

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 160**

51 Int. Cl.:

A61K 38/48 (2006.01)
A61K 38/46 (2006.01)
A61K 38/43 (2006.01)
A61P 15/06 (2006.01)
A61K 35/39 (2015.01)
A61K 38/54 (2006.01)
A61K 38/47 (2006.01)
A61K 36/185 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2009 E 09719395 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2257305**

54 Título: **Una nueva preparación farmacéutica para preeclampsia**

30 Prioridad:

13.03.2008 US 47818

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.05.2016

73 Titular/es:

CUREMARK LLC (100.0%)
411 Theodore Fremd Avenue, Suite 206 South
Rye, NY 10580, US

72 Inventor/es:

FALLON, JOAN M.

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 572 160 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Una nueva preparación farmacéutica para preeclampsia.

Campo de la invención

- 5 La divulgación que comprende la invención se relaciona con un tratamiento para la preeclampsia, y más particularmente, con el uso de enzimas digestivas/pancreáticas en el tratamiento de la preeclampsia.

Antecedentes de la invención

- 10 Cada año miles de mujeres sufren de hipertensión inducida por el embarazo. Mientras que la presión sanguínea durante el embarazo es generalmente más baja que en el estado de no embarazo, algunas mujeres embarazadas desarrollan hipertensión. La hipertensión durante el embarazo puede tener un impacto significativo en la madre y el feto, incluyendo, pero no limitando a, accidente cerebrovascular u otras complicaciones cardiovasculares. Se estima que 7 de cada 100 mujeres embarazadas desarrollarán toxemia/eclampsia y/o pre-eclampsia de las cuales la hipertensión es el principal síntoma que presentan. La toxemia leve, también conocida como preeclampsia es monitoreada de cerca y por lo general causa pocos problemas para la madre o el niño. Se debe destacar que, toxemia, y eclampsia se usan indistintamente para referirse a la misma condición, y se utilizarán indistintamente en toda la aplicación.
- 15 No hay ninguna causa conocida para la toxemia. Lo que se sabe es que la toxemia comienza a desarrollar a medida que la placenta comienza a desarrollarse, aunque la condición no se puede detectar hasta la última parte del embarazo. La mayoría de los casos de toxemia sucede con los primeros embarazos. El segundo y posterior embarazo son de bajo riesgo, a menos que la mujer este con una nueva pareja. Dado que no se conoce la causa de la toxemia, no hay manera de determinar si una mujer está en riesgo de la enfermedad antes de quedar embarazada.
- 20 La preeclampsia causa hipertensión y proteinuria, que se manifiesta con mayor frecuencia después de la vigésima semana de embarazo. En el pasado, el edema se consideró un criterio de diagnóstico. Recientemente, sin embargo, se ha eliminado como un requisito para el diagnóstico. La preeclampsia causa vasoespasmo, una condición en la que los vasos sanguíneos se comprimen y se relajan luego casi como un espasmo muscular. Esto hace que el suave revestimiento de los vasos sanguíneos se dañe y se vuelva áspero. Una vez que se produce el daño, el cuerpo va a
- 25 enviar a las células para reparar el daño. Las células que llegan primero son las plaquetas. A medida que las plaquetas y otros productos sanguíneos tratan de reparar el daño, forman pequeños coágulos a lo largo de la pared de los vasos sanguíneos causando que el vaso sanguíneo se vuelva aún más estrecho y disminuyendo aún más el flujo de sangre a los órganos. El cuerpo produce continuamente nuevas plaquetas; sin embargo, hay un suministro limitado de plaquetas en el cuerpo en un momento dado. Una vez que se han agotado, se puede producir sangrado espontáneo.
- 30 Otras células que pasan por el revestimiento dañado de los vasos sanguíneos se abren, a menudo se derrama sus contenidos tóxicos. Estos productos de desecho tóxicos causan presión arterial alta y aún más daño a otros órganos. El vasoespasmo y los coágulos de sangre en miniatura causan daño adicional al disminuir el flujo sanguíneo y disminuyendo así el suministro de oxígeno a los órganos vitales como el cerebro, los riñones y el hígado.
- 35 El término preeclampsia se relaciona con el estado de la enfermedad antes de un ataque. Una vez que una mujer ha tenido un ataque con esta enfermedad, que luego se convierte en la eclampsia. La eclampsia incluye hipertensión y proteinuria. La preeclampsia se puede clasificar como leve o grave. La preeclampsia grave se caracteriza por (1) una presión arterial sistólica en una mujer normotensa conocida mayor de 140-160 mm Hg o presión arterial diastólica mayor de 90-110 mm Hg en 2 ocasiones al menos 6 horas de diferencia en una mujer en reposo en cama y (2) la presencia de proteinuria significativa. La concentración de proteinuria asociada con preeclampsia están en el rango de orina 300
- 40 mg/24 horas. La proteinuria marcada se define como 5 gramos o más de proteínas en una colección de orina de 24 horas.
- 45 La preeclampsia grave, a veces, puede estar asociada con oliguria, alteraciones cerebrales o visuales, edema pulmonar o cianosis, dolor epigástrico o abdominal en el cuadrante superior derecho, insuficiencia hepática, trombocitopenia, o restricción del crecimiento intrauterino. En preeclampsia leve, la hipertensión y la proteinuria están presentes, pero no a estos niveles extremos, y el paciente no tiene evidencia de otras disfunciones de órganos. A medida que la preeclampsia se desarrolla en eclampsia/toxemia, oliguria y otros síntomas pueden estar presentes. Muchos de los problemas de salud asociados con eclampsia/toxemia puede ser muy peligroso para la madre y el niño, y pueden dar lugar a morbilidad severa y potencialmente la mortalidad de la madre y/o el niño. La toxemia puede causar daño al hígado y/o daños o fallos en el riñón. Esto puede causar problemas con la vista y, si se deja sin tratamiento durante demasiado tiempo, puede hacer que la paciente materna entre en convulsiones. Estas convulsiones pueden llevar al coma e incluso la muerte. A menudo, la progresión de estos síntomas no se puede detener y se produce la toxemia completamente desarrollada, incluyendo insuficiencia renal.
- 50

La etiología de la preeclampsia es aún desconocida. Muchas zonas han sido exploradas incluyendo: el examen del sistema renina-angiotensina, el examen hormonal selectivo, incluyendo epinefrina, norepinefrina y vasopresina. Un examen adicional ha incluido la endotelina y prostaglandinas, todo sin conclusión o un tratamiento eficaz para la preeclampsia y la eclampsia/toxemia potencial resultante.

5 Dado que la expulsión de la placenta revierte los síntomas de preeclampsia, esto sugiere que la placenta puede tener un papel central en la condición. Además, las mujeres con aumento del tejido placentario para la edad gestacional, las que tienen mola hidatiforme y/o gemelos o embarazos múltiples, tienen una mayor prevalencia de preeclampsia. Por lo tanto, se lleva a considerar la posibilidad de que las sustancias, tales como la gonadotropina coriónica humana, que es alta en una mola hidatiforme, pueden estar involucradas. Esta unión entre la placenta y el desarrollo de la preeclampsia es clave.

10 A medida que el óvulo fertilizado comienza a dividirse, este se conoce como una mórula en el estadio dieciséis de la célula. Como la mórula entra en la cavidad uterina de la trompa de Falopio, no se implanta hasta el día siete de gestación, momento en el que se denomina un blastocisto. Las células trofoblásticas del blastocisto erosionan el revestimiento del útero para formar grandes cavidades conocidas como lagunas. El trofoblasto ahora forma una brecha en la parte celular y la parte sincitial. La cubierta exterior de la parte sincitial se conoce como el corion. El corion segrega gonadotropina coriónica humana, que evita el ataque inmune de la madre, y ayuda a mantener el cuerpo lúteo del embarazo hasta que el intercambio materno/fetal pueda tener lugar a través de la placenta. Este es el principio de la formación de la placenta.

15 El trofoblasto celular, una vez que comienza a proliferar sin cambio adecuado a actividad trofoblástica sincitial, puede causar posible desaparición sincitial, reduciendo así la cantidad de hormona esteroide producida, y también la reducción de la posibilidad de que la placenta se formará correctamente. El trofoblasto sincitial además prolifera para formar un trofoblasto altamente especializado, conocido como un trofoblasto extravelloso. El trofoblasto extravelloso perfora a través del endometrio, que se extiende a la decidua y el miometrio del útero. Estos trofoblastos extravellosos continúan su invasión en las arteriolas espirales del útero y reemplazar los revestimientos endoteliales y musculares de las arteriolas uterinas, lo que lleva a la vasodilatación de la vasculatura uterina. Este cambio asegura un sistema de baja resistencia continua, que potencia el flujo de la sangre materna al espacio intervelloso y mantiene una apropiada perfusión del feto en desarrollo.

20 El mecanismo por el cual el trofoblasto celular se reduce en su proliferación de tal manera que el trofoblasto sincitial puede asumir es la presencia de enzimas proteolíticas, especialmente la de la quimotripsina. Estas proteasas producidas por la madre, especialmente quimotripsina, son capaces de frenar la proliferación del trofoblasto celular y la sobreproducción de la gonadotropina coriónica humana. Este mecanismo fue descrito por Ernest T. Krebs in 1949 (Medical Record, Vol. 162, No. 10, October 1949).

25 En la preeclampsia, la falta de proliferación de los trofoblastos sincitiales conduce a una falta de trofoblastos extravellosos y una perforación inadecuada en el revestimiento muscular de las arteriolas uterinas. Esto conduce a vasoespasmo de las arterias del endometrio uterino y resulta en isquemia, anoxia, necrosis, histamina y liberación de tiramina. Con la ausencia de marcada vasodilatación y el lumen de los vasos ocluidos en esencia, el flujo sanguíneo y la transferencia de oxígeno al feto se ve disminuida, dando lugar a las manifestaciones maternas de la preeclampsia, así como las manifestaciones fetales de oligohidramnios y la restricción del crecimiento intrauterino (IUGR).

30 Los resultantes resultados de desarrollo de la placenta indebidos, en la disfunción endotelial vascular placentaria y una insuficiencia útero-placentaria relativa. Los resultados de la disfunción del endotelio vascular en aumento de la permeabilidad, hipercoagulabilidad, y vasoespasmo difuso.

35 La pérdida de proteína a través del riñón y la excreción en la orina y las alteraciones en la permeabilidad del sistema vascular debido a los posibles resultados de la disfunción endotelial en un aumento de la permeabilidad vascular. Este aumento de la permeabilidad vascular en última instancia, permite que las proteínas, especialmente proteínas de gran tamaño que son moléculas grandes, para obtener a través de los capilares y los glomérulos del riñón. Esta pérdida de proteína crea una posible necesidad de grandes cantidades de consumo de la proteína durante el embarazo.

40 Con la ruptura de proteínas incompleta debido al aumento de la permeabilidad del sistema vascular, y su capacidad para permitir moléculas grandes en el sistema vascular, los requisitos de la proteína del cuerpo durante el embarazo son aún mayores que en el estado de no embarazo. Además, con la pérdida significativa de la proteína y la falta resultante de los aminoácidos presentes en la mujer embarazada, existe la posibilidad de disfunción de órganos y el potencial de muerte de órganos.

45 El uso de enzimas digestivas puede facilitar la presencia de proteína suficiente para no permitir que el cuerpo entre en un equilibrio negativo de proteína. Esto es muy deseable, así como necesario debido a la necesidad de proteasas de tal

manera que el cuerpo puede facilitar la formación de la placenta, así como proteínas de recambio que se pierden por el cuerpo durante el embarazo.

En vista de estos hallazgos, existe la necesidad de un método de tratamiento de las personas con preeclampsia de tal manera que el desarrollo de la eclampsia/toxemia no se produce en las mujeres embarazadas.

- 5 US20070053895 revela un método para tratar a un paciente de Parkinson con enzimas pancreáticas/digestivas, que consiste en administrar una cantidad eficaz de enzimas digestivas/pancreáticas para un individuo que tiene el trastorno con el fin de mejorar un síntoma del trastorno.

10 La presente invención se relaciona con una preparación farmacéutica para uso en el tratamiento de un individuo que tiene preeclampsia se caracteriza por hipertensión, proteinuria, o una combinación de los mismos, en donde la preparación farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de enzimas digestivas, en donde las enzimas digestivas comprenden amilasa, lipasa, y proteasa.

15 Más específicamente, la presente divulgación se relaciona con preparaciones farmacéuticas estables que contienen, pero no limitan a, enzimas digestivas/pancreáticas, incluyendo, pero no limitando a, amilasas, proteasas, celulasas, papaya, papaína, bromelina, lipasas, quimotripsina e hidrolasas. Esta combinación se realiza por, pero no limitan a: compresión directa, microencapsulación, encapsulación de lípidos, granulación en húmedo u otros métodos que incluyen el uso de Prosolv®, microencapsulación, tecnología de encapsulación de lípidos, u otra tecnología apropiada. Esta tecnología puede incluir el uso de disolución rápida (disolver rápido), tiempo de liberación u otros métodos de administración incluyendo por vía oral, inyección, parche u otros métodos. Además, la entrega de las enzimas puede estar en la forma de un comprimido, trozos, bolsita, cápsulas, comprimidos oblongos u otra administración de tableta comprimida, u otro método de administración oral.

Resumen de la invención

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un agente terapéutico para el tratamiento de la preeclampsia.

25 Otro objetivo de la presente invención consiste en formular las preparaciones farmacéuticas estables que contienen, pero no se limitan a, enzimas digestivas/pancreáticas incluyendo, pero no limitan a, amilasas, proteasas, celulasas, papaya, papaína, bromelina, lipasas, quimotripsina; e hidrolasas.

30 Sin embargo, otro objetivo de la presente invención es preparar una combinación de enzimas digestivas/pancreáticas se produce, pero no limitado a: por compresión directa, microencapsulación, encapsulación de lípidos, granulación en húmedo u otros métodos que incluyen el uso de Prosolv®, y otros excipientes y aditivos conocidos para llevar a cabo la microencapsulación, encapsulación de lípidos, compresión directa, granulación en húmedo o en seco u otra tecnología apropiada.

Un objetivo adicional de la presente invención es ofrecer la preparación por medio, que puede incluir el uso de disolución rápida (disolver rápido), tiempo de liberación, u otros métodos de administración incluyendo administración oral, inyección, parche u otro método. Además, la entrega de las enzimas puede ser en forma de un comprimido, cápsula, trozos, bolsita, u otro método de administración oral.

35 De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona una preparación farmacéutica para uso en el tratamiento de un individuo que tiene preeclampsia se caracteriza por hipertensión, proteinuria, o una combinación de los mismos, en donde la preparación farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de enzimas digestivas, en donde las enzimas digestivas comprenden amilasa, lipasa, y proteasa.

40 Las características y ventajas descritas en el presente documento son no todo incluido y, en particular, muchas características y ventajas adicionales serán evidentes para un experto en el arte a la vista de los dibujos, especificación y reivindicaciones. Por otra parte, se debe tener en cuenta que el lenguaje utilizado en la especificación ha sido seleccionado principalmente con fines de legibilidad y de instrucción, y no a limitar el alcance de la materia objeto de la invención.

Breve descripción de los dibujos

45 La figura 1 es una tabla que ilustra los cambios en la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, nivel de proteína en la orina, y nivel de la quimotripsina fecal en las mujeres embarazadas con preeclampsia a las que se administraron las enzimas pancreáticas.

La figura 2 es un gráfico que ilustra los cambios en la presión arterial de la mujer con preeclampsia durante un período de 30 días, después de ser administradas las enzimas pancreáticas.

La figura 3 es un gráfico que ilustra los cambios en el nivel de proteína en la orina de mujeres con preeclampsia durante un período de 30 días, después de ser administradas las enzimas pancreáticas.

La figura 4 es un gráfico que ilustra los niveles de quimotripsina fecales en diecisiete mujeres embarazadas de 12 semanas de embarazo a la semana 40 de embarazo.

5 Descripción detallada de la realización preferida

10 Dado que la expulsión de la placenta revierte los síntomas de preeclampsia, lo que sugiere que la placenta tiene un papel central en la condición. Además, las mujeres con aumento del tejido placentario para la edad gestacional, o las que tienen mola hidatiforme y los embarazos de gemelos, tienen una mayor prevalencia de preeclampsia. Esto nos lleva a considerar la posibilidad de que las sustancias, tales como la gonadotropina coriónica humana, que está presente en mayor cantidad en una mola hidatiforme, pueden estar involucradas. Esta unión entre la formación de la placenta y el desarrollo de la preeclampsia es la clave.

15 La formación del trofoblasto sincitial, y su secreción de hormonas esteroideas mantiene los niveles de gonadotropina coriónica humana bajos, y por lo tanto reduce la probabilidad de desarrollar preeclampsia. El trofoblasto sincitial además prolifera para formar un trofoblasto altamente especializado, conocido como un trofoblasto extraveloso. El trofoblasto extraveloso perfora a través del endometrio, que se extiende hasta la decidua y el miometrio. Estos trofoblastos extravelosos continúan su invasión hacia las arterias espirales y reemplazan los revestimientos endoteliales y musculares de las arteriolas uterinas, lo que lleva a la vasodilatación de los vasos uterinos. Este cambio asegura un sistema de baja resistencia continua, que potencia el flujo de la sangre materna al espacio intervilloso y mantiene una apropiada perfusión del feto en desarrollo.

20 El mecanismo por el cual el trofoblasto celular se reduce en su proliferación para que el trofoblasto sincitial pueda asumir el control es la presencia de enzimas proteolíticas, especialmente la de la quimotripsina. Las proteasas maternas, especialmente la de la quimotripsina, son capaces de frenar la proliferación del trofoblasto celular y la sobreproducción de la gonadotropina coriónica humana.

25 En una realización, una preparación estable de enzimas digestivas/pancreáticas se forma en una formulación de dosificación que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteasa, una amilasa, y una lipasa. La formulación puede incluir enzimas adicionales, tales como pancreatina, quimotripsina, tripsina, papaína y/o papaya. Otras combinaciones de enzimas digestivas también se pueden usar. Estas enzimas pueden estar en la forma de derivados de animales o plantas, natural o sintético.

30 A continuación, se detalla una lista de los datos farmacéuticos de las enzimas digestivas pancreáticas para la preeclampsia/toxemia:

Amilasa 10,000-60,000 U.S.P

Proteasa 10,000-70,000 U.S.P

Lipasa 4,000-30,000 U.S.P

Pancreatina 2,000-6,000 U.S.P

35 Quimotripsina 2-5 mg

Tripsina 60-100 mg

Papaína 3,000-10,000 unidades USP/mg

Papaya 30-60 mg

40 La formulación de la dosis se puede administrar mediante una preparación oral incluyendo, pero no limitando a, un comprimido encapsulado, minicomprimidos, microcápsulas, minicápsulas, cápsulas de liberación controlada, trozos u otra metodología. En una realización, la preparación oral se encapsula utilizando la tecnología Prosolv. Alternativamente, la preparación oral puede ser encapsulada utilizando recubrimiento entérico, encapsulación de lípidos, compresión directa, granulación seca, granulación en húmedo, y/o una combinación de estos métodos.

45 En un estudio llevado a cabo por el inventor, seis mujeres diagnosticadas con preeclampsia en las semanas 28-34 de gestación fueron examinadas. A cada una se les administraron enzimas pancreáticas, incluyendo lipasas, amilasas y proteasas, dentro de los dos días de su diagnóstico de preeclampsia para la duración de su embarazo, mientras que se

está supervisando por parte del obstetra. Los resultados del estudio se encuentran en la figura 1, que ilustra los cambios en la presión arterial de las mujeres, tanto diastólica como sistólica, nivel de proteína en la orina, y niveles de quimotripsina fecales.

5 Como se ve en la figura 2, es evidente de los resultados que las presiones sanguíneas de las mujeres embarazadas se redujeron significativamente en los 30 días de administración de las enzimas pancreáticas. En todos los casos, su presión arterial volvió a la normalidad, que por lo general es de 120/80. En algunos casos, la reversión a una lectura normal de la presión arterial se produjo dentro de los 15 días.

10 Además, los niveles de proteína en la orina también volvieron a la normalidad dentro de 30-35 días, como se ve en la figura 3. La proteinuria se diagnostica mediante el examen de la orina a través de un simple análisis de orina. La orina normal tiene muy pequeñas cantidades de proteína presente. Las cantidades más grandes generalmente se reportan como 1+ a 4+.

15 En otro estudio, que se muestra en la figura 4, diecisiete mujeres que estaban embarazadas por primera vez (primíparas) que estaban en su primer trimestre se administraron una prueba quimotripsina fecal cada dos semanas desde la semana 12 hasta la semana 40 de su embarazo. Una mujer, sujeto 6, desarrolló síntomas de preeclampsia, y su prueba de quimotripsina fecal se convirtió en anormal, una semana antes del diagnóstico de preeclampsia.

20 La quimotripsina fecal es una medida sensible, específico de la actividad proteolítica. Se considera que los niveles normales de la quimotripsina son mayores de 8.4 U/gramo. La reducción de los valores (menos de 4.2 U/gramo) sugieren que disminuyen la producción de páncreas (insuficiencia pancreática), hipoacidez del estómago o la fibrosis quística. Los valores elevados de quimotripsina sugieren tiempo de tránsito rápido, o menos probable, una gran salida de la quimotripsina del páncreas.

25 Para la prueba de la quimotripsina fecal, una muestra de heces se recogió de cada uno de los sujetos. Cada muestra de heces se analizó mediante un análisis fotoespectrometría enzimático para determinar el nivel de la quimotripsina fecal en las heces. Alternativamente, otros métodos, tales como el método colorimétrico, uso de sustratos, uso de ensayos, y/o cualquier otro método apropiado se pueden usar para medir los niveles de quimotripsina fecal. Los niveles de quimotripsina fecal en las muestras de las mujeres embarazadas primerizas se compararon con los niveles de quimotripsina fecal en las mujeres embarazadas no diagnosticadas con preeclampsia para determinar si las mujeres embarazadas primerizas se beneficiarían de la administración de enzimas digestivas

Reivindicaciones

1. Una preparación farmacéutica para uso en el tratamiento de un individuo que tiene preeclampsia caracterizada por hipertensión, proteinuria, o una combinación de los mismos, en donde la preparación farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de enzimas digestivas, en donde las enzimas digestivas comprenden amilasa, lipasa, y proteasa.
2. La preparación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:
 - (a) la cantidad de amilasa varía desde 10,000 a 60,000 unidades USP/mg;
 - (b) la cantidad de proteasa varía desde 10,000 a 70,000 unidades USP/mg; y
 - (c) la cantidad de lipasa varía desde 4,000 a 30,000 unidades USP/mg.
3. La preparación farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las enzimas digestivas se proporcionan como pancreatina.
4. La preparación farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos una enzima se deriva de una fuente seleccionada del grupo que consiste de enzimas de origen animal, enzimas de plantas, enzimas sintéticas, y una combinación de los mismos.
5. La preparación farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la preparación se fabrica utilizando una tecnología seleccionada del grupo que consiste de recubrimiento entérico, encapsulación de lípidos, compresión directa, granulación seca, granulación en húmedo, y una combinación de los mismos.
6. La preparación farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la preparación es para administración por vía oral a través de una formulación de dosificación seleccionada del grupo que consiste en: píldoras, comprimidos, cápsulas, microcápsulas, minicápsulas, cápsulas de liberación controlada, minicompresidos, trozos, y una combinación de los mismos.

	Día después del Diagnóstico	Nivel de orina en la proteína	Nivel de quimotripsina fecal	BP Sistólica	BP Diastólica
Sujeto 1	2	4	2.2	155	96
	4	2	3	130	82
	7	0	3	128	78
	10	0	6	118	76
	15	0	6.4	112	76
	20	0	6.8	114	74
Sujeto 2	30	0	6	118	72
	2	3	4.4	168	98
	4	3	4	140	86
	8	1	7	137	82
	12	0	6.4	130	78
	17	0	8	120	72
Sujeto 3	22	0	7.4	118	70
	31	0	7	115	72
	2	3	3.8	178	120
	5	0	6	148	112
	7	0	5.2	130	100
	10	0	7.4	122	78
Sujeto 4	20	0	8.8	114	77
	35	0	4.8	110	78
	2	4	0.4	155	98
	4	3	3	130	90
	7	3	4.4	124	88
	10	3	3.8	116	92
Sujeto 5	16	0	5.2	118	82
	22	1	6	110	77
	31	0	6.6	112	77
	2	3	6.6	176	88
	4	3	8	160	82
	7	0	8	140	74
Sujeto 6	10	0	8.8	122	72
	15	0	6.6	120	68
	23	0	7	110	66
	31	0	8.4	100	68
	3	4	6.6	145	96
	5	3	4.4	120	82
	7	3	8	116	72
	12	2	9.2	100	74
	15	2	8.4	108	70
	20	0	7	112	72
	30	0	7.4	110	74

Figura 1

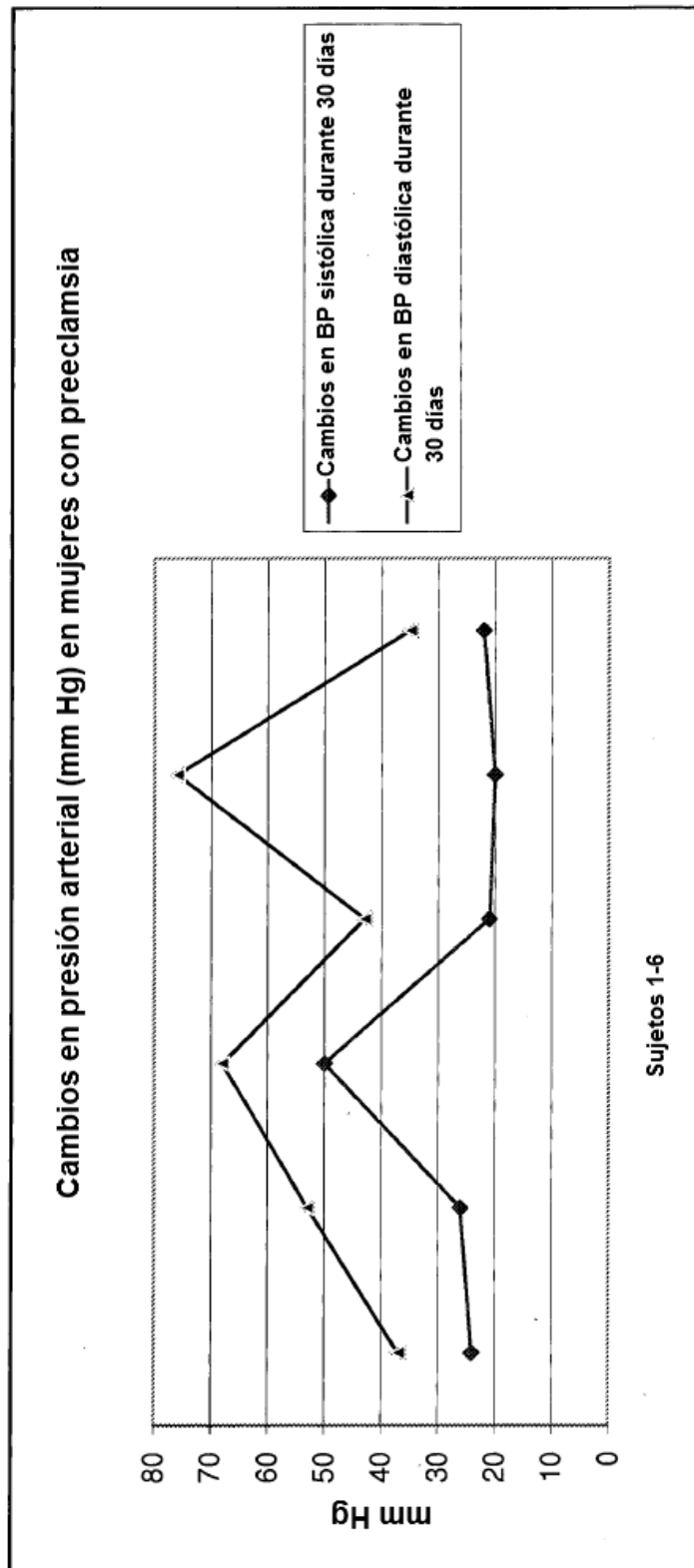


Figura 2

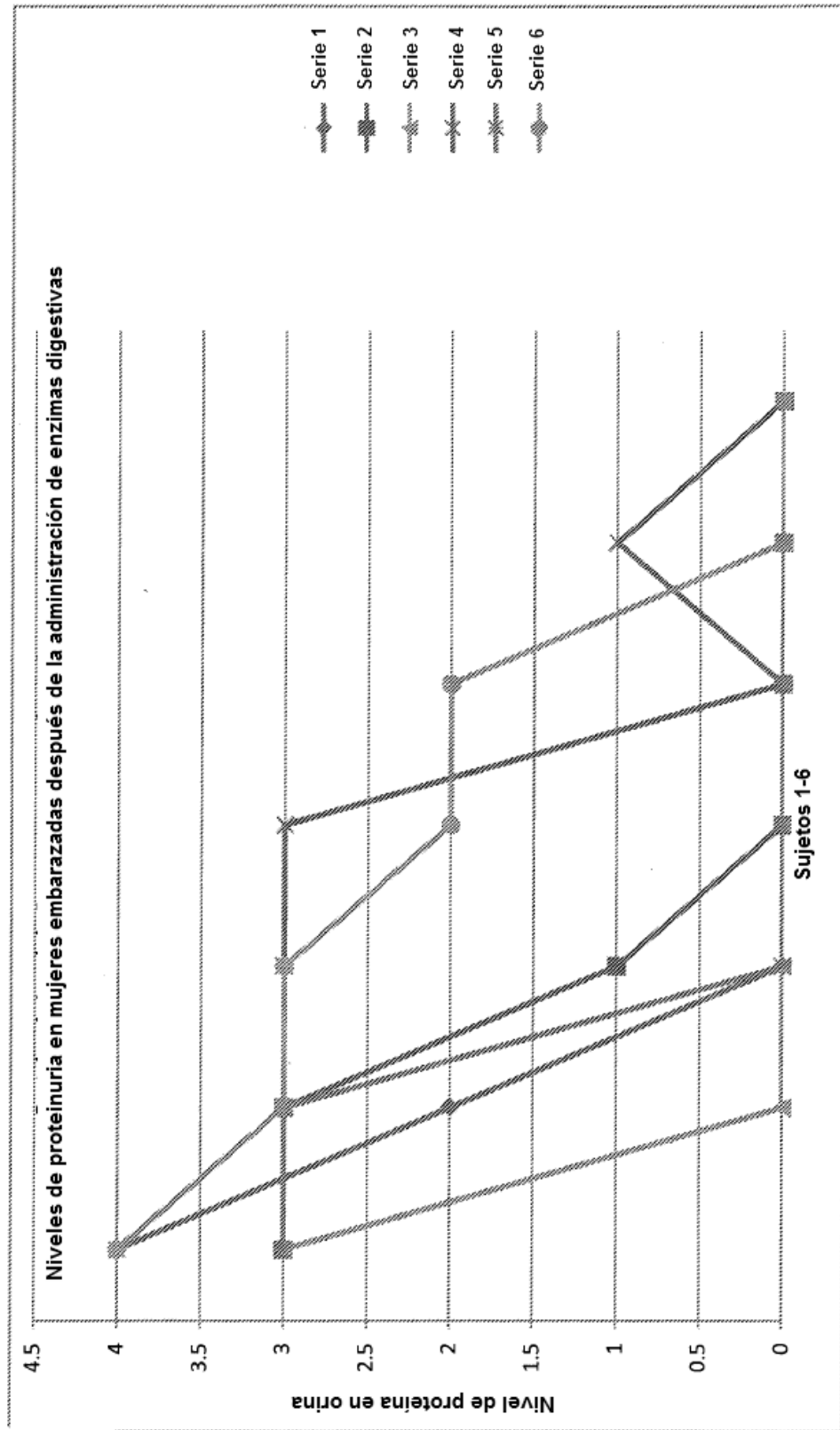


Figura 4
Medición de niveles de quimotripsina fecal en mujeres con preeclampsia

	SEMANA	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
Sujeto																
1		16.4	13	14.4	15	17.4	14.4	15	16.2	15.2	12.6	17.6	16	16.6	17.2	16.6
2		26.6	24.4	22	26.8	27	26.4	26.2	29	27.4	26.2	29.4	23.6	27.4	26.4	28
3		30.2	31	27.8	29	28.8	30.4	29.2	28.6	29.4	27.4	26.4	29	27.6	25.4	26
4		18	19.2	14	20.2	18.8	16.8	18.4	19.6	15.6	15	16.8	17	15.8	16.6	17
5		13.4	12.8	17.4	16	15	15.2	16	14.8	16.2	17	14.4	16	13	14.4	12
6		19	17.6	18.8	18.2	19.4	18.2	18.4	19.8	20.2	6.4	5.8	3.6	3.2	4.4	3.8
7		30	32.6	28.8	26.6	26.4	31	27.8	29.4	30.8	25.6	30	26.4	30	28.4	30.8
8		14.2	13	14.8	15.2	15	17	14.8	15.6	17.4	18.8	22	21.8	17.6	18.8	19
9		19.8	24.2	22	25.4	21	22.8	25.4	27.4	22	25.8	23.2	19.8	20.6	26.6	24
10		13.2	14	15.8	14.4	17	15.4	13.8	12	15	17.2	16	16	17	16.6	17
11		22	23.2	21	26	26.4	19	18.8	21	25.4	19	24.4	18.8	22	17.8	20.2
12		35.6	34	36	30	19.8	26.6	29	28.8	30	31.4	28.8	19.8	28.8	31	33.45
13		17.8	19	18.4	20.6	22	21.6	18.8	19	19.8	22.8	21	23.8	22	20.6	21
14		20.8	26	25.4	22	20.4	19.8	22	25.2	26.4	23.8	20.6	22.2	19.8	17.6	20
15		17.6	22	18.4	22.4	23.6	19.2	24	22.6	22.8	20	18	19.4	23.2	18.8	23
16		15.6	14	16.2	15.2	17	16.4	18.2	16.8	16.4	19	16.2	17.4	18.8	17.2	20
17		33	29.4	31.4	30.8	29.4	28.8	29.2	30.2	33	31.6	29.6	28.4	26	26.6	25