Mujeres (Taylor y asociados 1994); Derogatis L., Interview for Sexual Functioning, Derogatis, L., The Derogatis Interview for Sexual Functioning (DISF/DIS-SR): an introductory report, J. Sex. Marital Ther. Winter 23 (4):291-304(1997); y otros cuestionarios tales como, Derogatis y asociados, Psychological assessment measures of human sexual functioning in clinical Trials, Int. J. Impot. Res., Mayo 10, Suppl. 2:S13-20 (1998); así como mediante métodos de flujo de sangre genital (laan 1998). La masa muscular, composición corporal y densidad mineral de los huesos, comúnmente son medidas utilizando absorciometría de rayos-x de energía dual (DEXA). El buen humor, la sensación de bienestar y la función neurocognoscitiva pueden ser medidas mediante el Inventario de Depresión Beck (Beck y asociados 1961), el Índice General de Bienestar Fisiológico (Dupuy 1984), y una batería de pruebas de función cognoscitiva. Los síndromes de resequedad en los ojos, pueden ser evaluados mediante pruebas de función del lagrimal, por ejemplo, osmolaridad, volumen, rango de flujo, prueba de Shirmer, mediante el uso de preparaciones de lágrimas artificiales y mediante cuestionarios subjetivos. Ver, por ejemplo, Mathers y asociados, Menopause and Tear Function: The Influence of Prolactin and Sex Hormones on Human Tear Production, Cornea Vol. 17:353-8 (1998). La función de inmunidad puede ser evaluada por las leyes de circulación de auto-anticuerpos, mediante las cuentas de CD4* y CD8*linfocitos y, mediante la sintomatología de enfermedades de autoinmunidad particular, por ejemplo, eritematosis de lupus sistémicos, artritis reumatoide, etc.

"Elevado", tal como se usa con relación a los niveles SHBG, se refiere a una concentración de suero SHBG medido en una mujer determinada, la cual es mayor al valor promedio, en mujeres premenopáusicas saludables, reportado por el laboratorio clínico en el cual se midió el nivel SHBG. Por ejemplo, un valor obtenido utilizando la metodología de ensayo inmunoradiométrico de Endocrine Sciences, utilizando su ensayo inmunoradiométrico, sería considerado como elevado si fuera mayor a 84 nmole/Litro. Un nivel SHBG "substancialmente elevado" se refiere a una concentración de suero en una mujer determinada, la cual es mayor al límite superior del rango normal, en mujeres premenopáusicas saludables, reportado por el laboratorio clínico en el cual se midió el nivel de SHBG. Por ejemplo, un valor obtenido utilizando la metodología de ensayo inmunoradiométrico de Endocrine Sciences, sería considerado substancialmente elevado si fuera mayor a 185nmole/Litro. En vista de los diferentes métodos utilizados para medir SHBG en diferentes laboratorios de referencia clínica y las variaciones correspondientes en valores promedio y rangos normales reportados por los mismos, las definiciones fueron valores SHBG elevados y substancialmente elevados proporcionados anteriormente, son aplicables a cualquier método validado con rangos normales propiamente determinados.

"Cantidad efectiva", se refiere a una cantidad de sustancia la cual es suficiente para lograr su propósito o efecto pretendido. Varios factores biológicos pueden afectar la capacidad de una sustancia proporcionada para desempeñar su tarea pretendida. Por lo tanto, una "cantidad

efectiva", puede depender de dichos factores biológicos. A manera de ejemplo sin limitación, una mujer que tiene un nivel de suero SHBG de 225 nmole/L, puede requerir de una dosis de testosterona mayor, para lograr el efecto pretendido, que una mujer que tiene un nivel de suero SHBG de 100 nmole/L. Por lo tanto, aunque las dosificaciones de testosterona en dichas mujeres puede variar, cada dosificación sería considerada como una "cantidad efectiva", siempre que ésta logre su efecto deseado. La determinación de una "cantidad efectiva" está bien para los expertos en el arte.

10 Se pueden emplear muchas evaluaciones para medir el alcance de los efectos deseados en el caso de administración de andrógenos y estrógenos, las cuales son bien conocidas en el arte. Dichas evaluaciones pueden llevarse a cabo por un médico, u otro personal médico calificado y, pueden incluir examen físico, pruebas de sangre, etc.

15 "Efecto terapéutico", se refiere a un resultado deseado el cual es alcanzado en cierto grado. En el contexto de un suplemento de andrógenos y estrógenos, tal como se presentó en la presente solicitud de patente, un número de resultados deseados son referidos como "mejora en la salud". En un aspecto, los efectos terapéuticos pueden ser
20 alcanzados suministrando una "cantidad efectiva" de una sustancia capaz de alcanzar el resultado deseado hasta un grado específico. Aunque el logro de los efectos terapéuticos puede ser medido por un médico o por otro personal médico calificado, utilizando las evaluaciones conocidas en el arte, se reconoce que la variación y respuesta individual a los

tratamientos, puede hacer que el logro de los efectos terapéuticos sean una decisión subjetiva.

Concentración, cantidades, solubilidades y otros datos numéricos, pueden estar presentados en la presente descripción en un formato de rango. Quedará claro que dicho formato de rango, es usado únicamente por conveniencia y abreviación, y deberá ser interpretado en forma flexible para incluir no solamente los valores numéricos mencionados explícitamente, como los límites del rango, pero también incluyen todos los valores numéricos individuales o sub-rangos comprendidos dentro del rango, como si cada valor numérico y sub-rango fueran explícitamente mencionados.

Por ejemplo, un rango de concentración de 0.5 a 15 pg/ml, debe ser interpretado para incluir no solamente los límites de concentración mencionados explícitamente de 0.5 pg/ml y 15 pg/ml, sino también incluir las concentraciones individuales dentro de dicho rango, tal como 0.5 pg/ml, 0.7 pg/ml, 1.0 pg/ml, 5.2 pg/ml, 11.6 pg/ml, 14.2 pg/ml y, sub-rangos, tales como, 0.5-2.5 pg/ml, 4.8-7.2 pg/ml, 6-14.9 pg/ml, etc. Esta interpretación debe ser aplicada sin consideración de la anchura del rango o de la característica que se está siendo descrita.

20

B. LA INVENCION

Investigaciones recientes han mostrado que los andrógenos y la testosterona particularmente, contribuyen substancialmente a la salud y bienestar de una mujer. Ebert y asociados, Patente Norteamericana 5,460,820, enseña en un aspecto, una composición y método para

25

administrar testosterona en forma transdérmica, a través de un sistema de administración de parche. Estas composiciones y métodos mantienen los niveles sanguíneos de suero de testosterona en un "rango fisiológico" de entre aproximadamente 15 a 80 ng/dL, por medio de la administración en forma transdérmica de aproximadamente 500 mcg/día de testosterona, de una matriz de testosterona. Se reconoce que la administración de andrógenos no oral, es más segura para el hígado y proporciona una administración más sostenida que las vías orales, ya que se evita el primer paso de los efectos del metabolismo. Por otro lado, la administración oral de estrógenos, permite un perfil mejorado de lípidos del suero. Sin embargo, se ha descubierto que los niveles de suero de testosterona total para mujeres, manifestados anteriormente, pueden no ser un indicador exacto de los niveles de testosterona terapéuticamente efectivos en mujeres con niveles de SHBG elevados o substancialmente elevados, tal como, los de las mujeres que están recibiendo estrógenos orales.

Se sabe que el enlace de testosterona a SHBG, disminuye el transporte de testosterona a los tejidos sensitivos andrógenos, por ejemplo, tejidos que expresan receptores de andrógenos. Dicho enlace, también es conocido para disminuir el rango de despeje metabólico de testosterona tanto en hombres como en mujeres. Ver por ejemplo, Vermeulen y asociados, Metabolic Clearance Rate and Interconversion of Androgens and the Influence of the Free Androgen Fraction, J. Clinical Endocrinology and Metabolism Vo. 64:513-518 (1987). Como una consecuencia de la influencia de niveles de SHBG en el enlace de testosterona y despeje, los niveles de suero libre de andrógenos y

biodisponibles que son obtenidos mediante la administración de andrógenos a un individuo determinado, dependerá del nivel de SHBG de dicho individuo. Sin embargo, es necesario saber la influencia de los niveles de SHBG en los niveles de suero de andrógeno obtenidos, los cuales no pueden ser anticipados con precisión, a partir del conocimiento actual y datos experimentales.

Para proporcionar dichos datos, se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos en tres grupos de mujeres menopaúsicas por cirugías, a quienes se les administraron un parche de matriz transdérmica de testosterona de 300mcg/día, dos veces por semana durante 7 días. Un grupo no había recibido terapia de reemplazo de estrógenos (ERT) durante por lo menos un mes, el segundo grupo recibió estadiol transdérmico (E2) en una dosis de 0.1 mg/día y, el tercer grupo recibió estrógenos de equino conjugados (CEE) en una dosis de 1.25mg/día. Las medidas del nivel de SHBG, obtenidas antes de la aplicación del parche, y las medidas de los niveles de testosterona total y libre, fueron llevadas a cabo por Endocrine Sciences. En la Tabla 2 que se encuentra más adelante, se totalizaron los datos resultantes de las hormonas (significa $\pm$ SEM) de los tres grupos de mujeres menopaúsicas por cirugía que participaron en el estudio clínico.

Se deberá observar que el rango normal de niveles SHBG es de 36 hasta 185 nmol/L, utilizando el ensayo de Endocrine Sciences. Además, los cambios en el total de los niveles de testosterona y libre de testosterona representa los cambios en el tiempo promedio provenientes

del cambio de la línea de base durante la aplicación de parche de razón de 3.5 por día.

TABLA 2

Hormona (unidad)	No ERT n=19	Transdérmico E" (0.1 mg/día) n=12	Oral CEE (1.25 mg/día) n=13
SHBG (nmol/L)	85.6±9.6	90.8±12.9	226.3±13.5
Cambio en T Total (ng/dL)	57.2±4.4	53.6±7.2	70.8±9.6
Cambio en T Libre (pg/mL)	4.60±0.40	4.20±0.70	2.56±0.30

En la tabla anterior:

E2 es estradiol

T es testosterona

CEE es estrógenos de equino conjugados

Tal como se muestra en la Tabla 2, el nivel de SHBG promedio en el grupo de estrógenos orales, fue aproximadamente 2.5-dobles mayor a los otros grupos y excedió el límite superior del rango normal. Los niveles SHBG en el grupo de estrógenos transdérmicos, fueron comparables con los de las mujeres quienes no recibieron terapia de reemplazo de estrógeno (ERT). El incremento promedio en los niveles totales de testosterona en el suero durante la aplicación del parche, por ejemplo el cambio en tiempo-promedio de línea de base, fue de aproximadamente el 30% mayor en el grupo de estrógenos orales, en comparación con los otros grupos.

En contraste, el incremento en el nivel libre de testosterona en el suero en el grupo de estrógeno oral, fue de aproximadamente el 40% menor que en los otros dos grupos. Estos descubrimientos indican que reduciendo el despeje de testosterona, los niveles de SHBG elevados condujeron a un incremento en los niveles totales de suero de la testosterona obtenida durante la administración de testosterona transdérmica. Sin embargo, a pesar de la elevación en los niveles totales de suero, los niveles libres de testosterona en el suero y, por deducción, los niveles biodisponibles de testosterona en el suero, estos niveles son reducidos por los niveles elevados de SHBG, presumiblemente debido al enlace incrementado de testosterona por SHBG. Estos descubrimientos son nuevos e inesperados y podrían no haber sido anticipados a partir de los estudios anteriores.

Como una ilustración adicional de los efectos nuevos de SHBG en los niveles de testosterona, los incrementos individuales de testosterona total en el suero y de testosterona libre en el suero, obtenidos durante la administración transdérmica de testosterona a mujeres menopáusicas por cirugía que están recibiendo estrógenos transdérmicos u orales, son trazados contra los niveles individuales de SHBG en las Figuras 1 y 2, respectivamente. Tal como se representaron en las escalas logarítmicas, los incrementos en la testosterona total en el suero, se volvieron mayores con el aumento de los niveles SHBG, en donde los incrementos en la testosterona libre se vuelven inferiores conforme incrementan los niveles de SHBG.

Para ilustrar adicionalmente la influencia nueva e inesperada de los niveles elevados de SHBG en la administración no oral de testosterona, la Tabla 3 que se encuentra más adelante, proporciona los estimados del rango de suministro de testosterona, necesarios para lograr un incremento en testosterona libre (FT), fueron hechos como una función del nivel SHBG, utilizando la ecuación de regresión de la ley de potencia proporcionada en la Figura 2. Tal como se muestra en la Tabla 3, el rango de administración necesario para alcanzar un incremento determinado (cambio) en los incrementos FT, marcadamente como los incrementos del nivel SHBG. Por ejemplo, el rango de administración necesario para lograr un incremento de 15 pg/mL en un paciente cuyo nivel de SHBG es de 700 nmol/Litro, es estimado para ser de 2484 mcg/día, un valor substancialmente mayor que el enseñado en el arte previo.

15

TABLA 3

20

SHBG en ft	50	84	100	200	400	600	700
Cambio en FT (pg/mL)	Cantidad de Administración Estimado (mcg/día)						
1	55	69	74	98	131	155	166
2.5	139	172	185	246	328	388	414
5	277	344	369	492	656	777	828
10	554	687	739	985	1313	1553	1656
15	831	1031	1108	1477	1969	2330	2484

25

Para los rangos de administración proporcionados anteriormente, los cambios en el nivel de testosterona total (ng/dL), correspondiente a un cambio deseado en el nivel de testosterona libre y un nivel de SHBG determinado, pueden ser anticipados

33
33

utilizando la ecuación de regresión de ley de potencia mostrada en la
Figura 1. La Tabla 4 que se encuentra más adelante, proporciona
una ilustración de dichas anticipaciones. Tal como se muestra en la
Tabla 4, los cambios en el nivel de testosterona total,
5 correspondientes a un cambio determinado en el nivel de
testosterona libre, aumenta marcadamente conforme aumenta el
nivel de SHBG. Por ejemplo, el caso correspondiente a un cambio
en la testosterona libre de 15 pg/mL en un paciente cuyo nivel de
SHBG es de 700 nmole/Litro (por ejemplo un rango de administración
10 de 2484 mcg/día), el aumento anticipado en la testosterona total es
de 820 ng/dL.

TABLA 4

15	SHBG en ft	50	84	100	200	400	600	700
	Cambio en FT	Cambios Predichos en la Tetosterona Total (ng/dL)						
	(pg/mL)							
	1	9	12	14	23	37	49	55
	2.5	21	31	35	57	92	123	137
	5	43	61	69	113	184	245	273
	10	85	123	139	226	368	490	547
	15	128	184	208	339	553	736	820

20 Se debe apreciar que en la extrapolación de los
descubrimientos y anticipaciones de las Tablas 2, 3 y 4 a un paciente
real, se debe agregar el nivel de testosterona de línea de base del
paciente (por ejemplo, el nivel de la testosterona total o libre antes
del tratamiento) al cambio esperado en el nivel de testosterona del
25 tratamiento. Para individuos con niveles de línea de base que son

subnormales, los niveles finales de hormonas logrados por el tratamiento, serán cerrados hasta el cambio por si mismos.

Los descubrimientos y anticipaciones anteriores, indican que la administración de andrógenos a mujeres con estrógenos orales, o que tienen niveles elevados de SHBG en general, produciría niveles de testosterona libre y/o biodisponible, que serían significativamente inferiores comparados con los de mujeres quienes están con una terapia de estrógenos orales, o con mujeres con niveles elevados de SHBG. En general, se requeriría que la dosis de andrógenos que pueden exceder aquellos previamente considerados como óptimos en mujeres con niveles normales de SHBG. Además, la administración de dichas dosis produciría niveles de testosterona total en el suero, arriba de los rangos normales generalmente reconocidos. Se debe observar que para algunas aplicaciones terapéuticas, por ejemplo, aplicaciones de andrógenos a corto plazo, los niveles terapéuticos deseados de testosterona libre y/o biodisponible, también podrían ser mayores a los rangos fisiológicos normales correspondientes. Por lo tanto, la presente invención proporciona métodos, composiciones y equipos para administrar un esteroide androgénico para mejorar la salud de una mujer, bajo condiciones en donde están elevados los niveles SHBG de la mujer.

C. ASPECTOS VARIOS

En un aspecto, la presente invención presenta un método y un equipo para administrar hormonas sexuales, tales como andrógenos y estrógenos a una mujer. En otro aspecto, la presente invención presenta un método y equipo para administrar en forma no oral, esteroides androgénicos a una mujer que tiene niveles elevados de SHBG, con el objeto de aliviar síntomas que se pueden atribuir a una deficiencia hormonal androgénica. Aún en otro aspecto, la presente invención proporciona un método y equipo para administrar en forma no oral esteroides androgénicos, a mujeres quienes están recibiendo suplemento de estrógenos en forma oral. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método y equipo para la co-administración de un estrógeno administrado en forma oral y un esteroide androgénico administrado en forma no oral. Se ha descubierto que estos métodos y equipos para administrar esteroides de y/o esteroides androgénicos, son útiles para mejorar la salud, la función sexual y el bienestar general.

En un aspecto de la presente invención, el andrógeno puede ser administrado en una dosis suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a un nivel de suero de testosterona libre, de desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 30 pg/ml. En otro aspecto de la presente invención, el andrógeno puede ser administrado en una dosis suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a niveles de suero de testosterona libre de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 15 pg/ml. En

34
36

otro aspecto de la presente invención, el andrógeno puede ser administrado en una dosis suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a un nivel de suero de testosterona libre de desde aproximadamente 1.3 hasta aproximadamente 6.8 pg/ml, o de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 7 pg/ml. Aún en otro aspecto de la presente invención, el andrógeno puede ser administrado en una dosis suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a un nivel de suero de testosterona libre de desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 pg/ml.

En un aspecto de la presente invención, un andrógeno puede ser administrado en una dosis suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a un nivel de suero de testosterona biodisponible de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 70 ng/dl. En otro aspecto de la presente invención, un andrógeno puede ser administrado en una dosis suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a un nivel de suero de testosterona biodisponible de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 35 ng/ml. Aún en otro aspecto de la presente invención, un andrógeno puede ser administrado en una dosis suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a un nivel de suero de testosterona biodisponible de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 13 ng/dl.

En un aspecto de la presente invención, un andrógeno puede ser administrado en una dosis suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a un nivel de suero de testosterona total de

desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 1000 ng/dl. En otro aspecto de la presente invención, un andrógeno puede ser administrado en una dosis suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a un nivel de suero de testosterona total de desde aproximadamente 85 hasta aproximadamente 1000 ng/dl. En un aspecto adicional de la presente invención, un andrógeno puede ser administrado en una dosis suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a un nivel de suero de testosterona total de desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 1000 ng/dl.

En un aspecto de la presente invención, un andrógeno puede ser administrado en una dosis suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente, al equivalente de una dosis de testosterona de por lo menos aproximadamente 50 mcg/día. En otro aspecto, un andrógeno puede ser administrado en una dosis suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a una dosis de testosterona de desde aproximadamente 75 hasta aproximadamente 3000 mcg/día. En un aspecto adicional, un andrógeno puede ser administrado en una dosis suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a una dosis de testosterona de desde aproximadamente 600 hasta aproximadamente 3000 mcg/día. Aún en otro aspecto, un andrógeno puede ser administrado en una dosis suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a una dosis de testosterona de desde aproximadamente 700 hasta aproximadamente 3000 mcg/día.

Los parches transdérmicos para la administración transdérmica de esteroides androgénicos, pueden ser manufacturados mediante técnicas convencionales utilizadas en el arte de los aparatos de administración transdérmica de medicamentos. Por ejemplo, los andrógenos, el transportador y los aumentadores pueden ser mezclados en proporciones deseadas para formar una mezcla e incorporarla en un aparato transdérmico. Se conocen varias técnicas en el arte para elaborar diferentes tipos de aparatos transdérmicos, tales como parches de adhesivo de matriz y parches con sistema de depósito para líquidos (LRS).

Además de los parches transdérmicos de testosterona, se incluyen otros sistemas no orales para la administración de andrógenos, pero estos no se limitan a: inyecciones intramusculares de ésteres de testosterona, implantes subcutáneos de testosterona derretida y preparaciones tópicas de testosterona, metiltestosterona y otros andrógenos. Son bien conocidos en el arte, los aparatos y métodos para aquellas aplicaciones no orales.

La necesidad suplementos de hormonas sexuales, tales como, estrógenos y esteroides androgénicos, debe ser determinada por un médico u otros profesionales del cuidado de la salud, con base en la supervisión de señales y síntomas de deficiencias de hormonas sexuales o, con base en la necesidad de intervención farmacológica de condiciones que son responsables de una terapia hormonal. No todas las mujeres exhibirán los mismos síntomas y, es posible que los niveles de hormona sexual estén aún dentro de los rangos

Una de las vías de administración no orales para una dosis de andrógenos, es la administración tópica. Las formulaciones tópicas, pueden incluir un aumentador (es) de permeabilidad de la piel para aumentar el nivel del flujo del androgéno en la piel. Los ejemplos sin limitación de los aumentadores de permeabilidad de la piel que pueden ser usados, son descritos y referidos en las Patentes Norteamericanas Nos. 5,122,383 y 5,153,997, cuyas descripciones están relacionadas con los aumentadores de permeabilidad de la piel, y están incorporadas a la presente invención como referencia.

Además, un índice de aumentadores de permeabilidad, es descrito por David W. Osborne y Jill J. Henke, en su publicación por Internet titulada Skin Penetration Enhancers Cited in the Technical Literature, la cual puede ser encontrada en la dirección mundialmente conocida: pharmtech.com/technical/osborne/osborne.htm, la cual está incorporada a la presente descripción como referencia. Se puede incorporar una cantidad efectiva de un aumentador en un transportador farmacéuticamente aceptable. Varios transportadores serán adecuados, con base en el tipo deseado de administración de la formulación. A manera de ejemplo sin limitación, cuando se desea un parche adhesivo transdérmico de matriz, el transportador puede ser un adhesivo. En otro aspecto, cuando se desea un parche del sistema de depósito para líquido (LRS), el transportador puede ser un gel, crema, ungüento, loción u otra formulación adecuada conocida en el arte.

fisiológicos aceptados, pero, con base en otros factores, por ejemplo, nivel SHBG aumentado, el suplemento de hormona sexual puede aún ser adecuado.

5 Los síntomas de niveles subfuncionales de andrógenos, incluyendo la testosterona, pueden comprender, pero no están limitados a: disfunción sexual, la cual puede manifestarse como pérdida del deseo sexual, sensibilidad a la estimulación sexual disminuida, capacidad de respuesta y para alcanzar un orgasmo disminuida, energía vital disminuida, depresión, sensación de
10 bienestar disminuida, timidez aumentada, pérdida de masa y función muscular, composición corporal desfavorable, por ejemplo, tendencia a la proporción de masa de grasa, adelgazamiento y pérdida del bello púbico, atrofia urogenital, pérdida y resequedad del cabello, resequedad de la piel, capacidad cognoscitiva disminuida, resequedad en los ojos, fenómeno de autoinmunidad o exacerbación
15 del mismo, y una combinación de los mismos.

Las mujeres que están recibiendo estrógenos orales, también se pueden beneficiar con la terapia de andrógenos, ya que se puede reducir la sensibilidad del pecho que se puede originar con el uso de
20 estrógenos. Debido a los efectos anti-proliferativos del tejido del pecho conocidos, los andrógenos también pueden reducir el riesgo excesivo de cáncer de pecho asociado con el uso de estrógenos. Por lo tanto es altamente deseable, si no imperativo, que el suplemento de testosterona para un paciente del sexo femenino,
25 esté basado en un diagnóstico efectuado por un médico, quien

prescribe el modo de aplicación, dosificación y duración del tratamiento.

5 En la medida en que el suplemento es co-administrado con esteroides androgénicos, los estrógenos tales como estrógenos de equino conjugado, pueden ser administrados en forma oral en un rango de dosificación de entre aproximadamente 0.2 y 3.0 mg/día. La dosis puede ser ajustada de acuerdo con las necesidades de una mujer individual y de acuerdo con la potencia del estrógeno administrado. La dosis de estrógenos oral, puede ser tomada en una
10 dosis diaria simple o en dos o más pequeñas cantidades. Idealmente, para mujeres quienes experimentan síntomas vasomotores, se utiliza la dosis efectiva más baja de estrógenos, para controlar la inestabilidad vasomotora. Pueden utilizarse dosis más bajas en mujeres, quienes no sufren síntomas vasomotores, aunque obtendrán otros beneficios para la salud, tales como,
15 beneficios cardiovasculares y del sistema óseo. En el caso del uso como anticonceptivo oral, el estradiol de etinil, normalmente es suministrado en forma cíclica en un régimen de 21 días de medicamento y 7 días de placebos.

20 En un aspecto, la presente invención proporciona un método y equipo para administrar progestina con andrógeno y estrógeno. Las progestinas son conocidas por administrarse a las mujeres, con el objeto de prevenir la hiperplasia endometrial. Las progestinas también son ingredientes activos esenciales de muchas
25 formulaciones anticonceptivas orales. De acuerdo con un aspecto de

la presente invención, las progestinas pueden ser administradas por cualquier método conocido en el arte, según la necesidad del individuo. La cantidad de progestina que es efectiva para lograr un propósito deseado, puede variar de una mujer a otra. Los métodos para determinar una cantidad de progestina efectiva son bien conocidos por los expertos en el arte, por ejemplo, una cantidad suficiente para lograr un efecto terapéutico deseado.

Con base en las dosificaciones anteriores y en las pruebas de laboratorio, un experto en el arte puede determinar rápidamente qué cantidad de un esteroide androgénico o derivado de testosterona en particular, se debe administrar para lograr los niveles deseados de suero de esteroide androgénico, los cuales pueden lograrse, utilizando más de un esteroide androgénico o forma de testosterona. Es importante que la dosis de esteroide androgénico o derivado de testosterona sea suficiente para beneficiar a la mujer que la recibe, sin la necesidad de administrar una gran dosis. Los niveles de administración de dosis adecuados para obtener la proporción óptima de riesgo/beneficio, es bien conocida dentro de la experiencia ordinaria.

En las modalidades contenidas en los siguientes ejemplos, se administra una dosificación de aproximadamente 50-3000 mcg/día de un esteroide androgénico, a una mujer que recibe estrógenos orales en un régimen de terapia de reemplazo de estrógenos (ERT) o, como un anticonceptivo oral. Las dosis en este rango, normalmente son suficientes para obtener una respuesta terapéutica. Sin embargo,

las dosis más apropiadas para una mujer en particular, pueden ser determinadas empíricamente (por ejemplo, variando la administración de la dosis y evaluando los efectos resultantes en el lívido, función sexual, humor, sensación de bienestar general, etc.).

Por lo tanto, debido a la variación natural en la sensibilidad hormonal, la dosificación exacta, no es tan crítica como lo es el obtener una respuesta fisiológica resultante para un paciente en particular, la cual pueda corresponder a un nivel de suero de testosterona total de desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 400 ng/dl, o a un nivel de suero de testosterona libre de desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 15 pg/mL.

Los siguientes ejemplos pretenden ser meramente ilustrativos de los diferentes aspectos de la presente invención, y no pretenden en forma alguna limitar el alcance de la invención reivindicada. Otros aspectos de la presente invención que son considerados como equivalentes por los expertos en el arte, también están dentro del alcance de la presente invención.

20

EJEMPLO 1

En mujeres menopáusicas por cirugía, con edades de entre 20 y 55 años, se administró testosterona transdérmica y estrogéno oral, tal como se indica a continuación. El estrógeno consistió de estrógeno de equino conjugado (tabletas de Premarin®), en una

25

dosificación diaria de desde 0.625 hasta 2.5 mg. La testosterona transdérmica fue administrada mediante un parche transdérmico tipo matriz, el cual fue aplicado al abdomen dos veces a la semana y en un rango de administración de 300 mcg/día. La duración de la co-
5 administración fue de 12 semanas. Después de 12 semanas, el régimen mejoró la función sexual, humor y sensación de bienestar, en comparación con la administración del estrógeno de equino conjugado solo.

Los niveles de hormonas en el suero medidos en este régimen
10 por Endocrine Sciences (Calabassas Hills, CA), fueron encontrados en los siguientes rangos: testosterona total (de 15.5 a 254.3 ng/dL), testosterona libre (de 1.7 a 33.7 pg/mL), testosterona biodisponible (de 2.3 a 71 ng/dl), estradiol (de 5 a 280 pg/mL), y estrona (de 8 a 410 pg/mL). Los niveles de globulina de enlace en la hormona sexual
15 están dentro del rango de desde 62.7 hasta 563 nmo/L con el 92% siendo elevado y el 48% siendo substancialmente elevado de acuerdo con las definiciones de "elevado" y "substancialmente elevado" proporcionadas en la presente descripción. Es notable que el 73% de las mujeres en el régimen de testosterona transdérmica y
20 estrógenos oral, alcanzó niveles de testosterona total en exceso de 80 ng/dL, el límite superior del rango normal generalmente reconocido en el arte. En contraste, el 78% tuvo un nivel de testosterona libre debajo de 6.8 pg/mL (el límite superior del rango normal para Endocrine Sciences) y, el 97% tuvo un nivel de
25 testosterona libre debajo de 15 pg/mL, el cual está dentro del rango

terapéuticamente aceptable contemplado en la presente descripción. De manera similar, el 68% de las mujeres tuvo un nivel de testosterona biodisponible debajo de 12.7 ng/dL (el límite superior del rango normal para Endocrine Sciences), y el 97% tuvo un nivel de testosterona biodisponible debajo de 35 ng/dL, el cual está dentro del rango terapéuticamente aceptable contemplado en la presente descripción.

EJEMPLO 2

10 Puede ser administrada una combinación de un compuesto androgénico y un compuesto estrogénico, a mujeres quienes son menopáusicas de manera natural, de acuerdo con el régimen que se encuentra a continuación:

15 Andrógeno: administración tópica de testosterona en un vehículo transportador adecuado, tal como una crema o ungüento, el cual contiene de manera opcional un aumentador de permeabilidad, según sea necesario, con el objeto de lograr los niveles deseados de suero de testosterona. La crema de andrógeno, puede contener ésteres cetílico, alcohol cetílico, cera blanca, monoestearato de gliceril, monoestearato de glicol propileno, estearato de metilo, 20 alcohol bencílico, sulfato de laurilo sódico, glicerina y aceite mineral. Cada gramo de la crema contiene aproximadamente 400 mcg de testosterona. Aproximadamente 1 gramo de crema es aplicado a la piel o al abdomen a la hora de dormir. Las concentraciones de suero 25 de testosterona libre, logró estar dentro del rango de desde 0.5 hasta

15 pg/mL, y la testosterona total logró estar dentro del rango de desde 30 hasta 250 ng/dL.

Con el objeto de controlar la cantidad de testosterona administrada, se puede emplear un aparato medidor de dosificación.

5 Los ajustes de dosis, pueden ser efectuados en base a cualquier alivio del síntoma, por ejemplo, lívido restaurado, o para lograr las concentraciones deseadas de suero de testosterona libre. Los rangos de alivio sintomático, pueden variar entre 1-20 pg/mL de testosterona libre en el suero.

10 Compuesto estrogénico: las tabletas de estrógenos de equino conjugado orales, pueden ser administradas en una dosis inicial de 0.625 mg/día. Cuando es necesario, las dosis son ajustadas arriba de 1.25 mg/día para un mejor control de los síntomas o, debajo de 0.3 mg/día, conforme desciendan los síntomas vasomotores, para
15 mantener los beneficios en el sistema óseo y de los lípidos en el suero.

En mujeres que tienen un útero intacto, es importante que esté presente una cantidad suficiente de progesterona para evitar la hiperplasia endométrica, la cual puede ser el resultado de una
20 terapia de reemplazo de estrógenos no opuesta.

Los beneficios de un régimen de hormona combinada, pueden ser percibidos por el paciente dentro de las primeras 6 semanas de administración, pero pueden ocurrir respuestas variables. Normalmente, las hormonas son administradas en bases crónicas
25 para mantener la salud.

EJEMPLO 3

Un compuesto androgénico y un compuesto estrogénico, pueden ser administrados a mujeres que están en etapa post-menopáusica, para aliviar las señales y síntomas asociados con la debilidad, tal como desgaste del sistema óseo y de masa y función muscular, capacidades cognoscitivas reducidas y energía disminuida.

Andrógeno: Inyección intramuscular de 150mg de enantato de testosterona en una base mensual. El enantato de testosterona puede ser formulado para contener 200 mg por mL de aceite de sésamo. Con el objeto de proporcionar 150 mg de enantato de testosterona, la dosis inyectada es de 0.75 mL.

Estrógeno: los estrógenos orales son proporcionados de desde 0.3 hasta 3.0 mg/día.

La administración es llevada a cabo, siempre que se deseen los beneficios del tratamiento y que un médico, quien lo prescribe, lo considere apropiado.

EJEMPLO 4

Un compuesto androgénico y un compuesto estrogénico pueden ser administrados a mujeres con fallas prematuras en los ovarios, por ejemplo, mujeres cuya función de ovarios, cesó permanentemente antes de los 40 años.

48
48

Andrógeno: la metiltestosterona puede ser administrada a través de la vía bucal en una dosis de 1 mg/día, para lograr una mejoría en la función sexual, la cual es igualmente eficaz que una mejoría producida por testosterona en niveles de suero de desde aproximadamente 50 hasta 300 ng/dL. La tableta bucal, puede ser una tableta de capa doble que consiste de una capa de medicamento y una capa de bio-adhesivo (ambas de 50mg cada una). La composición de la capa del medicamento (en porcentaje de peso) puede ser del 2% de metiltestosterona, 0.75% de estearato de magnesio, 0.1% de FD&C amarillo #6, 24% de Klucel HXF y 73.15% de manitol. La composición de la capa de bio-adhesivo (en porcentaje de peso) puede ser del 69.25% de óxido de polietileno, 30% de carbómero 934P y 0.75% de estearato de magnesio. El lado adhesivo de la tableta, está fijo a la gíngiva de la mandíbula superior y el lado de medicamento de la tableta, se orienta hacia la mucosa bucal subyacente. El medicamento es absorbido en forma transmucosa, conforme la tableta se disuelve con el tiempo. La tableta puede ser aplicada una vez al día después del desayuno.

Estrógeno: Estrace®, Bristol-Myers Squibb Co., un producto de estradiol micronizado oral en forma de tableta, puede ser administrado en una dosis de 2 mg/día para aliviar los síntomas menopáusicos y evitar el desgaste del sistema óseo.

Además, una progestina, tal como acetato de medroxiprogesterona, puede ser administrada en forma oral en una

dosis de 5 mg/día, durante los últimos diez días de cada mes, para inducir la profundización en el endometrio.

5 Aunque los ejemplos han sido enfocados principalmente a la administración de un esteroide androgénico, para proporcionar el suplemento necesario basado en la determinación de una necesidad de dicho suplemento, la administración será concurrente con la administración oral de formulaciones de estrógenos.

~~80~~
50

REIVINDICACIONES

Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes

5 REIVINDICACIONES.

1. Un equipo para mejorar la salud de una mujer que tiene un nivel elevado, o substancialmente elevado de globulina de enlace de hormona sexual (SHGB), el cual comprende una forma de dosis no oral de un
- 10 esteroide androgénico, en una cantidad suficiente para producir un efecto terapéutico en la presencia de niveles elevados o substancialmente elevados de SHGB.
2. El equipo tal y como se describe en la Reivindicación 1,
- 15 caracterizado además porque, dicho esteroide androgénico es un miembro seleccionado del grupo consistente de: testosterona, metiltestosterona, androestenediona, adrenosterona, deshidroepiandrosterona, oximetolona, fluoxumesterona, metandrostenolona, dihidrotestosterona, danazol, oximetolona, androsterona, nandrolona, estanosolol, etilestrenol,
- 20 oxandrolona, bolasterona y mesterolona, propionato de testosterona, cipionato de testosterona, fenilacetato de testosterona, enantato de testosterona, acetato de testosterona, buciclato de testosterona, heptanoato de testosterona, decanoato de testosterona, caprato de testosterona, isocaprato de testosterona, isómeros y derivados de los
- 25 mismos, y una combinación de los mismos.

3. El equipo tal y como se describe en la Reivindicación 1, caracterizado además porque, dicho esteroide androgénico está presente en una forma de dosis no oral suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a un nivel total de testosterona en el suero de desde
5 aproximadamente 15 hasta aproximadamente 1000 ng/dl.

4. El equipo tal y como se describe en la Reivindicación 1, caracterizado además porque, dicho esteroide androgénico está presente en la forma de dosis no oral suficiente para lograr un efecto terapéutico
10 equivalente a un nivel de suero libre de testosterona de desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 30 pg/ml.

5. El equipo tal y como se describe en la Reivindicación 1, caracterizado además porque, dicho esteroide androgénico está presente
15 en la forma de dosis no oral suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a un nivel de testosterona biodisponible en el suero de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 70 ng/ml.

6. El equipo tal y como se describe en la Reivindicación 1,
20 caracterizado además porque, dicho esteroide androgénico está presente en la forma de dosis no oral suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a una dosificación de testosterona de por lo menos aproximadamente 50 mcg/día.

B2
52

7. El equipo tal y como se describe en la Reivindicación 1, caracterizado además porque, dicha forma de dosis no oral es una forma de dosis tópica o parenteral, o una combinación de las mismas.
- 5 8. El equipo tal y como se describe en la Reivindicación 1, caracterizado además porque, comprende adicionalmente una cantidad efectiva de un estrógeno en una forma de dosis oral.
9. El equipo tal y como se describe en la Reivindicación 8,
10 caracterizado además porque, dicho estrógeno está presente en una dosis suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a una dosis de estrógeno de equino conjugado de desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 3.0 mg/día.
- 15 10. El equipo tal y como se describe en la Reivindicación 8, caracterizado además porque, dicho estrógeno es un miembro seleccionado del grupo consistente de: 17α -estradiol, 17β -estradiol, estrógeno de equino conjugado, estrógeno esterificado, estradiol micronizado, sulfato de estrógeno sódico, estradiol etinil, estrona,
20 modulador receptor selectivo de estrógeno (SERM), fitoestrógeno, isómeros y derivados de los mismos, y una combinación de los mismos.
11. El equipo tal y como se describe en la Reivindicación 8, caracterizado además porque, comprende adicionalmente una cantidad

efectiva de una progestina suficiente para proporcionar la seguridad endométrica.

12. El equipo tal y como se describe en la Reivindicación 8,
5 caracterizado además porque, comprende adicionalmente una cantidad efectiva de una progestina suficiente para proporcionar un anticonceptivo efectivo.

13. Un método para mejorar la salud en una mujer que tiene niveles
10 elevados o substancialmente elevados de globulina de enlace de hormona sexual (SHGB) usando un juego tal y como se describió en las reivindicaciones anteriores.

14. El uso de un esteroide androgénico para la manufactura de un
15 medicamento, el cual cuando es administrado por una vía no oral en una cantidad efectiva, mejora la salud de una mujer que tiene un nivel elevado o substancialmente elevado de globulina de enlace de hormona sexual (SHBG).

20 15. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en la Reivindicación 14, caracterizado además porque, dicho nivel elevado de SHBG es superior a aproximadamente 84 nmole/L.

25 16. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en la Reivindicación 14, caracterizado además porque, dicho nivel

7. El equipo tal y como se describe en la Reivindicación 1, caracterizado además porque, dicha forma de dosis no oral es una forma de dosis tópica o parenteral, o una combinación de las mismas.
- 5 8. El equipo tal y como se describe en la Reivindicación 1, caracterizado además porque, comprende adicionalmente una cantidad efectiva de un estrógeno en una forma de dosis oral.
9. El equipo tal y como se describe en la Reivindicación 8,
10 caracterizado además porque, dicho estrógeno está presente en una dosis suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a una dosis de estrógeno de equino conjugado de desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 3.0 mg/día.
- 15 10. El equipo tal y como se describe en la Reivindicación 8, caracterizado además porque, dicho estrógeno es un miembro seleccionado del grupo consistente de: 17 α -estradiol, 17 β -estradiol, estrógeno de equino conjugado, estrógeno esterificado, estradiol micronizado, sulfato de estrógeno sódico, estradiol etinil, estrona,
20 modulador receptor selectivo de estrógeno (SERM), fitoestrógeno, isómeros y derivados de los mismos, y una combinación de los mismos.
11. El equipo tal y como se describe en la Reivindicación 8, caracterizado además porque, comprende adicionalmente una cantidad

65

efectiva de una progestina suficiente para proporcionar la seguridad endométrica.

12. El equipo tal y como se describe en la Reivindicación 8, caracterizado además porque, comprende adicionalmente una cantidad efectiva de una progestina suficiente para proporcionar un anticonceptivo efectivo.

13. Un método para mejorar la salud en una mujer que tiene niveles elevados o substancialmente elevados de globulina de enlace de hormona sexual (SHGB) usando un juego tal y como se describió en las reivindicaciones anteriores.

14. El uso de un esteroide androgénico para la manufactura de un medicamento, el cual cuando es administrado por una vía no oral en una cantidad efectiva, mejora la salud de una mujer que tiene un nivel elevado o substancialmente elevado de globulina de enlace de hormona sexual (SHBG).

15. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en la Reivindicación 14, caracterizado además porque, dicho nivel elevado de SHBG es superior a aproximadamente 84 nmole/L.

16. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en la Reivindicación 14, caracterizado además porque, dicho nivel

substancialmente elevado de SHBG es superior a aproximadamente 185 nmole/L.

17. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en la
5 Reivindicación 14, caracterizado además porque, dicho nivel
substancialmente elevado de SHBG es superior a aproximadamente 300
nmole/L.

18. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en
10 cualquiera de las Reivindicaciones del 14 al 17, caracterizado además
porque, la mujer está recibiendo un suplemento de estrógeno administrado
oralmente.

19. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en la
15 Reivindicación 18, caracterizado además porque, el suplemento de
estrógeno administrado oralmente es co-administrado con el esteroide
androgénico administrado no oralmente.

20. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en las
20 Reivindicaciones 18 ó 19, caracterizado además porque, dicho estrógeno
administrado oralmente es un miembro seleccionado del grupo conslistente
de: 17β -estradiol, 17α -estradiol, estrógeno de equino conjugado, estrógeno
esterificado, estradiol micronizado, sulfato de estrógeno sódico, estradiol
etinil, estrona, tibolona, modulador receptor selectivo de estrógeno

58
59

(SERM), fitoestrógeno, isómeros y derivados de los mismos, y una combinación de los mismos.

21. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en las
5 Reivindicaciones 18 ó 19, caracterizado además porque, dicho estrógeno es administrado en una dosis suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a una dosis de estrógeno de equino conjugado de desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 3.0 mg/día.

10 22. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en cualquiera de las Reivindicaciones del 18 al 21, caracterizado además porque, la mujer está siendo tratada también con progestina.

15 23. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en la Reivindicación 22, caracterizado además porque, dicha cantidad de progestina es suficiente para proporcionar la seguridad endométrica.

20 24. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en la Reivindicación 22, caracterizado además porque, dicha cantidad de progestina es suficiente para proporcionar un anticonceptivo efectivo.

25 25. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en cualquiera de las Reivindicaciones de la 14 a la 24, caracterizado además porque, dicha mejora en la salud de una mujer, es manifestada por la restauración, superación o mejora de una característica seleccionada del

- grupo consistente de: deseo sexual, estimulación a los órganos sexuales, capacidad para lograr un orgasmo, placer en la actividad sexual, aumento en la actividad sexual, energía vital, sentido de bienestar, humor y sentido de bienestar emocional, timidez, capacidades cognitivas, masa y función muscular, composición del cuerpo, densidad de minerales en los huesos, piel y condición del cabello, salud en las condiciones inmunológicas, inestabilidad vasomotora, sensibilidad del pecho, síntomas de síndrome premenstrual, y una combinación de las mismas.
- 10 26. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en cualquiera de las Reivindicaciones del 14 al 26, caracterizado además porque, dicho esteroide androgénico es un miembro seleccionado del grupo consistente de: testosterona, metiltestosterona, androstenediona, adrenosterona, deshidroepiandrosterona, oximetolona, fluoxumesterona, 15 metandrostenolona, dihidrotestosterona, danazol, oximetolona, androsterona, nandrolona, estanosolol, etilestrenol, oxandrolona, bolasterona y mesterolona, propionato de testosterona, cipionato de testosterona, fenilacetato de testosterona, enantato de testosterona, acetato de testosterona, buciclato de testosterona, heptanoato de 20 testosterona, decanoato de testosterona, caprato de testosterona, isocaprato de testosterona, isómeros y derivados de los mismos, y una combinación de los mismos.
27. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en 25 cualquiera de las Reivindicaciones del 14 al 26, caracterizado además

porque dicho esteroide androgénico es administrado en una dosis suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a un nivel total de testosterona en el suero de desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 1000 ng/dl.

5

28. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en la Reivindicación 27, caracterizado además porque, dicha dosis de esteroide androgénico es suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a un nivel total de testosterona en el suero de desde aproximadamente 85
10 hasta aproximadamente 1000 ng/dl.

29. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en la Reivindicación 27, caracterizado además porque, dicha dosis de esteroide androgénico es suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a
15 un nivel total de testosterona en el suero de desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 1000 ng/dl.

30. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en cualquiera de las Reivindicaciones del 14 al 26, caracterizado además
20 porque, dicho esteroide androgénico es suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a un nivel de suero libre de testosterona de desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 30 pg/ml.

31. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en la
25 Reivindicación 30, caracterizado además porque, dicha dosis de esteroide

androgénico es suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a un nivel total de suero libre de testosterona de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 15 pg/mL.

5 32. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en la Reivindicación 30, caracterizado además porque, dicha dosis de esteroide androgénico es suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a un nivel de suero libre de testosterona de desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 pg/ml.

10

33. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en la Reivindicación 30, caracterizado además porque, dicha dosis de esteroide androgénico es suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a un nivel de suero libre de testosterona de desde aproximadamente 2 hasta
15 aproximadamente 13 pg/ml.

34. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en cualquiera de las Reivindicaciones del 14 al 26, caracterizado además porque, dicho esteroide androgénico es administrado en una dosis
20 suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a un nivel biodisponible de testosterona en el suero de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 70 ng/dl.

35. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en la
25 Reivindicación 34, caracterizado además porque, dicha dosis de esteroide

androgénico es suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a un nivel biodisponible de testosterona en el suero de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 35 ng/dl.

- 5 36. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en la Reivindicación 34, caracterizado además porque, dicha dosis de esteroide androgénico es suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a un nivel biodisponible de testosterona en el suero de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 13 ng/dl.

10

37. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en cualquiera de las Reivindicaciones del 14 al 26, caracterizado además porque dicho esteroide androgénico es administrado en una dosis suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a una dosis de
15 testosterona de por lo menos aproximadamente 50 mcg/día.

38. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en la Reivindicación 37, caracterizado además porque dicho esteroide androgénico es administrado en una dosis suficiente para lograr un efecto
20 terapéutico equivalente a una dosis de testosterona de desde aproximadamente 75 hasta aproximadamente 3000 mcg/día.

39. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en la Reivindicación 37, caracterizado además porque dicho esteroide
25 androgénico es administrado en una dosis suficiente para lograr un efecto

terapéutico equivalente a una dosis de testosterona de desde aproximadamente 600 hasta aproximadamente 3000 mcg/día.

40. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en la
5 Reivindicación 37, caracterizado además porque dicho esteroide androgénico es administrado en una dosis suficiente para lograr un efecto terapéutico equivalente a una dosis de testosterona de desde aproximadamente 700 hasta aproximadamente 3000 mcg/día.

10 41. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en cualquiera de las Reivindicaciones del 10 al 40, caracterizado además porque dicha administración no oral es administración tópica, o administración parenteral, o una combinación de las mismas.

15 42. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en la Reivindicación 41, caracterizado además porque, dicha administración parenteral es un inyección intramuscular, o implantación subcutánea, o una combinación de las mismas.

20 43. El uso de un esteroide androgénico tal y como se describe en la Reivindicación 41, caracterizado además porque, dicha administración tópica es transdérmica, transmucosa o sublingual, o una combinación de las mismas.

44. Un método para mejorar la salud en una mujer que tiene niveles elevados o substancialmente elevados de globulina de enlace de hormona sexual (SHBG), el cual comprende la administración de un medicamento, tal y como se describe en cualquiera de las Reivindicaciones del 14 al 43.
- 5

RESUMEN

La presente invención proporciona composiciones, métodos y equipos para mejorar la salud en una mujer que tiene niveles elevados de SHBG, o quien está recibiendo suplemento oral de estrógeno, administrando de forma no oral una cantidad efectiva de un esteroide androgénico. Adicionalmente, la presente invención proporciona composiciones, métodos y equipos para la co-administración de una cantidad efectiva de un estrógeno administrado oralmente y una cantidad efectiva de un esteroide androgénico administrado de forma no oral para mujeres que necesitan del suplemento de estrógeno.

1 / 1

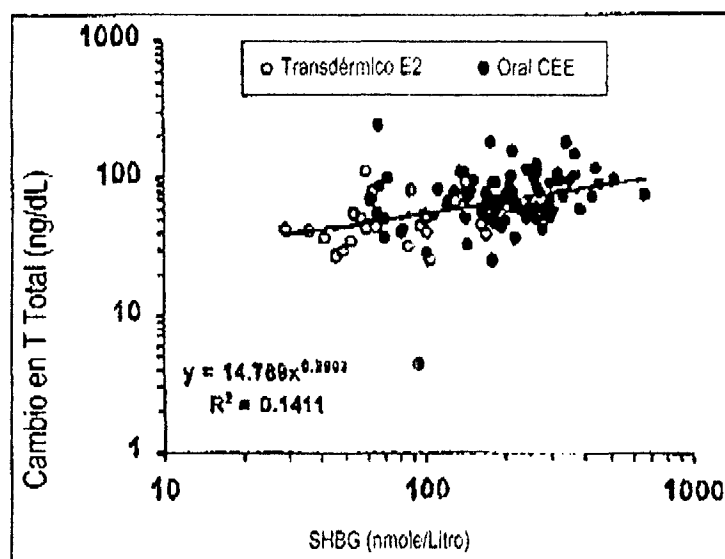


Figura 1

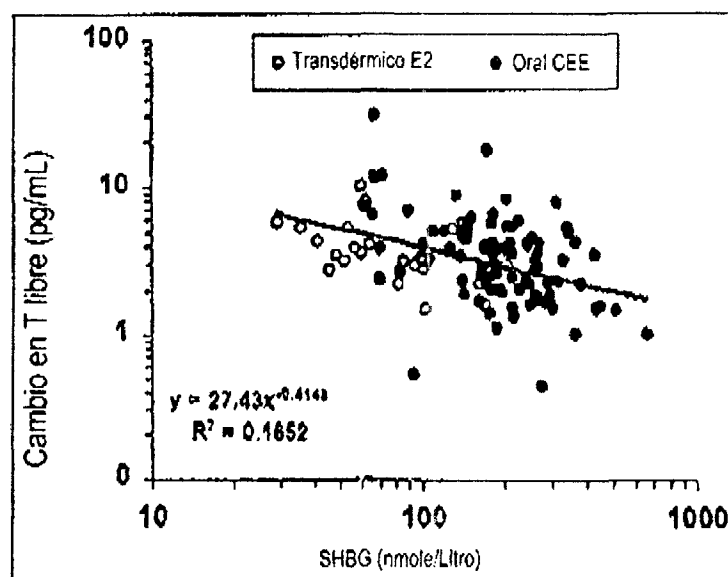


Figura 2

66 69

Industria y Comercio

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

CONTENDENCIA

Radicacion : 00043097

Fecha (AMD): 2003-06-09 17:21:49

Tramite : 002 PATENTES D

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 66

1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

REQUISITOS MINIMOS PAR

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante L []
- Nombre e identificación del Inventor 2 []
- Título o nombre de la Invención 4 []
- Descripción []
- Reivindicaciones 50 []
- Resumen 64 []
- Comprobante de Pago 2 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- 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:

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

10
67
2000-06-12
430

EXPEDIENTE 00-43097

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 002 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 París.
- 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 JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: 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., 12 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1184

00 043.097

A G I K 31/56 II 31/705

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 TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,

Julio 26 del 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	1184
EXPEDIENTE	00 043.097
IPC	A 61 K 31/56 // 31/705

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

1. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica 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, Julio 26 del 2000
--	------------------------------------	---

2000-08-24
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-43097

AUTO 2081

DISPONE

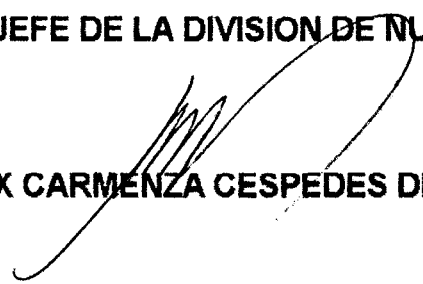
ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los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

ARTICULO SEGUNDO: 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 22 AGO 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 24 AGO. 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ☐ NO ☐

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA