



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ METODO PARA EL TRATAMIENTO DE LA FRAGILIDAD

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ ORGANEXT RESEARCH B.V.

DOMICILIO _____ ARNHEM, PAISES BAJOS

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-156685-00000-0000

Fecha: 2011-11-17 12:34:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ORGANEXT RESEARCH B.V.**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Países Bajos

Dirección: De La Reijstraat 2,
NL-6814 AE Arnhem,
Países Bajos

Domicilio: Arnhem,
Países Bajos

IDENTIFICACIÓN

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

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

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

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Marjanna PRINS
Bakenbergseweg 216,
6814 AE Arnhem,
Países Bajos

2. Helenius Jan KLOOSTERBOER
Vlasgaard 14,
5345 AV Oss
Países Bajos

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/NL2010/050524 Fecha: 23 de agosto de 2010
Publicación Internacional No. WO 2011/025368 A1 Fecha: 03 de marzo de 2011

6

Título (54)

METODO PARA EL TRATAMIENTO DE LA FRAGILIDAD

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 045/006

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

EP

24 de agosto de 2009

09168522.2

9

Comprobante de pago No.: 11-103576 Fecha: 21 de octubre de 2011
Comprobante de pago No.: 11-106200 Fecha: 31 de octubre de 2011
Comprobante de pago No.: 11-106201 Fecha: 31 de octubre de 2011
Comprobante de pago No.: 11-107275 Fecha: 01 de noviembre de 2011

10

Anexos:

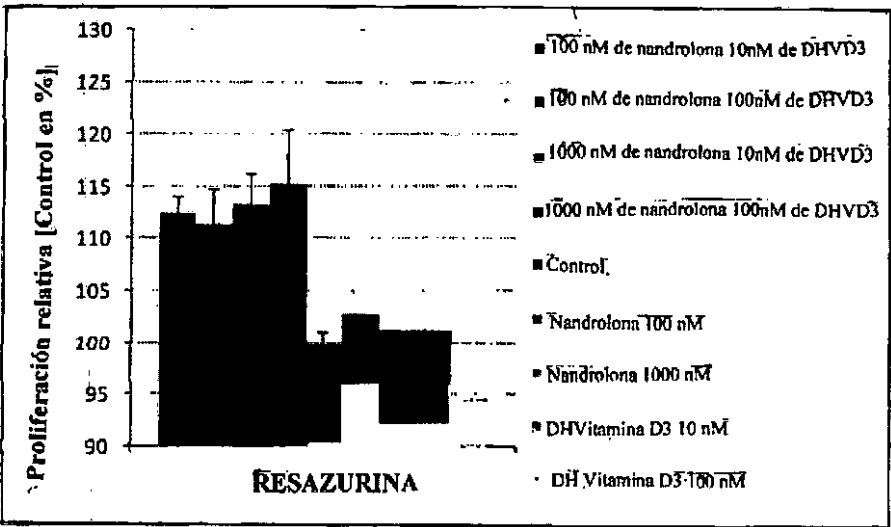
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 15 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$405.000.00.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poder, si fuere el caso de .
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2011/025368 A1.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

Fig. 3

(a)



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

Luz Clemencia De Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2011/025368 A1

Descripción:

Páginas 19 en español

Reivindicaciones: Número (s) 25

Figuras: Número (s) 3

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

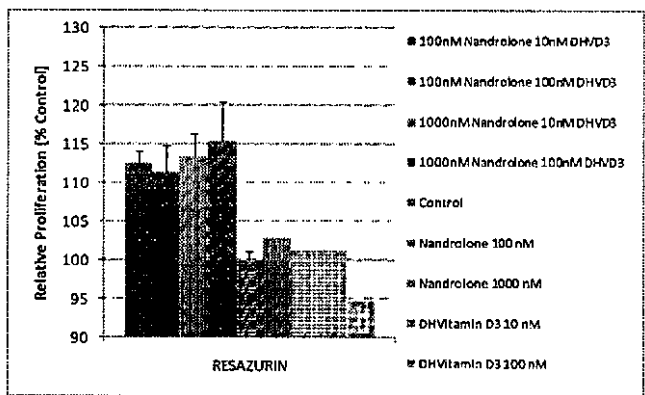
3. ☒ Extracto de publicación.

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

- (51) International Patent Classification:
A61K 45/06 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) A61P 21/06 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/NL2010/050524
- (22) International Filing Date:
23 August 2010 (23.08.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
09168522.2 24 August 2009 (24.08.2009) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): OR-
GANEXT RESEARCH B.V. [NL/NL]; De La Reijstraat
2, NL-6814 AE Arnhem (NL).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): PRINS, Marjanna
[NL/NL]; Bakenbergsweg 216, NL-6814 AE Arnhem
(NL). KLOOSTERBOER, Helenius Jan [NL/NL];
Vlasgaard 14, NL-5345 AV Oss (NL).
- (74) Agent: JANSEN, C.M.; Vereenigde, Johan de Wittlaan
7, NL-2517 JR Den Haag (NL).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: METHOD OF TREATING FRAILTY

Fig. 3
(a)



(57) Abstract: Disclosed is a method of treatment or prevention of frailty in an elderly patient, particularly having an age of 60 or older. The method provides the concomitant parenteral administration of a combination of an anabolic steroid and a vitamin D compound. A preferred combination comprises nandrolone decanoate and cholecalciferol (vitamin D₃). The invention, in a further preference, provides a booster therapy to support frail elderly that have undergone hospitalization or surgery to retain independence and regain their regular physical and mental activities.

Campo de la Invención

La invención se refiere a un método de tratamiento de la fragilidad en un paciente de edad avanzada. La invención también se refiere a una composición farmacéutica para usar en un tal método. La invención se refiere, particularmente, a una terapia con reforzador de recuperación para personas frágiles de edad avanzada.

Antecedentes de la Invención

La fragilidad es un síndrome clínico con síntomas como bajo peso corporal, debido a una pérdida de peso involuntaria, agotamiento, debilidad, caminar lentamente y baja actividad física. La fragilidad está caracterizada por una reserva y resistencia disminuida con respecto a los factores estresantes, a su vez, resultando del descenso acumulado a través de sistemas fisiológicos múltiples, y causando una vulnerabilidad respecto a los resultados adversos. La incrementada resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y osteoporosis aumentan entre éstas.

Una definición ampliamente usada de este síndrome geriátrico complejo, como propuesto por Fried *et al.*, (2001) *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56:M146-M156, está basada en una evaluación de cinco características distintas. Un individuo es considerado de ser frágil, si él posee al menos tres de las siguientes cinco características: pérdida de peso involuntaria en el pasado año; debilidad en la fuerza de agarre; baja resistencia/agotamiento; lentitud; y nivel de baja actividad física.

La fragilidad ha sido asociada con los cambios en los biomarcadores como IL-6, CRP, 25-OH-Vitamina-D, IGF-1, dímeros D y es, en particular, prominente en personas de edad

avanzada. En el contexto de la invención, los de edad avanzada particularmente tienen una edad de 60 años o mayor edad, y más particularmente de 65 o mayor edad.

La fragilidad está asociada con una pérdida gradual de metabolismo deficiente de las proteínas. A su vez, esto afecta las tasas de metabolismo, conduciendo a síndromes como mencionado anteriormente.

Un aspecto importante de la fragilidad es que afecta la masa muscular y la resistencia, conduciendo a una incidencia incrementada de caídas y está asociada con lesiones como las fracturas y la movilidad impedida. Juntos, con la inmunidad más baja relacionada con la masa muscular, las tasas reducidas de sanación y el deterioro mental, esto conduce a una pérdida de la independencia.

Actualmente, ningún tratamiento ha sido registrado específicamente para el tratamiento de la fragilidad. Algunas investigaciones clínicas han sido hechas en el efecto de varios tratamientos sobre síntomas de fragilidad individuales. Esto incluye, por ejemplo, el efecto de esteroides anabólicos sobre la masa muscular, el cual es bien conocido por la persona experimentada.

Una referencia en el efecto del esteroide anabólico oxandrolona sobre la masa muscular en hombres de edad avanzada, es Schroeder *et al.*, 2005 *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60:1586-1592.

Las concentraciones séricas bajas de 25-OH-Vit.-D, las cuales son un marcador para la escasez de calcitriol, se encuentran comúnmente en las personas de edad avanzada y se encuentran acompañando el desarrollo de los síntomas de fragilidad.

Una referencia que recomienda la terapia de vitamina D es Campbell y Szoeki, *Journal of Pharmacy Practice y Research*, vol.39, no.2, June 2009, 147-151 proveyendo un aspecto general de los tratamientos farmacológicos alternativos de la fragilidad en las personas de edad avanzada. Uno de tales tratamientos es aquel de la vitamina D, el cual es referido con respecto a sus efectos sobre los huesos, los músculos y el equilibrio. Otro de tales tratamientos es con las hormonas anabólicas, pero este tratamiento es dicho de no tener beneficios claros en las personas frágiles de edad avanzada.

Una referencia sobre terapias emergentes para tratar el síndrome de fragilidad en las personas de edad avanzada, es Cherniack *et al.*, *Alternative Medicine Review* Volume 12, Number 3 2007, pages 246-258. Aquí el enfoque está sobre el suplemento nutricional con, por ejemplo, las vitaminas D, carotenoides, creatina, DHEA (*dehidroepiandrosterona*), o beta-hidroxibeta-metilbutirato, y en modalidades de ejercicios (tai chi y caminata sobre adoquines). Suplemento con vitamina D es referido como un medio promisorio para paliar los componentes del síndrome de fragilidad. También, con referencia a las deficiencias de la vitamina D, que ocurren frecuentemente en las personas de edad avanzada, se ha planteado como hipótesis que el suplemento de la vitamina D podría prevenir la fragilidad.

El tratamiento combinado con decanoato de nandrolona, colecalciferol oral (Vitamina D₃), y suplemento de calcio en mujeres, recuperándose de fractura de cadera, fue mostrado para mejorar la BMD (*densidad mineral del hueso*), masa muscular y evaluación del andar (Hedström *et al.*, *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84: 497-503). El documento no se dirige a la fragilidad. Además, los sujetos estuvieron viviendo independientemente y tenían un estado promedio de BMI (*índice de masa corporal*) de 23, indicando que los sujetos en este estudio no eran frágiles. Mientras el estudio provee la vitamina D en conjunto con el esteroide anabólico, la revelación, diferente que, por ejemplo, la referencia anterior de Campbell *et al.*,

refleja el conocimiento convencional en enfatizar el papel que desempeña la vitamina D en relación con el hueso, y el papel que desempeña el esteroide anabólico en relación con el hueso y el músculo.

El tratamiento eficiente de los síntomas de fragilidad es a una necesidad médica real no satisfecha, dada la forma que se desarrolla la patofisiología y asociado al incremento del costo del cuidado médico.

En la paliación y en la prevención de los síntomas de fragilidad, es deseado que más de los síntomas puedan ser tratados o prevenidos al mismo tiempo. En el tratamiento de la fragilidad, es deseado de proveer una terapia individual que actualmente trata la enfermedad y, particularmente, apunta a la capacidad y la independencia funcionales mejoradas, las cuales son los criterios finales preferidos para los pacientes de edad avanzada. Una consecuencia típica de la fragilidad es que los pacientes son sometidos a una espiral descendente de decadencia, y casi inevitablemente, se encaminará hacia la admisión en un cuidado a largo plazo. Es deseado de prevenir y revertir la de otra forma inevitable decadencia ulterior, y permitir a los pacientes de vivir independientemente durante un período de tiempo más largo. Esto es particularmente crítico para los pacientes que están en recuperación después de la hospitalización, como esto frecuentemente es un punto crucial, en las personas frágiles de edad avanzada, conduciendo a estadías prolongadas en un asilo de ancianos (y decadencia ulterior), en lugar de retener la independencia (y recuperar la actividad física y mental, conduciendo a una salud mejorada). Por consiguiente, es necesaria la intervención médica.

Resumen de la Invención

Con el fin de dirigir mejor uno o más de los deseos anteriores, la invención, en un aspecto es un método de tratamiento o de prevención de la fragilidad en un paciente de edad avanzada, particularmente, teniendo una edad de 60 años o mayor edad, comprendiendo la

administración parenteral acompañante de una dosis efectiva de una combinación de un esteroide anabólico y un compuesto de vitamina D.

En un otro aspecto, la invención presenta una composición comprendiendo un esteroide anabólico y un compuesto de vitamina D, para usar en el tratamiento de la fragilidad en un paciente de edad avanzada, particularmente, teniendo una edad de 60 años o mayor edad, comprendiendo la administración parenteral acompañante de dosis efectivas de un esteroide anabólico y de un compuesto de vitamina D.

En incluso otro aspecto, la invención es una composición farmacéutica comprendiendo un esteroide anabólico y un compuesto de vitamina D en un portador líquido adecuado para la administración parenteral.

En aún otro aspecto, la invención incluye un dispositivo de inyección para la administración intramuscular de un líquido, donde el líquido es uno comprendiendo un esteroide anabólico y un compuesto de vitamina D, en un portador líquido adecuado para la administración parenteral.

Breve Descripción de los Dibujos

La Fig. 1 es un diagrama de barras mostrando el efecto de nandrolona y 1 α ,25-dihidroxitamina D3 (DHVD3) sobre el cambio en el porcentaje de las células con expresión de recetor de andrógeno positivo (AR), en las células musculares del esqueleto humano (células satélites), lote hSkMC 1, después de 5 días de tratamiento con nandrolona y/o DHVD3. Testosterona fue usada como referencia.

La Fig. 2 es análoga a la Fig.1, mostrando los efectos sobre la expresión de receptor positivo de la vitamina D (VD3R).

La Fig.3 (a) y (b) son diagramas de barras mostrando el efecto de dos concentraciones de nandrolona y 1 α ,25-dihidroxitamina D3 (DHVD3) sola y aquella de sus combinaciones, sobre la proliferación de células musculares del esqueleto humano (lotes hSkMC 1 y 2) que es usada como una medida para la masa muscular.

Descripción Detallada de las Puestas en Práctica

La invención está relacionada con el tratamiento de la fragilidad. El término “fragilidad” es definido aquí, particularmente, con referencia a la definición anteriormente mencionada (Fried *et al.*, 2001). Los pacientes a ser tratados serán, generalmente, los seres humanos de edad avanzada, ambos, hombres y mujeres, teniendo, usualmente, una edad de 60 años o mayor edad. Más particularmente, los pacientes tratados son personas de edad avanzada, teniendo una edad de 65 años o mayor edad.

En un sentido general, la invención está basada en el reconocimiento que los estudios poco sistemáticos, actuales, orientados a los síntomas individuales de la fragilidad no son suficientes para conducir a un tratamiento actual. La invención se dirige proveyendo tal un tratamiento por una ruta de administración específica de una combinación juiciosa de sustancias activas. Sin el deseo de estar limitado por la teoría, los inventores creen que la eficacia de la administración parenteral combinada de un esteroide anabólico, preferiblemente, decanoato de nandrolona, y un compuesto de vitamina D, preferiblemente, Vitamina D₃ (colecalfiferol) está basada sobre un efecto sinérgico entre los dos compuestos, particularmente, sobre la masa muscular y la función muscular. Esta creencia está basada en la acción molecular de los receptores para los dos compuestos, y los

senderos de los dos compuestos pueden activar en los mioblastos/las células satélites. Ambos, el receptor andrógeno y el receptor de la Vitamina D pertenece a la familia de los factores de transcripción nuclear, pero su respectivo modo de acción es muy diferente. El receptor de la Vitamina D es conocido por estar involucrado en la proliferación y en la diferenciación celular. El receptor andrógeno está involucrado en el crecimiento celular. En combinación, por consiguiente, se cree que ellos conducen a una estimulación más óptima del crecimiento celular muscular. Además, la administración de un esteroide anabólico, acompañadamente de un compuesto de vitamina D, se cree que afecta positivamente la actividad del receptor de la vitamina D. Y la vitamina D afecta positivamente el sistema neuromuscular.

La invención involucra la administración parenteral acompañante de dosis efectivas de un esteroide anabólico y un compuesto de vitamina D.

El término "administración acompañante" es bien entendido en el arte, y generalmente se refiere a la administración de dos sustancias activas al mismo tiempo, o casi al mismo tiempo. En la presente invención esto significa que ambos de los compuestos son administrados dentro del mismo intervalo de tiempo. Por consiguiente, si uno de los compuestos es administrado diariamente, el otro compuesto también es administrado diariamente, en el mismo día. Si uno de los compuestos es administrado semanalmente, el otro compuesto también es administrado semanalmente, en la misma semana. Si uno de los compuestos es administrado mensualmente, el otro compuesto también es administrado mensualmente, en el mismo mes. Debe quedar entendido que los términos "día", "semana" y "mes" no necesariamente se refieren al día, semana o mes calendario, pero a los intervalos de tiempo que tienen los respectivos largos. Preferiblemente, ambos de los compuestos son administrados directamente uno después del otro y, más preferiblemente, ellos son administrados simultáneamente. Mayormente preferible, la administración

simultánea es efectuada a través de una composición individual comprendiendo ambos de los compuestos.

El término “administración parenteral” es bien entendido en el arte, y generalmente se refiere a todas las rutas de administración diferentes a las a través del tracto gastrointestinal, incluyendo pero no limitado a la administración intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica, transmucosa, o administración por inhalación. En la invención, la administración parenteral es preferiblemente, intramuscular o inyección subcutánea.

Con una vista al grupo de pacientes tratados, las personas de edad avanzada, la ruta de administración mayormente preferida es mediante la inyección subcutánea. Las personas de edad avanzada son caracterizadas frecuentemente por tener baja masa muscular (particularmente, si sufren de fragilidad). Por el otro lado, ellos tienden a tener piel relativamente grande, con muchos dobleces. Por consiguiente, especialmente en el tratamiento de la fragilidad, la inyección subcutánea tiene una particular ventaja de ser mucho más fácil, y menos dolorosa para el paciente, que la inyección intramuscular.

Estos compuestos son administrados en dosis efectivas. El término “dosis efectiva” es bien entendido en el arte. En farmacología, la dosis efectiva es la dosis mediana que produce el efecto deseado de un fármaco. La dosis efectiva es a menudo determinada basada en el análisis de la relación dosis-respuesta específica para el fármaco. La dosificación que produce un efecto deseado en la mitad de una población de ensayo se refiere como ED-50, y esto es generalmente reconocido como una dosis efectiva. En el contexto de la invención, la dosis es considerada de ser efectiva si sirve para paliar una pluralidad (por ejemplo, dos o más) de los síntomas de la fragilidad. Las dosis efectivas preferidas sirven para tratar la enfermedad de la fragilidad, como puede ser evaluada a través de los adecuados

biomarcadores y/o criterios finales clínicos adecuados. En el contexto de la invención, el término “dosis efectiva” está relacionado con la dosis combinada de las dos sustancias activas. La dosis efectiva, y el intervalo posológico pueden a veces ser elegido diferentemente entre los pacientes masculinos y las pacientes femeninas. Por ejemplo, las dosis de esteroide androgénico anabólico pueden ser más altas en los hombres. Además, las mujeres tienden a sufrir de la fragilidad a una edad más joven que los hombres, y pueden requerir de una terapia prolongada de dosis regulares, mientras un hombre que se torna frágil a una edad mayor, puede requerir de una terapia reforzadora de recuperación de una duración corta y de una intensidad más alta.

La combinación de sustancias activas de la invención comprende un esteroide anabólico. El término “esteroide anabólico” es bien entendido en el arte como siendo una clase de hormonas esteroides relacionada con la hormona testosterona. Para una revisión de los esteroides anabólicos, se ha hecho referencia a A.T. Kicman, *British Journal of Pharmacology* (2008) 154, 502-521. Los esteroides anabólicos, generalmente, tienen efectos anabólicos y androgénicos sobrepuestos y, por eso, algunas veces son denotados como esteroides androgénicos anabólicos (AAS). La relación androgénica:anabólica de un AAS es un factor importante cuando se determina la aplicación clínica de estos compuestos. Quedará entendido que en la presente invención, es deseado que el efecto anabólico (miotrófico), el cual facilita el crecimiento de las células musculares, sienta precedente sobre el efecto androgénico. A este respecto, el esteroide anabólico es, preferiblemente, seleccionado entre el grupo que consta de norboletona, oxcimetolona, oxandrolona, oxcimetolona, nandrolona, y ésteres de ellos. El esteroide anabólico preferido para usar en la presente invención es nandrolona o un éster de ellos, mayormente preferible, decanoato de nandrolona.

De acuerdo con la invención, decanoato de nandrolona es preferiblemente, administrado (preferiblemente, mediante la inyección intramuscular y, más preferiblemente, mediante la inyección subcutánea) una vez mensualmente, más preferiblemente, una vez cada tres semanas y, mayormente preferible, semanalmente. La cantidad de dosificación total administrada por intervalo de tiempo puede variar, generalmente, desde 15 mg, preferiblemente, 25 mg por mes hasta 600 mg, preferiblemente, 400 mg por semana. En el tratamiento de la fragilidad, de acuerdo con la invención, es preferido que la dosis no sea demasiado baja. A la vista de los efectos androgénicos inevitables también es preferido que la dosificación no sea demasiado alta. Las dosificaciones preferidas que son lo más bajas posible, y que son tan altas como necesario, están en el rango por semana desde 5 mg, preferiblemente, desde 10 mg, hasta 100 mg, preferiblemente, 50 mg, o por mes desde 20 mg, preferiblemente, 40 mg hasta 400 mg, preferiblemente, 200 mg.

Si es usado otro esteroide anabólico, los rangos de dosificación preferidos son equivalentes con aquellos mencionados para el decanoato de nandrolona. La persona experimentada en el arte está al tanto de cómo calcular las conversiones de dosificación entre varios esteroides anabólicos.

La combinación de las sustancias activas de la invención comprende el compuesto de vitamina D. En el contexto de la invención, el término "compuesto de vitamina D" se refiere a la vitamina D y las varias formas de ella, así como también a los precursores y los análogos de la vitamina D. Esta clase de compuestos es bien conocida en el arte. Preferiblemente, el compuesto de la vitamina D es una de las formas comunes de la vitamina D, y es seleccionada entre el grupo que consta de ergocalciferol, colecalciferol, calcidiol, calcitriol, doxercalciferol, y calcipotrieno. La forma mayormente preferida de la vitamina, para usar en la invención es colecalciferol (Vitamina D₃).

En la invención es preferido de administrar la vitamina D en una intensidad de dosificación conduciendo a un nivel de plasma por encima de aquel asociado con el déficit de la vitamina D. El déficit de la vitamina D es definido, generalmente, como una concentración de plasma de 25-hidroxivitamina D de menos que 20 ng/mL (50 nmol/L). Las concentraciones de plasma de > 140 nmol/L han sido asociadas con los efectos adversos. Por eso, la dosificación preferida del compuesto de la vitamina D es seleccionada así como para proveer un nivel de plasma de entre 50 y 70 nmol/L y 140 nmol/L.

De acuerdo con la invención, el compuesto de vitamina D preferido, colecalciferol, es preferiblemente, administrado (mayormente preferible, mediante la inyección intramuscular) una vez mensualmente, más preferiblemente, una vez cada tres semanas y, mayormente preferible, semanalmente. La dosificación para colecalciferol está en el rango desde el equivalente parenteral de una dosis oral de 100 hasta 4.000 IU/día (*Unidades Internacionales*), o las dosis correspondientes por semana o mes. Sin embargo, son posibles las cantidades de dosificación parenteral tan altas como 600.000 IU (15 mg) de colecalciferol intramuscular.

Los compuestos anteriormente mencionados, preferiblemente, están comprendidos en una composición farmacéutica individual adecuada para la administración parenteral. Más preferiblemente, esto se refiere a una composición farmacéutica comprendiendo un esteroide anabólico y un compuesto de vitamina D, preferiblemente, la combinación de decanoato de nandrolona y colecalciferol, en un portador líquido adecuado para la administración parenteral. El líquido portador, preferiblemente, es un aceite, más preferiblemente, es seleccionado entre el grupo que consta de aceite de araquís, aceite de semilla de algodón, y aceite de sésamo.

Sin el deseo de estar limitado por la teoría, los inventores creen que el hecho que ambos, el esteroide anabólico y el compuesto de la vitamina D (y particularmente ambos, el decanoato de nandrolona y el colecalciferol), son solubles en aceite, pueden contribuir a un efecto mutuamente beneficioso en la estabilidad de una preparación de inyección basada en aceite. Además, la combinación, en una preparación de inyección individual, de los dos compuestos, facilita la administración acompañante, es menos invasiva para el paciente, y sirve para dirigir una mejor acomodación con el régimen de administración de ambos de los fármacos.

Quedará entendido que la composición farmacéutica de la invención puede comprender otros excipientes como normalmente son usados en tales preparaciones. Los excipientes, los aditivos, los adyuvantes y los productos similares, para usar en las formas de dosificación parenteral, son conocidos para la persona experimentada, y no requieren de una aclaración aquí.

En el tratamiento de la fragilidad, la composición de la invención será, generalmente, administrada durante un período de al menos 3 meses hasta 12 meses, preferiblemente, durante 4 hasta 8 meses y, mayormente preferible, durante 6 meses. La invención provee una intervención médica nueva en el tratamiento de la fragilidad en los pacientes de edad avanzada.

Mientras este tratamiento de la fragilidad es sin precedentes, los inventores creen (sin el deseo de estar limitado por la teoría), que la intervención médica de la invención tiene otros beneficios.

Esto se refiere, particularmente, al punto crucial mencionado anteriormente, en el cual un paciente de edad avanzada, que sufre de la fragilidad, después de la hospitalización puede que no pueda ser capaz de de retener por más tiempo su independencia. Las estadías

prolongadas en asilos de ancianos, también con terapias físicas y mentales apropiadas, inherentemente privan a estos pacientes de una herramienta importante en la prevención de una espiral descendente, como tal, la independencia de vivir sus propias vidas, con actividad física y mental regular día a día.

A este respecto, la invención está basada en el concepto que la intervención médica adecuada en un paciente en un tal punto crucial, puede no solamente tratar la enfermedad de la fragilidad de por sí, pero sirve para apoyar al paciente en la retención de la independencia, y recuperar la actividad física y mental. Con el fin de apoyar así a estos pacientes hacia una salud mejorada, la invención también provee una terapia reforzadora de recuperación para frágiles personas de edad avanzada, particularmente, después de la hospitalización o de la cirugía. En este aspecto de la invención, una dosificación relativamente alta de las dos sustancias activas, preferiblemente, el decanoato de nandrolona y el colecalciferol, es administrado a una frecuencia relativamente alta, preferiblemente, semanalmente, durante un período de tiempo que es lo suficientemente larga para proveer la acción farmacológica requerida, incluso lo suficientemente baja para sentirla como una terapia reforzadora a corto plazo (para recuperar la independencia), en lugar de la medicación permanente (lo cual podría reflejar una enfermedad crónica). Una duración preferida del tratamiento reforzador es desde 4 hasta 8 meses, preferiblemente, de 6 meses.

La invención también está relacionada con prevención de la fragilidad en pacientes que son propensos a tornarse frágiles después de la hospitalización. Generalmente, estos pacientes estarán más allá de un estado de sarcopenia, y sufren de una función de inmunidad reducida.

Es preferido que la terapia reforzadora anteriormente mencionada sea conducida usando, después de cada administración, una composición farmacéutica individual comprendiendo ambos de los compuestos.

Los dispositivos para la administración parenteral de los compuestos usados en la invención, son conocidos para la persona experimentada. Basado en el soporte físico conocido, tal, la invención también se refiere a un dispositivo de inyección para la administración intramuscular de un líquido, donde el líquido es una composición de acuerdo con la invención, como descrito anteriormente.

La invención es ilustrada, además, en adelante con referencia a las siguientes ejemplos, sin limitación, y las figuras acompañantes.

Los ejemplos son estudios *in vitro*, los cuales han demostrado que nandrolona y $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D3 tienen un efecto sinérgico sobre la proliferación de células satélite musculares y, por consiguiente, sobre la masa muscular. En consecuencia, la invención apunta a las dosis menores de decanoato de nandrolona usada en los seres humanos, con el fin de obtener el mismo efecto sobre la masa muscular y/o la función con la combinación como con el decanoato de nandrolona solo. Esto sirve para dirigir un mejor perfil de seguridad.

Ejemplo 1

Materiales y Métodos

Dos diferentes lotes de células musculares del esqueleto humano o células satélites (hSkMC1 – obtenido de una mujer saludable de 33 años de edad- y hSkMC2 – obtenido de una mujer saludable de 64 años de edad) fueron obtenidos por un PromoCell (Heidelberg, Alemania) y cultivados en frascos de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Las células fueron recolectadas y almacenadas en nitrógeno líquido hasta usarlas en los experimentos. Las células no fueron usadas en un número

de repicados más alto que 15. Para los experimentos, las células fueron cultivadas a 37 °C y CO₂ al 5% a una densidad de 3.500-7.000 células/cm² en medio basal (PromoCell), más la adición de carbón al 5% (Sigma-Aldrich) tratada con suero de bovino fetal (FBS) (PAA, Alemania), usando placas de 24 pocillos (Costar) hasta aproximadamente 80% de confluencia. Nandrolona, testosterona y 1 α ,25-dihidroxitamina D3 fueron adquiridos de Sigma-Aldrich.

Para los estudios del receptor, las células fueron cultivadas durante 5 días con la adición de 1 μ M y 10 μ M de nandrolona (el metabolito activo de decanoato de nandrolona) o 1, 10 y 100 nM de 1 α ,25-dihidroxitamina D3. Los protocolos de teñidura de los receptores de andrógeno y vitamina D, con la visualización subsiguiente mediante los métodos de citometría de flujo, fueron derivados de las publicaciones de Krishan *et al.*, (2000) y Folgueira *et al.*, (2000). El método que produjo los mejores patrones de teñidura, incluida la fijación de formalina, seguido por la permeabilización de Tween 20 y la doble teñidura con anticuerpos primarios sin etiqueta (anti-receptor andrógeno (Epitomics) y receptor de anti-vitamina D (GeneTex) y anticuerpos secundarios etiquetados con fluoróforo (IgG cabra anti-rata, conjugado con PE (*picoeritrina*) para la teñidura del receptor de la vitamina D y cabra anti-conejo, conjugado con FITC (*isotiocianato de fluoresceína*) para la teñidura del receptor andrógeno, ambos de Rockland). La teñidura con los dos anticuerpos secundarios solamente fue usada como fondo. Los receptores de la Fc fueron bloqueados por la incubación con solución tampón conteniendo suero. Todas las soluciones ulteriores contenían Tween 20 (Sigma Aldrich) como detergente para mantener el estado de permeabilidad de las células a través de todo el experimento de teñidura entera. La teñidura en células no estimuladas y estimuladas fue comparada mediante la determinación de la intensidad de la teñidura en las células, así como también la teñidura en el % de células. Las mediciones fueron realizadas con un citómetro de flujo de color dual (Beckman Coulter tipo FC500 Cytomics). El incremento en el % de las células

teñidas, más allá del punto de ajuste del marcador (en 1% para la teñidura de fondo), fue determinado con y sin tratamiento hormonal.

Para los estudios de proliferación las células fueron cultivadas durante 8 días con 100 y 1.000 nM de nandrolona sola o con 10 y 100 nM de $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D3 y las combinaciones de nandrolona y de $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D3. El medio y las hormonas fueron remplazados los días 1, 4 y 7. La proliferación fue medida usando el ensayo de resazurina (Stern-Straeter *et al.*, 2008). El análisis estadístico de los datos de la proliferación fue realizado con el ensayo t de Student.

Ejemplo 2

Estudios de Receptores

La acción de ambos, de nandrolona y de $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D3, sobre las células es dependiente de la presencia de sus receptores cognados. Por eso, nosotros investigamos la presencia de ambos, el receptor de andrógeno y de la vitamina en las usadas células musculares del esqueleto humano. Las Figures 1 y 2 muestran el efecto de nandrolona y de $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D3 sobre el porcentaje de las células, en las cuales la expresión de los receptores de andrógeno y de la vitamina D cambia comparado con la teñidura solo con los anticuerpos secundarios. En el lote hSkMC 2, las células que incrementan en el número de células con el positivo receptor de andrógeno y de vitamina D, son observadas después de la exposición a nandrolona, así como también a $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D3. Los histogramas muestran también un incremento en la intensidad de la teñidura en las células, lo cual indica un incremento del número de receptores por célula, cuando ellas ya contenían el receptor antes del tratamiento con hormonas. Estos resultados indican que más células recibieron el receptor de andrógeno positivo y que también el número de receptores por célula incrementó cuando ellas eran

receptores positivos antes del tratamiento. Los efectos en las células hSkMC 1 fueron menos pronunciados (no se muestran los datos).

Estos estudios de receptores muestran que ambos, el receptor andrógeno y de la vitamina D, están presentes en las células musculares del esqueleto humano, y que la nandrolona y de $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D3, estimulan la expresión de cada uno de los otros receptores.

Ejemplo 3

Estudios de Proliferación

El incremento en el porcentaje de las células positivas del receptor de andrógeno y de la vitamina D por los dos compuestos, como se muestran en Ejemplo 1, indican que más células pueden responder potencialmente al tratamiento.

La proliferación de las células musculares del esqueleto humano, fue usada como un parámetro de repuesta, con el fin de ensayar si la combinación de nandrolona y de $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D3 tiene un efecto sinérgico sobre la masa muscular.

La Figura 3 muestra (a) para las células hSkMC 1 no efecto sobre la proliferación por los compuestos individuales, pero cuando la $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D3 fue combinada con nandrolona, un efecto significativo fue observado para todas las 4 combinaciones ensayadas ($P < 0,001$ excepto para 100 nM de nandrolona más 100 nM de $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D3, lo cual es significativo con $P < 0,05$). Para el donante 2 (b) las concentraciones más altas de $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D3, mostró un incremento en la proliferación y, nuevamente, las 4 combinaciones mostraron un efecto significativo comparado con el control ($P < 0,05$ excepto para 100 nM de nandrolona más 10 nM de $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D3, lo cual es

significativo con $P < 0,001$). El porcentaje incrementa sobre el control para los varios tratamientos están presentados en la Tabla 1 más adelante. Para las células hSkMC 1, los incrementos para todas las combinaciones excede la suma de los incrementos para los compuestos individuales en la combinación. Esto prueba el efecto sinérgico de la combinación de nandrolona más $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D3 sobre las células musculares del esqueleto humano. Para las células hSkMC 2, los efectos sinérgicos son observados en tres de cuatro combinaciones ensayadas.

Tabla 1:

El incremento del porcentaje ($\% \Delta$) en la proliferación de las células musculares del esqueleto humano (hSkMC 1 y hSkMC 2) mediante nandrolona y $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D3 (dhvit D3) sola, y las combinaciones de los dos compuestos comparadas con el control. Σ representa: la suma de $\% \Delta$ de nandrolona sola más el $\% \Delta$ de dhvit D3 sola, como usado en las varias combinaciones.

	hSkMC 1		hSkMC 2	
	$\% \Delta$	Σ	$\% \Delta$	Σ
100 nM de nandrolona	3		4	
1000 nM de nandrolona	1		1	
10 nM de dhvit D3	1		1	
100 nM de dhvit D3	-5		8	
100 nM de nandrolona + 10 nM de dhvit D3	12	4	11	5
100 nM de nandrolona + 100nM de dhvit D3	11	-2	13	12
1000 nM de nandrolona + 10 nM de dhvit D3	13	2	13	2
1000 nM de nandrolona + 100 nM de dhvit D3	10	-4	15	9

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratamiento de la fragilidad en un paciente de edad avanzada, particularmente teniendo una edad de 60 años o mayor edad, CARACTERIZADO porque comprende la administración parenteral acompañante de las dosis efectivas de una combinación de un esteroide anabólico y de un compuesto de vitamina D.
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque la administración es hecha al menos mensualmente y, preferiblemente, semanalmente.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADO porque la administración es hecha durante un período de al menos 3 meses, preferiblemente, 6 meses.
4. Un método de acuerdo con cualquiera una de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque el esteroide anabólico es seleccionada entre el grupo que consta de norboletona, oxcimetolona, oxandrolona, nandrolona, y los ésteres de ellos y, preferiblemente, es decanoato de nandrolona.
5. Un método de acuerdo con cualquiera una de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque el compuesto de la vitamina D es seleccionado entre el grupo que consta de ergocalciferol, colecalciferol, calcidiol, calcitriol, doxercalciferol, y calcipotrieno.
6. Un método de acuerdo con cualquiera una de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque la administración es conducida a través de la inyección

parenteral de una formulación individual comprendiendo ambos, el esteroide anabólico y el compuesto de la vitamina D, preferiblemente, la combinación de decanoato de nandrolona y de colecalciferol.

7. Un método de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADO porque la formulación individual comprende una dosificación desde 5 hasta 600 mg de decanoato de nandrolona, y desde 17,5 µg hasta 15 mg de colecalciferol.

8. Un método de acuerdo con cualquiera una de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque es como reforzador de recuperación en personas de edad avanzada frágiles, particularmente, después de la hospitalización o de la cirugía.

9. Un método de acuerdo con cualquiera una de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque el paciente tiene una edad de 65 o mayor edad.

10. A composición farmacéutica, CARACTERIZADA porque comprende un esteroide anabólico y un compuesto de vitamina D, en un portador líquido adecuado para la administración parenteral.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADO porque el esteroide anabólico es seleccionado entre el grupo que consta de oxcimetolona, oxandrolona, nandrolona, y los ésteres de ellos y, preferiblemente, es decanoato de nandrolona.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, CARACTERIZADO porque el compuesto de la vitamina D es seleccionado entre el grupo

que consta de ergocalciferol, colecalciferol, calcidiol, calcitriol, doxercalciferol, y calcipotrieno.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera una de las reivindicaciones de la 10 a la 12, CARACTERIZADA porque comprende desde 5 hasta 600 mg de decanoato de nandrolona, y desde 17,5 µg hasta 15 mg de colecalciferol.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera una de las reivindicaciones de la 10 a la 13, CARACTERIZADO porque encuentra uso como en la prevención de la fragilidad, particularmente, como reforzador de recuperación en las personas que están en estado más allá de la sarcopenia sin tener la fragilidad.

15. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera una de las reivindicaciones de la 10 a la 14, CARACTERIZADO porque el líquido portador es seleccionado entre el grupo que consta de aceite de araquís, aceite de semilla de algodón, y aceite de sésamo.

16. Un dispositivo de inyección para la administración intramuscular de un líquido, CARACTERIZADO porque el líquido es una composición de acuerdo con cualquiera una de las reivindicaciones de la 10 a la 15.

17. Una composición, CARACTERIZADA porque comprende un esteroide anabólico y un compuesto de vitamina D, para usar en el tratamiento de la fragilidad en un paciente de edad avanzada, particularmente, teniendo una edad de 60 años o mayor edad, comprendiendo la administración parenteral acompañante de una dosis efectiva de una combinación de un esteroide anabólico y de un compuesto de vitamina D.

18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 17, CARACTERIZADA porque la administración es hecha al menos mensualmente y, preferiblemente, semanalmente.

19. Una composición de acuerdo con la reivindicación 17 ó 18, CARACTERIZADA porque la administración es hecha durante un período de al menos 3 meses, preferiblemente, 6 meses.

20. Una composición de acuerdo con cualquiera una de las reivindicaciones de la 17 a la 19, CARACTERIZADA porque el esteroide anabólico es seleccionado entre el grupo que consta de oxicimetolona, oxandrolona, nandrolona, y los ésteres de ellos y, preferiblemente, es decanoato de nandrolona.

21. Una composición de acuerdo con cualquiera una de las reivindicaciones de la 17 a la 20, CARACTERIZADA porque el compuesto de la vitamina D es seleccionado entre el grupo que consta de ergocalciferol, colecalciferol, calcidiol, calcitriol, doxercalciferol, y calcipotrieno.

22. Una composición de acuerdo con cualquiera una de las reivindicaciones de la 17 a la 21, CARACTERIZADA porque la administración es conducida a través de la inyección parenteral de una formulación individual, comprendiendo ambos, el esteroide anabólico y el compuesto de la vitamina D, preferiblemente, la combinación de decanoato de nandrolona y de colecalciferol.

23. Una composición de acuerdo con la reivindicación 22, CARACTERIZADA porque la formulación individual comprende una dosificación desde 5 hasta 600 mg de decanoato de nandrolona, y desde 17,5 µg hasta 15 mg de colecalciferol.

28

24. Una composición de acuerdo con cualquiera una de las reivindicaciones de la 17 a la 23, CARACTERIZADA porque encuentra uso como reforzador de recuperación en las personas de edad avanzada frágiles, particularmente, después de la hospitalización o de la cirugía.

25. El uso de un esteroide anabólico, preferiblemente, decanoato de nandrolona, y un compuesto de vitamina D, preferiblemente, colecalciferol, CARACTERIZADO porque encuentra aplicación en la producción de una composición parenteral para un método de tratamiento, como reivindicado en cualquiera una de las reivindicaciones de la 1 a la 9.

RESUMEN

Revelado es un método de tratamiento o de prevención de la fragilidad en un paciente de edad avanzada, particularmente, teniendo una edad de 60 años o mayor edad. El método provee la administración parenteral acompañante de una combinación de un esteroide anabólico y un compuesto de vitamina D. Una combinación preferida comprende decanoato de nandrolona y colecalciferol (Vitamina D₃). La invención, en una otra preferencia, provee una terapia reforzadora para apoyar a las personas de edad avanzada frágiles, que han experimentado una hospitalización o una cirugía, con el fin de retener la independencia y recuperar sus actividades físicas y mentales regulares.

METODO PARA EL TRATAMIENTO DE LA FRAGILIDAD

Ref. N° 810485-esp

Fig.1

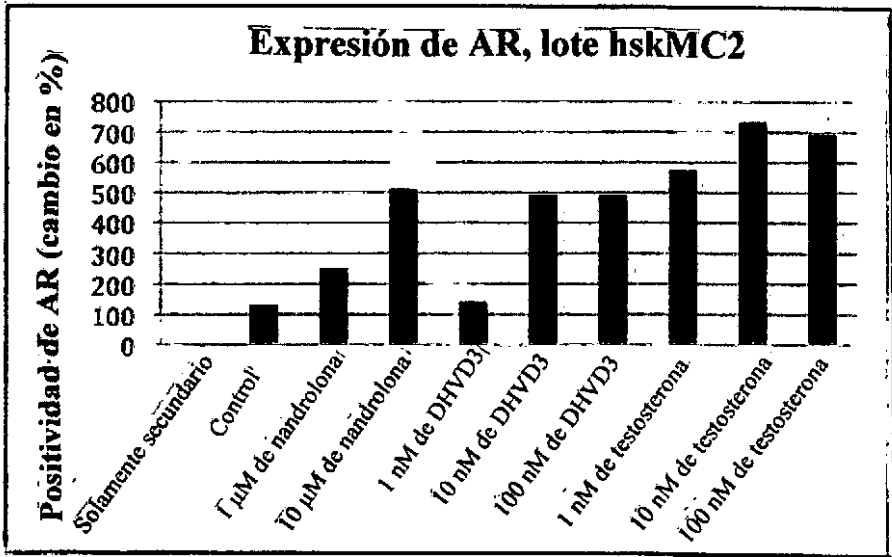


Fig.2

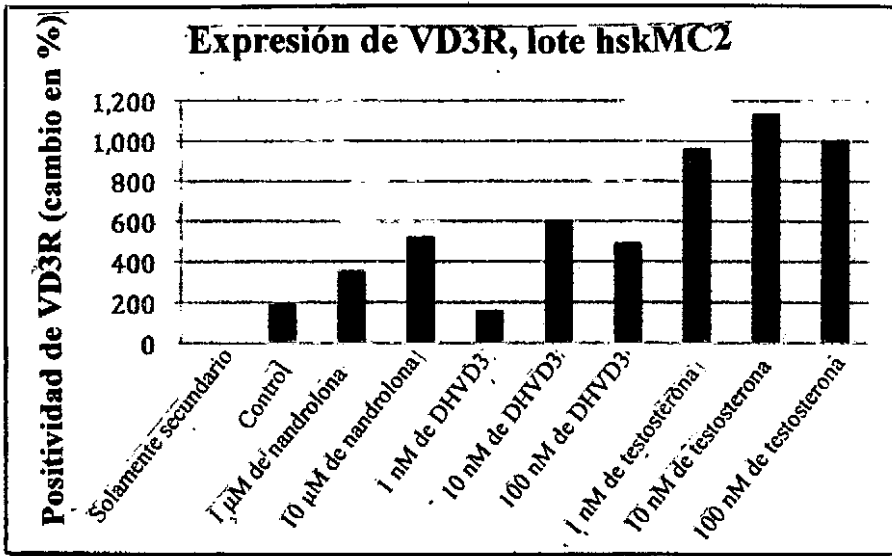
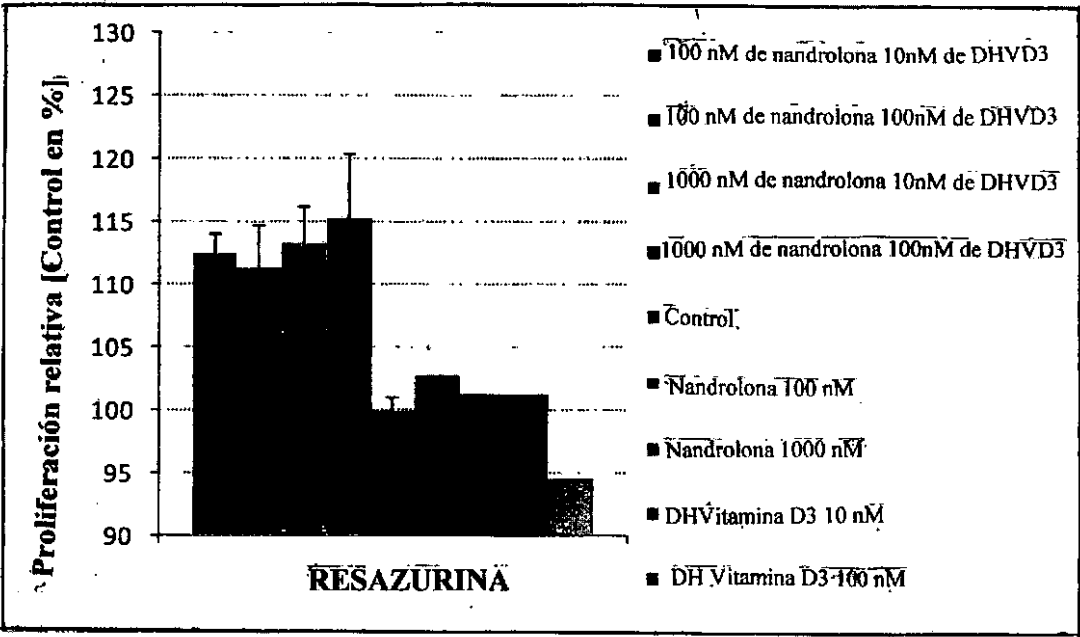
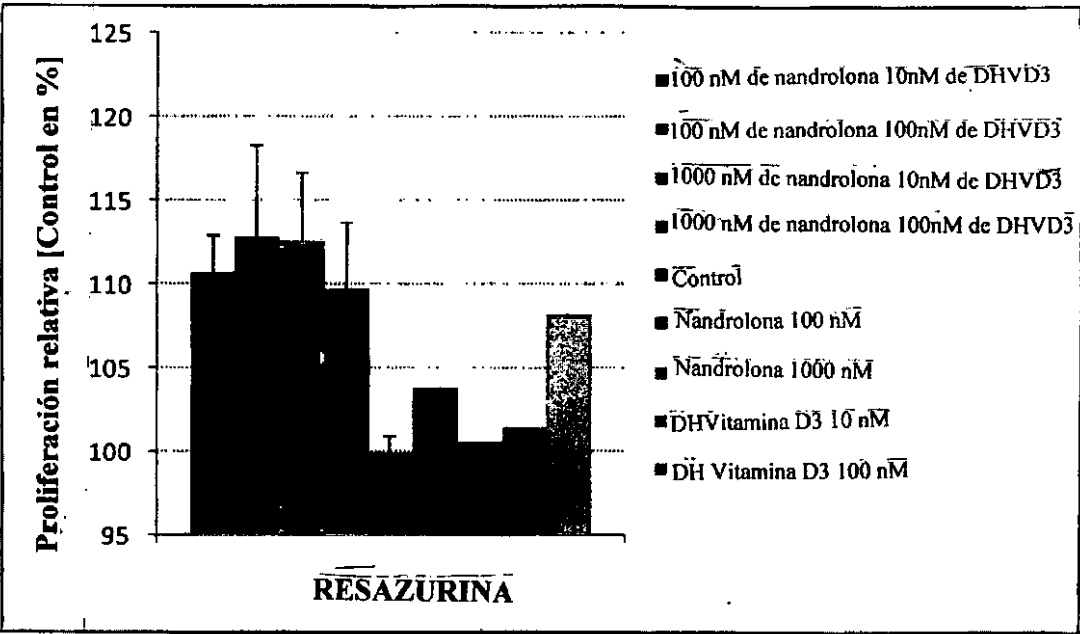


Fig. 3

(a)



(b)



32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/NL2010/050524

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K45/06 A61P43/00 A61P19/10 A61P21/06 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HEDSTRÖM M ET AL: "Positive effects of anabolic steroids, vitamin D and calcium on muscle mass, bone mineral density and clinical function after a hip fracture. A randomised study of 63 women." THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY. BRITISH VOLUME MAY 2002, vol. 84, no. 4, May 2002 (2002-05), pages 497-503, XP002574974 ISSN: 0301-620X cited in the application * p. 498, col. 1, 4 * * p. 497, col. 2, last * * abstract * * p. 502, col. 1, last *; * abstract ----- -/--	1-25
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *8* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 September 2010		Date of mailing of the international search report 06/10/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Laffargue-Haak, T

33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/NL2010/050524

C(Continuation): DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LYRITIS G P ET AL: "Effect of nandrolone decanoate and 1-alpha-hydroxy-calciferol on patients with vertebral osteoporotic collapse. A double-blind clinical trial" BONE AND MINERAL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 27, no. 3, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 209-217, XP022641723 ISSN: 0169-6009 [retrieved on 1994-01-01] * abstract	1-25
Y	SHEFFIELD-MOORE MELINDA ET AL: "Androgen therapy induces muscle protein anabolism in older women" JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM, vol. 91, no. 10, October 2006 (2006-10), pages 3844-3849, XP002574975 ISSN: 0021-972X cited in the application * abstract	1-25
Y	SCHROEDER E TODD ET AL: "Six-week improvements in muscle mass and strength during androgen therapy in older men" JOURNALS OF GERONTOLOGY, SERIES A, BIOLOGICAL SCIENCES AND MEDICAL SCIENCES, WASHINGTON, DC, US, vol. 60, no. 12, 1 December 2005 (2005-12-01), pages 1586-1592, XP009131317 ISSN: 1079-5006 cited in the application * p. 1587 : Study population ; Study Interventions *table 1	1-25
A	CAMPBELL STEPHEN ET AL: "Pharmacological Treatment of Frailty in the Elderly" JOURNAL OF PHARMACY PRACTICE AND RESEARCH, vol. 39, no. 2, June 2009 (2009-06), pages 147-151, XP9131388 ISSN: 1445-937X * p. 148 : Vitamin D * * p. 148-149 : Anabolic Hormones *	1-25
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/NL2010/050524

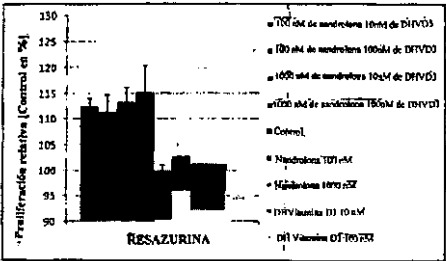
C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FRIED L P ET AL: "Frailty in older adults: evidence for a phenotype." THE JOURNALS OF GERONTOLOGY. SERIES A, BIOLOGICAL SCIENCES AND MEDICAL SCIENCES MAR 2001, vol. 56, no. 3, March 2001 (2001-03), pages M146-M156, XP9131318 ISSN: 1079-5006 cited in the application * p. M156, Appendix: Criteria Used to Define Frailty * -----	1-25

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 045/006	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) ORGANEXT RESEARCH B.V.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 09168522.2	(32) Fecha 24/08/2009	(33) País EP
		(72) Inventor(es) MARJANNA PRINS HELENIUS JAN KLOOSTERBOER	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 24/03/2012		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 03/03/2011	
Fecha de presentación de la solicitud: 23/08/2010		N° publicación: WO 2011/025368 A1	
No. de solicitud PCT/NL2010/050524			
(54) Titulo: METODO PARA EL TRATAMIENTO DE LA FRAGILIDAD			

Resumen:

Revelado es un método de tratamiento o de prevención de la fragilidad en un paciente de edad avanzada, particularmente, teniendo una edad de 60 años o mayor edad. El método provee la administración parenteral acompañante de una combinación de un esteroide anabólico y un compuesto de vitamina D. Una combinación preferida comprende decanoato de nandrolona y colecalciferol (Vitamina D₃). La invención, en una otra preferencia, provee una terapia reforzadora para apoyar a las personas de edad avanzada frágiles, que han experimentado una hospitalización o una cirugía, con el fin de retener la independencia y recuperar sus actividades físicas y mentales regulares.

Fig. 3
(a)



SOBRE CON ARTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 103576

Bogotá D.C., Octubre 21 de 2011 - 17:08:03

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629962	21/10/2011	39.126.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1614 TASA ANUAL A#OS 17 a 20 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE D	935.000.00	935.000.00
				\$935.000.00

SON: *** NOVECIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE ***

Responsable

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-156685- 00000-0000

Fecha: 2011-11-17 12:34:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

COLO: 18885- 841-001-5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 21 de 2011 - 17:08:13

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 106200

Bogotá D.C., Octubre 31 de 2011 - 08:58:26

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	106175	28/10/2011		2.000.00
RECIBO DE CA	999999999	106176	28/10/2011		2.000.00
RECIBO DE CA	999999999	106177	28/10/2011		2.000.00
RECIBO DE CA	999999999	106178	28/10/2011		2.000.00
RECIBO DE CA	999999999	106179	28/10/2011		72.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20.000.00	20.000.00
				\$20.000.00

SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-156685-00000-0000

Fecha: 2011-11-17 12:34:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

COLO: 18885 - 841-001-5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 31 de 2011 - 08:58:26

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

39

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 106201

Bogotá D.C., Octubre 31 de 2011 - 08:58:26

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	106175	28/10/2011		2.000.00
RECIBO DE CA	999999999	106176	28/10/2011		2.000.00
RECIBO DE CA	999999999	106177	28/10/2011		2.000.00
RECIBO DE CA	999999999	106178	28/10/2011		2.000.00
RECIBO DE CA	999999999	106179	28/10/2011		72.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20.000.00	20.000.00
				\$20.000.00

SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-156685-00000-0000

Fecha: 2011-11-17 12:34:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

Colo: 18885-841-001-5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 31 de 2011 - 08:58:28

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 107275

Bogotá D.C., Noviembre 01 de 2011 - 17:10:41

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411754571	01/11/2011	44.764.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-156685-00000-0000

Fecha: 2011-11-17 12:34:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 40

COLO: 18885-841-001-5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 1 de 2011 - 17:10:52



No. 11-156685-00000-0000

Fecha: 2011-11-17 12:34:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE L

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐