

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1

SOLICITUD DE

☐ Corrección de Error Material

☒ Modificación a una Solicitud

2
SOLICITANTE

Nombre SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Dirección Müllerstrasse 178
Teléfono _____ Fax _____
E-Mail _____
Domicilio BERLIN ALEMANIA

IDENTIFICACIÓN

CC ☐ NIT ☐
CE ☐ Otro ☐
Número _____

3
**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre LUIS PATIÑO LEYVA
Dirección Cra 11ª No 94-76 Oficina 308
Bogotá, D C, Colombia
Teléfono 5400240 Fax 5459255
E-Mail _____

IDENTIFICACIÓN

CC ☒ NIT ☐
CE ☐ Otro ☒
Número 2 930.616 TP 2698

4 **Numero de Expediente** 04 117322

5 **Descripción de la corrección o modificación solicitada** **Que se tenga en cuenta la modificación de la solicitud de patente que se tramita en el expediente No 04 117322, para lo cual acompaño un nuevo texto de la memoria descriptiva y reivindicaciones, en el cual se ha modificado la primera reivindicación, de la siguiente manera 17β-estradiol en dosis de 0,5-6,0 mg/día, (en lugar de 1-3 mg/día) La anterior modificación se efectuó en la hoja 4 ,línea 30 de la solicitud PCT publicada (hoja 9 del texto adjunto) y en la reivindicación No 17, originalmente presentada (Artículo 34 de la Decisión 486)**

6 **Comprobante de pago No.** 05 - 65,502 **Fecha** Agosto 29 de 2005

7 **Anexos**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
☒ El poder se encuentra en el expediente Acompaño la sustitución del poder a mi favor
☒ La memoria descriptiva y Reivindicaciones

8

NOMBRE LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA


CC 2 930.616 TP 2698

116 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 05 - 65,302
FECHA : AGOSTO 29 DE 2005

CONSIGNACION



DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	40240239	29/08/2005	3,954,000 00

C O N C E P T O

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	91,000 00
		TOTAL :	\$ 91,000 00

SOM NOVENTA Y UNO MIL PESOS

Ref. 56465

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

117

G. H. LLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

E S D

RE Poder otorgado por la sociedad SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en Berlín, Alemania, a GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o LUIS PATIÑO LEYVA, con facultades para sustituir y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, aquí incluido.

Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, vecino de Bogotá, D C, portador de la tarjeta profesional No 5903, atentamente manifiesto a usted que sustituyo el poder con que obro en la persona de LUIS PATIÑO LEYVA, vecino de Bogotá, D C, portador de la tarjeta profesional No 2698, con las mismas facultades con que me fue conferido para este caso

Atentamente,


GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
C C No 2 878 023 de Bogotá

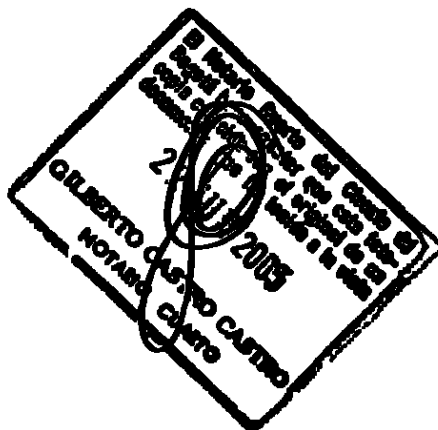
T P No 5903

Acepto la sustitución,

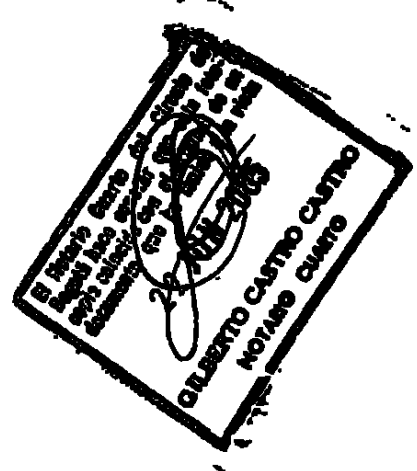
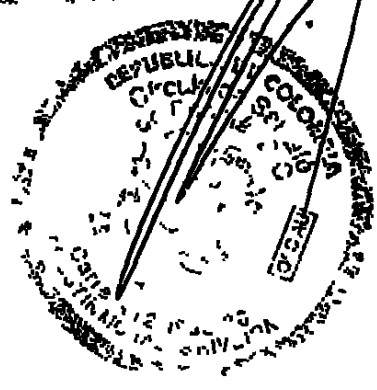

LUIS PATIÑO LEYVA

C C No 2 930 616 de Bogotá

T P No 2698



ATENCION DE FIRMA
NOTA DE COMPARECENCIA PERSONAL
Art 24 PC 1ra Decr 2282 de 1939, art 1 mod 38)
Art 23 Inc 1 a Cuarenta y Uno (41) del circulo
De esta ciudad con, arecio personalmente
Buslaeo
cau con *289802*
apaulda or *sta* tarjeta profesio
del Consejo
Superior di
Il Super n) endencia
Hermann P. Puzo
AUTORIZ. FOT. DIL. COPIA



118 4/

174

7

**TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN EN MUJERES QUE RECIBEN
TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL**

Esta solicitud reivindica y tiene derecho al beneficio de prioridad de la Solicitud de Patente Provisoria de los Estados Unidos Serie N° 60/375 439, presentada el 26 de abril de 2002, que queda incorporada en su totalidad a la presente mediante referencia

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención está dirigida, p ej , a un método para reducir la tensión arterial y lograr el efecto de una terapia de reemplazo hormonal (TRH) en una hembra hipertensa humana (mujer) que recibe TRH, que comprende la administración a la mujer de una dosis efectiva de drospirenona y un estrógeno En una realización, la mujer toma simultáneamente medicación antihipertensiva

La drospirenona (DRSP) es un derivado progestágeno de la 17- α -espirolactona que, en combinación con estrógenos, se utiliza para la terapia de reemplazo hormonal (TRH), p ej , en mujeres posmenopáusicas El inventor de la presente descubrió en forma inesperada que cuando a las mujeres hipertensas que necesitan TRH, p ej , mujeres que ya están tomando medicación antihipertensiva, se les administra una combinación de DRSP y estrógeno, su tensión arterial se reduce inesperadamente, en comparación con las mujeres que toman solamente un antihipertensivo

118 119

En una realización de la invención, el estrógeno es etinil estradiol, 17 β -estradiol o un éster del mismo, o un estrógeno conjugado, la composición se administra por vía oral, transdérmica o inyectable, de preferencia por vía oral, el estrógeno es el 17 β -estradiol, en dosis aproximadamente de 1-3 mg/día, y la drospirenona en dosis de aproximadamente 1-3 mg/día, la mujer es posmenopáusica, y/o la hipertensión es una hipertensión leve o una hipertensión severa

En una realización, una mujer tratada con el método de la invención no está tomando medicación antihipertensiva Ver, p ej , el Ejemplo 3 de la presente

En otra realización, la mujer a la que se administra la combinación de la invención también toma medicación antihipertensiva, comenzada antes o después de administrársele la combinación, o comenzada simultáneamente con la administración de dicha combinación La medicación antihipertensiva puede ser, p ej , un diurético, un bloqueante α -adrenérgico, un bloqueante neuronal adrenérgico, un vasodilatador, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina I (ECA), un bloqueante del canal del calcio o un inhibidor de la renina, típicamente es un inhibidor de la ECA

En otra realización de la invención, la tensión arterial de la mujer hipertensa a la que se administró la

10
✓ 120 ✓

combinación de drospirenona y estradiol sin una medicación antihipertensiva, también se redujo en forma inesperada, ver Ejemplo 3

Una mujer apta para ser tratada con el método de la invención es hipertensa (sufrir de hipertensión, tiene elevada la tensión arterial) Puede sufrir de cualquier grado de hipertensión, p ej , en el límite ('borderline'), leve (p ej , estadio 1) o hipertensión severa

La tensión arterial que se reduce puede ser únicamente la diastólica, la sistólica o la media, y/o la tensión arterial, o combinaciones de las mismas, y puede ser tensión arterial medida con monitoreo ambulatorio o en el consultorio médico (preferentemente, con monitoreo ambulatorio), medida en reposo o durante el esfuerzo, durante el día y/o por la noche, y/o en cualquier momento deseable después de la administración de la combinación de la invención Típicamente, la tensión arterial se reduce dentro del lapso aproximado de los 14 días posteriores a la administración de la combinación

La tensión arterial se puede medir con una variedad de procedimientos convencionales Algunos de los métodos para monitorear la tensión arterial en sujetos humanos se pueden ver en los Ejemplos de la presente

Una mujer apta para el tratamiento con el método de la invención necesita terapia de reemplazo hormonal (TRH)

Típicamente, la mujer es menopáusica o posmenopáusica. En la presente, los términos "menopausia" y "menopáusica/o" incluyen tanto los estados perimenopáusicos como posmenopáusicos. Las mujeres que necesitan TRH incluyen aquellas mujeres que, como consecuencia del proceso normal de envejecimiento, han entrado o comienzan a entrar en la menopausia, o bien mujeres que han cesado de menstruar por causas no relacionadas con la edad, p ej , debido a esfuerzos excesivos o como consecuencia de una intervención quirúrgica (p ej , histerectomía, ooforectomía).

En una realización, una mujer tratada con el método de la invención está tomando medicación antihipertensiva, p ej , ya está tomando una medicación antihipertensiva antes de que se le administre la combinación de la invención, o comienza a tomar una medicación antihipertensiva concomitantemente con la administración de la invención o con posterioridad al comienzo de dicha administración. El intervalo entre el comienzo del tratamiento con medicación antihipertensiva y la administración de la combinación de la invención no es un factor crítico. En una realización de preferencia, la disminución de la tensión arterial en una mujer que recibe una combinación de la invención es superior a la disminución que se logra cuando se administra únicamente la medicación antihipertensiva.

Las mujeres tratadas con el método de la invención pueden estar tomando cualquiera de una serie de medicaciones antihipertensivas convencionales (medicaciones que son efectivas para reducir o atenuar la hipertensión) incluyendo, p ej , diuréticos, bloqueantes α - y/o β -adrenérgicos, agentes que actúan sobre el SNC, bloqueantes neuronales adrenérgicos, vasodilatadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA), bloqueantes del canal del calcio, inhibidores de la renina u otros agentes antihipertensivos o combinaciones de los mismos

Los diuréticos incluyen, p ej , acetazolamida, amilorida, bendroflumetiazida, benzotiazida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, ciclotiazida, ácido etacrínico, furosemida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indacrinona (mezcla racémica o únicamente el enantiómero (+) o el (-), o una relación manipulada, p ej , de 9 1 de dichos enantiómeros, respectivamente), metolazona, meticlotiazida, muzolimina, politiazida, quinetazona, etacrinato sódico, nitroprusiato sódico, ticrinafeno, triamtereno, y triclormetiazida

Los agentes bloqueantes α -adrenérgicos incluyen, p ej , dibenamina, fentolamina, fenoxibenzamina, prazosina, y tolazolina

Los agentes bloqueantes β -adrenérgicos incluyen, p ej , atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, y

103 9
123

diversos otros agentes que figuran listados en la USP
5 001 113

Los agentes que actúan sobre el SNC incluyen, p ej ,
clonidina y metildopa

Los agentes bloqueantes neuronales adrenérgicos
incluyen, p ej , guanetidina, reserpina y otros alcaloides
de la rauwolfia, como la rescinamina

Los vasodilatadores incluyen, p ej , diazoxida,
hidralazina, y minoxidil

Ⓢ Los bloqueantes del canal del calcio incluyen, p ej ,
los que figuran listados en la USP 5 001 113

Los inhibidores de la renina incluyen, p ej ,
pepstatina y los inhibidores de la renina di o
tripeptídicos que figuran listados en la USP 5 001 113 y
sus respectivas referencias

Otros agentes antihipertensivos incluyen, p ej ,
aminofilina, criptenamina acetatos y tanatos, deserpidina,
meremetoxilina procaína, pargilina, y tirmetafan camsilato

Ⓢ En un caso típico, una mujer que está siendo tratada
con el método de la invención está tomando un inhibidor de
la ECA, como, p ej , benazepril, captopril, enalapril,
enalaprilato, fosinopril, lisinopril, pentopril, quinapril,
quinaprilato, ramipril, transolapril, zofenopril, péptidos
como los descritos en la USP 6 232 438 y en las
referencias allí citadas, compuestos como los descritos en

la USP 6 300 362, agentes como los listados en la USP 5 001 113, y similares

Estos agentes antihipertensivos se administran de acuerdo con los métodos convencionales, utilizando dosis, equipos, regímenes y vías de administración convencionales

En los métodos de terapia de reemplazo hormonal se puede usar cualquiera de una variedad de estrógenos, como es bien conocido en el arte. Dichos estrógenos incluyen, p ej, etinil estradiol, mestranol, estradiol (especialmente el 17- β -estradiol, conocido como E2) y ésteres de los mismos (p ej, valerato, acetato, benzoato o undecilato), estriol, estriol succinato, poliestriol fosfato, estrona, estrona sulfato, estrógenos naturales o sintéticos y estrógenos conjugados

La DRSP se puede obtener comercialmente (p ej, de Schering Aktiengesellschaft) o se la puede sintetizar con métodos convencionales, p ej, de acuerdo con los métodos revelados en la USP 6 121 465 y en *Drugs of the Future* 2000 25 (12), 1247-1256

La DRSP y un estrógeno se pueden administrar a una paciente siguiendo los métodos convencionales, utilizando regímenes de administración, equipos, vías de administración y dosis convencionales, todos los cuales son bien conocidos por los expertos en el arte

125

/

Los regímenes son los convencionales y son bien conocidos en el arte para efectuar la TRH. El estrógeno y la DRSP se pueden administrar simultáneamente durante cualquier período de tiempo, p ej , diariamente, de 1 a 4 veces por semana, semanalmente, de 2 a 3 semanas por mes, etc. Los dos componentes se pueden administrar por separado (como se revela, p ej , en la USP 6 083 528), p ej , por medio de un equipo convencional o como preparado combinado (p ej , un comprimido o cápsula).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar mediante alguna de una variedad de vías de administración, incluyendo, p ej , la oral (p ej , soluciones, suspensiones, comprimidos, grageas o píldoras), la parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares o intraarteriales, o por medio de infusiones), pulverizador para inhalación, la vía transdérmica, rectal o la administración vaginal (p ej , óvulos o cremas vaginales). Los dos componentes pueden administrarse por la misma vía o por vías diferentes (p ej , estrógeno por vía transdérmica y DRSP por vía intravaginal).

La dosis "efectiva" para lograr el efecto de una terapia de reemplazo hormonal es aquella que previene o disminuye (atenúa) los efectos o síntomas fisiológicos adversos que resultan de la reducción de la cantidad de

estrógenos, tales como, p ej y entre muchos otros, la descalcificación ósea y la consiguiente deformación estructural La dosis de la composición de la invención que es "efectiva" para reducir la tensión arterial es la que permite obtener una disminución medible de la tensión arterial Con los métodos de la invención se puede administrar cualquier dosis efectiva, preferiblemente una formulación con dosis bajas

Las dosis efectivas de los estrógenos son convencionales y bien conocidas en el arte Las dosis típicas aproximadas para la administración oral son, p ej , etinil estradiol (0,001-0,030 mg/día), mestranol (5-25 mcg/día), estradiol (incluido el 17- β estradiol), (0,5-6 mg/día), poliestriol fosfato (2-8 mg) y estrógenos conjugados (0,3-1,2 mg/día) Las dosis para otras vías de administración serán evidentes para un experto en el arte

Por ejemplo, las dosis transdérmicas varían de acuerdo con la eficacia de la absorción del vehículo empleado

Las dosis efectivas de drospirenona son también convencionales y bien conocidas en el arte Las dosis típicas para la administración oral varían aproximadamente entre 1,0 y 3,0 mg/día

Las combinaciones de preferencia de la invención incluyen, para la administración oral, 3 mg DRSP / 1 mg E2 y 1 mg DRSP / 1 mg E2

Queda entendido, desde ya, que la dosis específica y la frecuencia de administración para una paciente en particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto químico específicamente utilizado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de dicho compuesto, la edad, el peso, el estado general, el sexo, la dieta, la vía y el horario de administración, la velocidad de excreción, la combinación de drogas, la severidad del cuadro y la terapia que esté recibiendo ya la paciente

Como el método de la presente invención involucra el logro de la TRH, necesariamente las dosis individuales de estrógeno y DRSP se administran durante períodos prolongados, es decir, más de un mes, usualmente por lo menos varios meses, comúnmente durante uno o más años y a menudo durante una o más décadas. Durante dicho período, la dosis individual del estrógeno o de la DRSP, o la de ambas drogas, puede ser modificada por lo menos una vez, a menudo dos o más veces y, usualmente, los incrementos se hacen en forma escalonada hasta encontrar la dosis mínima terapéutica efectiva. Con frecuencia, se la puede volver a disminuir, a medida que la paciente pasa de la perimenopausia a la posmenopausia, porque la dosis de estrógeno para prevenir la descalcificación ósea

menopáusica usualmente es superior a la dosis que se necesita para tratar las molestias del climaterio

Las composiciones de la invención se pueden formular siguiendo las prácticas farmacéuticas aceptadas, con vehículo, transportador, excipiente, aglutinante, conservante, estabilizador, saborizante y/o adyuvante, etc convencionales y farmacéuticamente aceptables para cada tipo de forma farmacéutica

Las formulaciones para la administración oral son las convencionales en el arte. Por ejemplo, los comprimidos generalmente contienen un transportador farmacéuticamente aceptable, p ej, un aglutinante como goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina, un excipiente como fosfato dicálcico o celulosa, un agente desintegrador como almidón de maíz o ácido algínico, un lubricante, como el estearato de magnesio, y/o un edulcorante o saborizante. Cuando la forma farmacéutica es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo antes mencionado, un transportador líquido, como un aceite graso.

Pueden estar presentes diversos otros materiales, como recubrimientos u otros elementos para modificar de otro modo la forma física farmacéutica. Por ejemplo, los comprimidos o cápsulas pueden estar recubiertos con shellac, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, agua, alcohol o similares como

129 18
129

transportador, glicerol como solubilizante, sacarosa como edulcorante, metil y propil parabens como conservantes y un colorante y saborizante como el de cereza o naranja. Cuando se las administra oralmente como suspensión, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina para aumentar el volumen, ácido algínico o alginato sódico como agente de suspensión, metilcelulosa para aumentar la viscosidad y edulcorantes/saborizantes conocidos en el arte. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, desintegradores, diluyentes y lubricantes conocidos en el arte.

Las formulaciones aptas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Las soluciones son estables y están preservadas contra la acción contaminante de microorganismos tales como las bacterias y los hongos. Las soluciones o suspensiones inyectables se pueden formular con los métodos conocidos en el arte, utilizando diluyentes o solventes aptos, no tóxicos, parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3 butanediol, agua, solución Ringer o solución isotónica de cloruro de sodio, o agentes dispersantes o humidificantes aptos, como aceites.

fijados, blandos, estériles, incluyendo los mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo el ácido oleico

Para la administración por vía rectal en forma de supositorios, estas composiciones se pueden preparar mezclando la droga con un excipiente apto no irritante, como manteca de cacao, ésteres glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero se licúan y/o disuelven en la cavidad rectal, liberando la droga

Métodos para formular composiciones para TRH para aplicación local (p ej , como líquidos viscosos extruibles, preparados semisólidos como geles, ungüentos y cremas, o sólidos untables, como una barra desodorante) y para aplicarlas a una paciente, p ej , a una superficie como la piel o mucosas, figuran revelados en la USP 6 083 528

En los ejemplos precedentes y en los que siguen, todas las temperaturas se consignan sin corregir en grados Celsius y, excepto indicación en contrario, todas las partes y porcentajes son por peso

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra la variación respecto de la línea de base (día 1 pretratamiento) de la tensión arterial sistólica de 24 horas en el día de tratamiento 14

La Figura 2 muestra la variación media respecto de la línea de base (día 1 pretratamiento) de la tensión arterial diastólica de 24 horas en el día de tratamiento 14

La Figura 3 muestra las variaciones de la tensión arterial sistólica de 24 horas, medida con monitoreo ambulatorio, respecto de la línea de base (día 1 pretratamiento) en estado estable (día 14) en pacientes (mujeres posmenopáusicas con hipertensión leve mantenidas con enalapril maleato 20 mg/día durante el período de tratamiento) que recibían DRSP/E2 o placebo Las líneas horizontales representan las medias

La Figura 4 muestra las variaciones de la tensión arterial diastólica de 24 horas, medida con monitoreo ambulatorio, respecto de la línea de base (día 1 pretratamiento) en estado estable (día 14) en pacientes (mujeres posmenopáusicas con hipertensión leve mantenidas con enalapril maleato 20 mg/día durante el período de tratamiento) que recibían DRSP/E2 o placebo Las líneas horizontales representan las medias

La Figura 5 muestra las variaciones diurnas y nocturnas de la tensión arterial sistólica de 24 horas medida con monitoreo ambulatorio respecto de la línea de base (día 1 pretratamiento) en estado estable (día 14) en pacientes (mujeres posmenopáusicas con hipertensión leve mantenidas con enalapril maleato 20 mg/día durante el

período de tratamiento) que recibían DRSP/E2 o placebo
Las líneas horizontales representan las medias

La Figura 6 muestra las variaciones diurnas y nocturnas de la tensión arterial diastólica de 24 horas medida con monitoreo ambulatorio respecto de la línea de base (día 1 pretratamiento) en estado estable (día 14) en pacientes (mujeres posmenopáusicas con hipertensión leve mantenidas con enalapril maleato 20 mg/día durante el período de tratamiento) que recibían DRSP/E2 o placebo
Las líneas horizontales representan las medias

La Figura 7 muestra la tensión arterial sistólica media a lo largo de los días del estudio (medida en consultorio, excepto en los días 1 y 14, que corresponden a la tensión arterial media de 24 horas medida en forma ambulatoria) El día 1 del estudio corresponde al día 1 pretratamiento

La Figura 8 muestra la tensión arterial diastólica media a lo largo de los días del estudio (medida en consultorio, excepto en los días 1 y 14, que corresponden a la tensión arterial media de 24 horas medida en forma ambulatoria) El día 1 del estudio corresponde al día 1 pretratamiento

EJEMPLOS

Ejemplo I Administración de DRSP / E2 a mujeres posmenopáusicas con hipertensión leve tratadas con un inhibidor de la ECA - Métodos

Este estudio fue doble ciego, randomizado, con 2 grupos paralelos, para comparar los efectos de DRSP 3 mg / E2 1 mg versus placebo sobre la tensión arterial de 24 horas medida con monitoreo ambulatorio en mujeres posmenopáusicas con hipertensión leve tratadas con (p ej , mantenidas con) enalapril maleato 10 mg dos veces diarias

Pacientes

Para ser incluida en el estudio, cada paciente debía cumplir los siguientes criterios ausencia de otras enfermedades concomitantes, posmenopausia (natural o quirúrgica), 45-75 años de edad, en tratamiento con el inhibidor de la ECA enalapril maleato (dosis diaria de 10 mg 2 veces al día durante un mínimo de 7 días) por hipertensión leve, peso no inferior a 100 libras y dentro $\pm$ 15% de lo normal de acuerdo con su altura y contextura Las pacientes tenían una tensión arterial sistólica igual o inferior a 150 mm Hg y una tensión arterial diastólica igual o inferior a 90 mm Hg Las pacientes debían tener en la etapa de análisis ('screening') un potasio sérico entre 3,5 y 4,5 mEq/l y una depuración de creatinina superior a 60 ml/min Se excluyeron del estudio a las pacientes que, durante las evaluaciones en el período de análisis,

✓

presentaban cualquiera de los siguientes criterios valores de laboratorio anormales clínicamente significativos y anomalías electrocardiográficas (ECG), antecedentes de enfermedades significativas, antecedentes de abuso de drogas o alcohol durante los 10 últimos años, pruebas positivas para la hepatitis B o C o para el VIH, diagnóstico previo de cáncer de cualquier tipo, fumadoras durante el año anterior, que hubieran donado una pinta o más de sangre durante los 3 meses previos al estudio o que tuvieran sensibilidad conocida a la terapia estrogénica, a la DRSP o al enalapril

Diseño del estudio

Fue un estudio randomizado, doble ciego con 2 grupos paralelos Los tratamientos fueron

Droga del ensayo	Enalapril maleato, un comprimido de 10 mg por vía oral, dos veces diarias + DRSP (3 mg) / E2 (1 mg) en un comprimido oral diario durante 14 días
Placebo	Enalapril maleato un comprimido de 10 mg por vía oral, dos veces diarias + un comprimido oral diario de placebo con apariencia igual al de DRSP / E2 durante 14 días

Las pacientes comenzaron a tomar enalapril por lo menos 7 días antes del período de tratamiento y lo continuaron a lo largo de toda la duración del mismo (14 días) De conformidad con los criterios mencionados, 24

12/ 2/ 135

mujeres posmenopáusicas fueron randomizadas a uno de los tratamientos descritos más arriba. El estudio se realizó principalmente en pacientes ambulatorias. En el Día 1 de Pretratamiento, las pacientes ingresaron a la clínica para las evaluaciones de 24 horas de la tensión arterial con monitoreo ambulatorio y las pruebas de laboratorio. El Día 1 de Tratamiento, las pacientes fueron dadas de alta de la clínica, después de recibir sus respectivas dosis, con lo que se inició la fase de tratamiento de 14 días que consistió en tratamiento activo o con placebo, continuando en todos los casos la terapia con enalapril. Las pacientes volvieron a la clínica el Día 2 de Tratamiento y posteriormente cada 2 días (hasta el Día 12 de Tratamiento) para las evaluaciones de seguridad de laboratorio y el dosaje de las concentraciones plasmáticas de DRSP. El Día 14 de Tratamiento, las pacientes volvieron a la clínica durante un período de aproximadamente 24 horas, durante el cual se les administró la última dosis de la droga del estudio y se hicieron las mediciones de la tensión arterial con monitoreo ambulatorio de 24 horas y las evaluaciones de laboratorio.

Monitoreo ambulatorio de la tensión arterial

El monitoreo ambulatorio de la tensión arterial ('ABPM') se realizó usando un Spacelabs Inc Modelo 90207 (Spacelabs Inc, Redmond Washington) en el Día 1

156 2/2
136
19

Pretratamiento y en el Día 14 de Tratamiento del estudio, siguiendo un protocolo estándar. Se inicializó el monitor de cada paciente y el manguito para la tensión arterial se colocó en el brazo no predominante. Se hicieron cinco lecturas para correlación utilizando un esfigmomanómetro de mercurio (Baumanometer, W A Baum Co, Inc, Copiague, Nueva York) a fin de verificar la calibración del monitor.

Las lecturas se registraron cada 20 minutos durante el período entre las 7 a m y las 11 p m y posteriormente cada 30 minutos entre las 11 p m y las 7 a m. Al cabo de 24 horas se concluyó el monitoreo de la tensión arterial y se retiró el monitor. Los datos del ABPM se transmitieron luego a Biomedical Systems para su análisis, utilizando un módem conectado a una línea telefónica dedicada. Las pacientes fueron instruidas para que mantuvieran inmóvil el brazo durante el registro de la tensión arterial. No se autorizaron las duchas ni los esfuerzos extremos.

Evaluaciones de laboratorio

La Actividad de la Renina Plasmática ('PRA') se midió dosando la generación de Angiotensina I a partir del angiotensinógeno utilizando un radio inmunoensayo ('RIA') comercial. Las muestras de sangre se tomaron en ayunas 24 horas antes de la administración (hora cero, Día 1 Pretratamiento), por lo menos 1 hora después de levantarse a la mañana y aproximadamente a la misma hora en el Día 1.

Pretratamiento y en el Día 14 de Tratamiento Además, las pacientes tenían que estar levantadas 30 minutos antes de la extracción de la muestra Las pacientes debían abstenerse de tomar medicaciones, preferiblemente durante las 3 semanas anteriores a la extracción de la muestra de sangre

La aldosterona sérica se dosó con un RIA comercial La sangre se extrajo 24 horas antes de la administración (hora cero, Día 1 Pretratamiento) Las pacientes estuvieron levantadas durante 2 horas antes y durante la extracción de sangre y se abstuvieron de tomar medicaciones, preferiblemente durante las 3 semanas anteriores a la extracción de la muestra de sangre

Métodos estadísticos

Los datos de 24 horas de la tensión arterial media sistólica y diastólica se analizaron con un ANCOVA usando los valores de línea de base (Día 1 Pretratamiento) como covariables Se asumió que los datos de tensión arterial tenían una distribución normal con variancias comunes Las fuentes de variación fueron los tratamientos (factor fijo con los niveles de drogas del ensayo y el placebo), y el valor de línea de base (covariable) La bondad del ajuste se verificó usando un trazado residual La hipótesis sometida a ensayo fue $H_0: \mu_T = \mu_P$ versus la alternativa $H_1: \mu_T \neq \mu_P$ a un nivel de significancia del 5% La variación

individual respecto de la línea de base de la tensión sistólica y diastólica de 24 horas, los datos de tensión arterial diurna y nocturna se analizaron usando una prueba de t apareada

Ejemplo II Administración de DRSP / E2 a mujeres posmenopáusicas con hipertensión leve tratadas con un inhibidor de la ECA - resultados

Datos demográficos

Un total de 24 mujeres posmenopáusicas con hipertensión leve pero sin otras enfermedades concomitantes fueron randomizadas en este estudio doble ciego con dos grupos paralelos. Las pacientes eran mujeres posmenopáusicas con una media de edad ($\pm$ desviación estándar [DE]) de 57 ± 5 , 62 ± 6 años, y un peso de 77 ± 11 , 70 ± 7 kg, en el grupo placebo y el grupo de tratamiento DRSP/E2, respectivamente. La población del estudio incluyó caucásicas (4%), afroamericanas (4%) e hispanicas (92%). Las veinticuatro pacientes completaron el estudio.

125 24
13a
22

Tensión arterial y frecuencia cardíaca con monitoreo ambulatorio de 24 horas

La Tabla 1 presenta un resumen de los datos de tensión arterial medida con monitoreo ambulatorio de 24 horas en el grupo placebo y el grupo de tratamiento con DRSP/E2

Tabla 1 Medición de la tensión arterial con monitoreo ambulatorio de 24 horas (mm Hg) Los datos están expresados como media (DE)



Día 1 Pretratamiento				Día 14 Tratamiento			
Placebo +		DRSP/E2 +		Placebo +		DRSP/E2 +	
Inhibidor de la ECA		Inhibidor de la ECA		Inhibidor de la ECA		Inhibidor de la ECA	
(n = 12)		(n = 12)		(n = 12)			
Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica
139 (12)	83 (8)	139 (19)	80 (7)	139 (11)	83 (9)	130* (16)	75** (5)

ECA = enzima convertidora de la angiotensina, DRSP = drospirenona E2 = estradiol

*p=0,006 Media corregida Día 14 Tratamiento línea de base DRSP/E2 versus placebo

**p=0,003 Media corregida Día 14 Tratamiento línea de base DRSP/E2 versus placebo

140
206

Tanto la tensión arterial sistólica como la diastólica fueron significativamente menores en el grupo DRSP/E2 en comparación con el grupo placebo. Las declinaciones reajustadas respecto de la línea de base fueron de 9 mm Hg ($p = 0,006$) para la sistólica y de 6 mm Hg ($p = 0,003$) para la diastólica. Ver Figuras 1 y 2. Las variaciones respecto de la línea de base de la tensión arterial sistólica y diastólica para cada paciente se presentan en las Figuras 3 y 4. No se registró variación significativa en la tensión arterial sistólica ni diastólica en el grupo placebo entre el Día 1 Pretratamiento (línea de base) y el Día 14 de Tratamiento. En el grupo DRSP/E2, la tensión arterial sistólica/diastólica media declinó de 139/80 mm Hg en la línea de base a 130/75 mm Hg el Día 14 de Tratamiento. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento DRSP/E2 y placebo en la variación respecto de la línea de base tanto en la tensión arterial sistólica ($p = 0,014$) como en la diastólica ($p = 0,007$).

Las variaciones respecto de la línea de base en la tensión arterial sistólica y diastólica diurna y nocturna en los grupos placebo y DRSP/E2 se presentan en las Figuras 5 y 6. No hubo variación significativa respecto de la línea de base en la tensión arterial sistólica ni diastólica en el grupo placebo, tanto durante el monitoreo

diurno como en el nocturno. En cambio, en el grupo DRSP/E2 hubo una disminución significativa en la tensión arterial diurna sistólica ($p = 0,007$) y diastólica ($p = 0,006$) en comparación con la línea de base. La tensión arterial nocturna no presentó variaciones significativas.

Las variaciones medias de la tensión arterial horaria sistólica y diastólica medidas con monitoreo ambulatorio de 24 horas en la línea de base y el Día 14 se presentan en las Figuras 7 y 8. La variación media respecto de la línea de base en las pacientes del grupo placebo fluctuó alrededor de la línea cero, indicando la ausencia de una tendencia durante el período de monitoreo de 24 horas. En cambio, en las pacientes del grupo DRSP/E2, la variación media respecto de la línea de base estuvo generalmente por debajo de la línea cero, indicando un efecto hipotensor sostenido consistente.

Las variaciones de la frecuencia cardíaca diurna y nocturna medida con monitoreo de 24 horas en el Día 1 Pretratamiento y el Día 14 de Tratamiento no presentaron diferencias entre los grupos placebo y DRSP/E2.

Parámetros farmacodinámicos séricos y plasmáticos

Las variaciones de la PRA y la aldosterona sérica entre el Día 1 Pretratamiento y el Día 14 de Tratamiento exhibieron una considerable variabilidad individual. La variación de la PRA (media (DE)) fue de 1,13 (2,12) ng/ml/h.

183 28
6 143

en el grupo DRSP/E2 y no difirió de la del grupo placebo, que fue de 2,3 (5,1) ng/ml/h, $p = 0,50$. En cambio, la aldosterona sérica aumentó en 2,6 (4,5) ng/dl en el grupo DRSP/E2, y cayó en 0,3 (5,5) ng/dl en el grupo placebo, diferencia que estuvo próxima a la significativa ($p = 0,08$). En las pacientes tratadas con DRSP/E2, los aumentos observados de la aldosterona sérica en comparación con la línea de base son compatibles con un leve efecto anti-mineralocorticoide debido a la DRSP. Los datos farmacocinéticos y las evaluaciones séricas de seguridad del potasio se informan en Karara et al (2001), J Clin Pharmacol 41, 1014-1033.

Ejemplo III Administración de DRSP/E2 a mujeres posmenopáusicas hipertensas que no están tratadas con un inhibidor de la ECA

En un estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado para estudiar el efecto sobre el endometrio de 1142 mujeres posmenopáusicas tratadas durante un año con una de cuatro dosis de DRSP (0,5, 1, 2 y 3 mg) en comparación con E2 solamente, la tensión arterial sistólica y diastólica media disminuyó respecto de la línea de base en todos los grupos de tratamiento. En un análisis *post hoc* de un subgrupo de mujeres (E2 1 mg N = 15, E2 1 mg + 0,5 mg DRSP N = 20, E2 1 mg + 1 mg DRSP N = 27, E2 1 mg + 2 mg DRSP N = 15, E2 1 mg + 3 mg DRSP N = 25) con TA elevada en la línea de base (TA

sistólica ≥ 140 mm Hg y o TA diastólica ≥ 90 mm Hg, la tensión arterial sistólica y diastólica media disminuyó en todos los grupos al cabo de 11 semanas, si bien se observó una mayor disminución media en los valores sistólicos. La disminución media de la tensión arterial sistólica fue mayor en los grupos DRSP + E2 (-8,9 mm Hg a -12,7), en comparación con el grupo tratado con E2 solamente (-3,7 mm Hg). Esta disminución media resultó estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en todos los grupos DRSP + E2.

A partir de la descripción precedente, un experto en el arte puede ponderar fácilmente las características esenciales de esta invención y, sin apartarse del espíritu ni de los alcances de la misma, podrá introducir cambios y modificaciones a la invención para adaptarla a diversos usos y cuadros.

Se considera que un experto en el arte, sin necesidad de elaboración ulterior, puede utilizar la descripción precedente en toda su magnitud. Por lo tanto, las realizaciones específicas de preferencia mencionadas deben interpretarse a título meramente ejemplificativo y de ningún modo con carácter limitativo del resto de la revelación.

La revelación completa de todas las aplicaciones, patentes y publicaciones citadas anteriormente y en las

figuras quedan incorporadas en su totalidad a la presente mediante referencia

Entre los aspectos de la invención se incluye un método para reducir la tensión arterial y lograr el efecto de una terapia de reemplazo hormonal (TRH) en un mamífero hembra humano (mujer) con hipertensión que recibe TRH, y que comprende la administración a dicha mujer de cantidades efectivas de drospirenona (DRSP) y un estrógeno, en el cual dicha combinación se administra por vía oral, transdérmica o inyectable, en el cual dicho estrógeno es el etinil estradiol, el 17β -estradiol, o un estrógeno conjugado, en el cual el estrógeno es el 17β -estradiol en dosis de 1-3 mg/día, y la drospirenona en dosis de 1-3 mg/día, y/o en el cual las mujeres son posmenopáusicas

Otro aspecto es un método para reducir la tensión arterial y lograr el efecto de una terapia de reemplazo hormonal (TRH) en una hembra humana (mujer) hipertensa que recibe TRH, en el cual dicha mujer está tomando medicación antihipertensiva, que comprende la administración a dicha mujer de cantidades efectivas de drospirenona (DRSP) y de un estrógeno, en el cual la mujer comienza a tomar la medicación antihipertensiva antes o después de que se le administre dicha combinación, en el cual la mujer comienza a tomar la medicación antihipertensiva conjuntamente con la administración de dicha combinación, en el cual dicha

medicación antihipertensiva es un diurético, un bloqueante α -adrenérgico, un bloqueante neuronal adrenérgico, un vasodilatador, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA), un bloqueante del canal del calcio o un inhibidor de la renina, en el cual dicha combinación se administra por vía oral, transdérmica o inyectable, en el cual dicho estrógeno es el etinil estradiol, el 17β -estradiol, o un estrógeno conjugado, en el cual el estrógeno es el 17β -estradiol en dosis de 1-3 mg/día, y la drospirenona en dosis de 1-3 mg/día, y/o en el cual la mujer es posmenopáusica

En otro aspecto, la tensión arterial de la mujer hipertensa que recibió la combinación de drospirenona y estradiol sin una medicación antihipertensiva también se redujo en forma inesperada, ver Ejemplo 3

Se reivindica lo siguiente

1 Un método para reducir la tensión arterial y lograr el efecto de terapia de reemplazo hormonal (TRH) en una paciente hembra humana hipertensa, que comprende administrar a dicha paciente drospirenona (DRSP) en dosis de 0,5-3 mg/día y 17 β -estradiol en dosis de 0,5-6,0 mg/día

2 El método de la reivindicación 1, que comprende además la administración de medicación antihipertensiva a dicha paciente

3 El método de la reivindicación 2, en el cual dicha paciente comenzó a tomar la medicación antihipertensiva antes de iniciarse la administración de dicha DRSP y dicho 17 β -estradiol

4 El método de la reivindicación 2, en el cual dicha medicación antihipertensiva se administra conjuntamente con la administración de dicha DRSP y dicho 17 β -estradiol

5 El método de la reivindicación 2, en el cual la administración de dicha medicación antihipertensiva se inicia después de iniciarse la administración de dicha DRSP y dicho 17 β -estradiol

6 El método de la reivindicación 2, en el cual dicha medicación antihipertensiva es un diurético, un bloqueante α -adrenérgico, un bloqueante β -adrenérgico, un agente que actúa sobre el SNC, un bloqueante neuronal adrenérgico, un vasodilatador, un inhibidor de la enzima

443 24
31 148

convertidora de la angiotensina I (ECA), un bloqueante del canal del calcio, un inhibidor de la renina o una combinación de los mismos

7 El método de la reivindicación 6, en el cual dicha medicación antihipertensiva es un inhibidor de la ECA

8 El método de la reivindicación 7, en el cual dicho inhibidor de la ECA es benazepril, captopril, enalapril, enalaprilato, fosinopril, lisinopril, pentopril, quinapril, quinaprilat, ramipril, transolapril, o zofenopril

9 El método de la reivindicación 1, en el cual dicha DRSP y dicho 17 β -estradiol se administran por vía oral, transdérmica o inyectable

10 El método de la reivindicación 9, en el cual dicha DRSP y dicho 17 β -estradiol se administran por vía oral

11 El método de la reivindicación 2, en el cual dicha medicación antihipertensiva es enalapril maleato

12 El método de la reivindicación 1, en el cual la paciente es perimenopáusica, menopáusica o posmenopáusica

13 El método de la reivindicación 1, en el cual dicha hipertensión es leve o severa

14 El método de la reivindicación 1, en el cual dicha dosis de DRSP es de 3 mg y dicha dosis de 17 β -estradiol es de 1 mg

149 30
149

15 El método de la reivindicación 1, en el cual dicha dosis de DRSP es de 2 mg y dicha dosis de 17 β -estradiol es de 1 mg

16 El método de la reivindicación 1, en el cual dicha dosis de DRSP es de 1 mg y dicha dosis de 17 β -estradiol es de 1 mg

17 El método de la reivindicación 1, en el cual dicha dosis de DRSP es de 0,5 mg y dicha dosis de 17 β -estradiol es de 1 mg



150 76
38 156

RESUMEN

Se describe un método para reducir la tensión arterial y lograr el efecto de una terapia de reemplazo hormonal (TRH) en una mujer hipertensa que recibe TRH, y que comprende administrar a la mujer dosis efectivas de drospirenona y un estrógeno. En una realización, la mujer ya está tomando medicación antihipertensiva cuando se inicia el método.

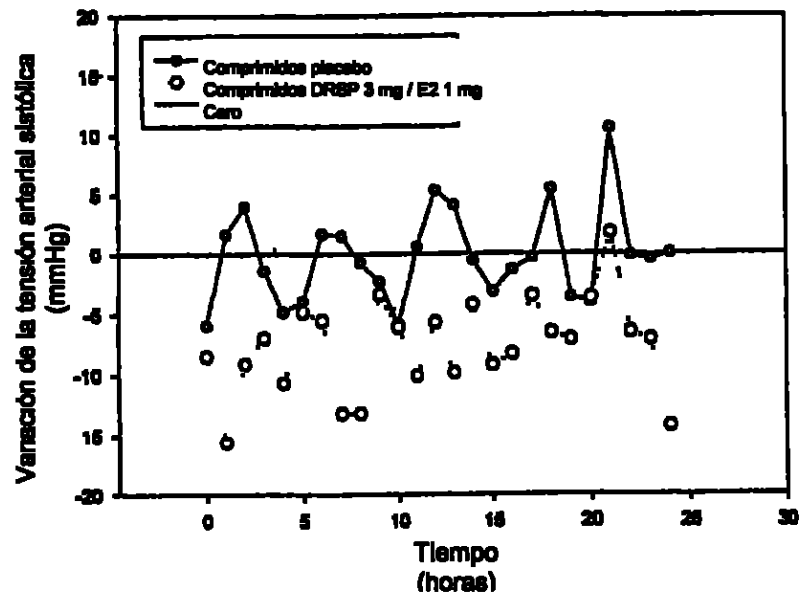


Fig. 1

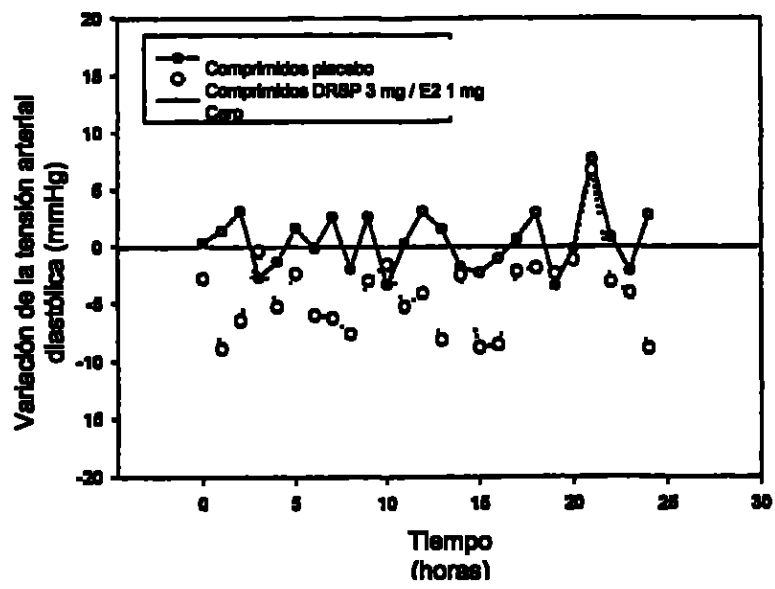


Fig. 2

153 36 38

153

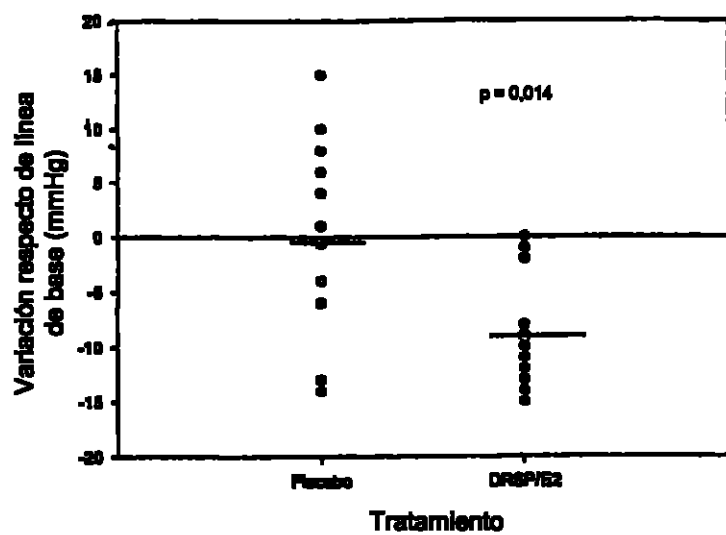


Fig. 3

170
37
46
154

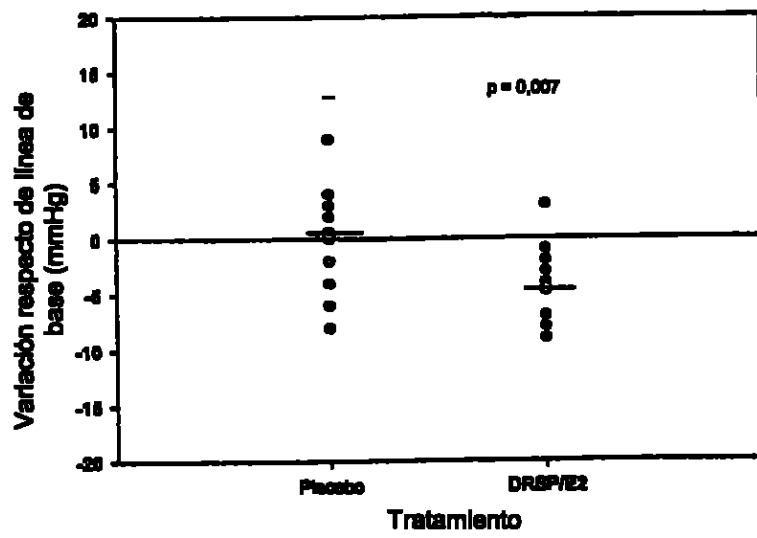


Fig. 4

155 38 41
155

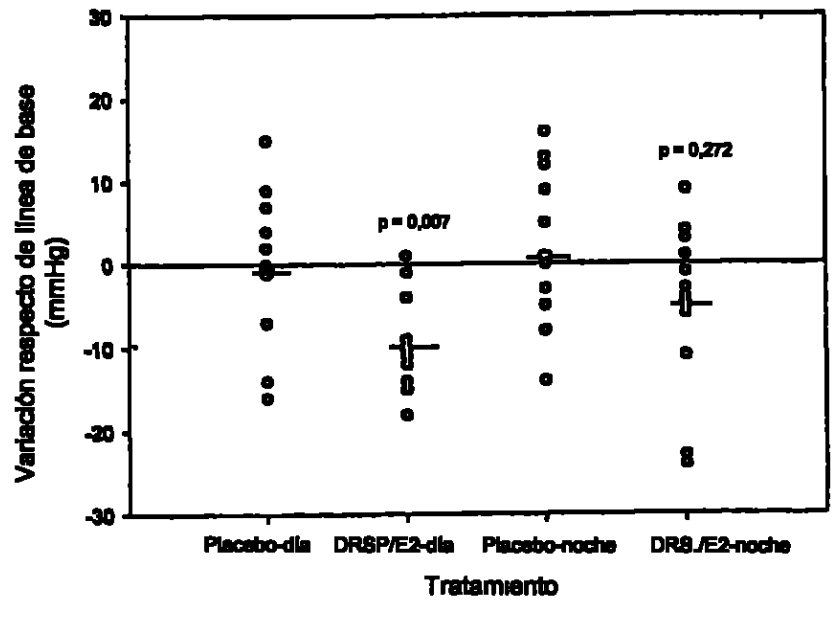


Fig. 5

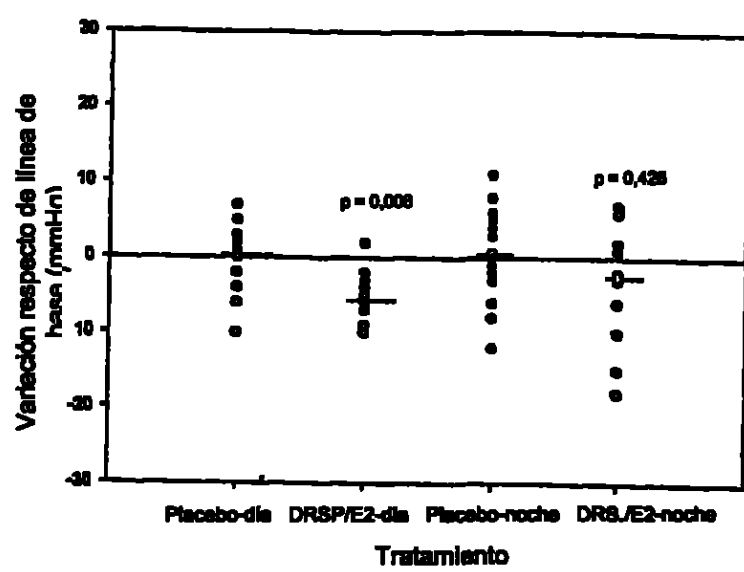


Fig. 6

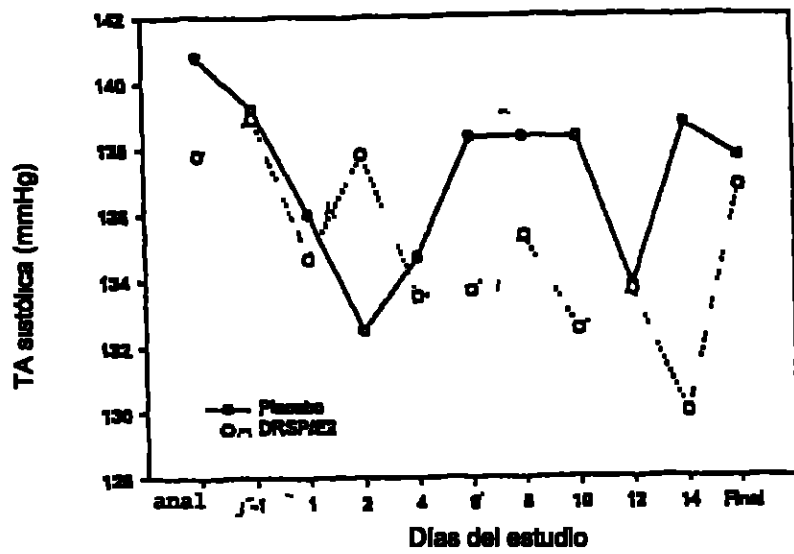


Fig 7

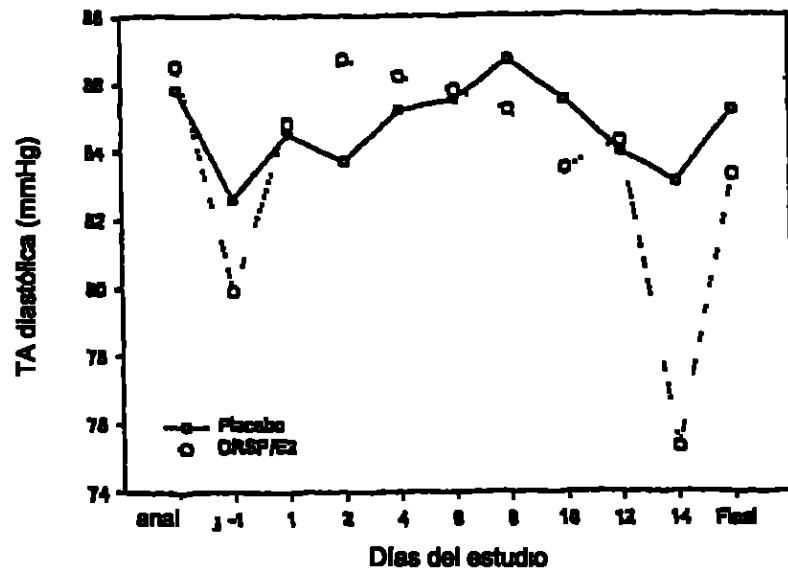


Fig 8

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
LUIS PATIÑO LEYVA.
Apoderado(a)

REFERENCIA	Radicación N°	04-117322
	Solicitud internacional	PCT/US03/12596
	Fecha límite fase nacional	26/11/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1647
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, 10 Dic 2005


CLARA CASTELLANOS DE JAIMES
Jefe División de Nuevas Creaciones (E)

202051

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 04-117322

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 562

DE FECHA 31 DE MARZO DEL 2006, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL 05 DE JULIO DEL 2006

NOTA. Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud carga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS

SI **X**

NO

Bogotá D C , JULIO de 2006