



No. 08-100147-00001-0000

Fecha: 2009-04-29 11:29:34 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI
Act: 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 46

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

Numero del expediente: 08-100147

Solicitante: WYETH

SOLICITUD
PUBLICADA

Apoderado: ALVARO CORREA ORDONEZ

Título de la nueva creación o denominación del signo: "MÉTODOS PARA LA
PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE CONDICIONES QUE SURGEN DE DEFICIENCIA DE ESTRÓGENO
LOCAL."

Gaceta: 600

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: PROCAPS S.A.	IDENTIFICACIÓN
	Dirección: CALLE 80 No. 78B -201	C.C. ☐ NIT ☒
	Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA	C.E. ☐ Otro ☐
	Lugar de Constitución: BARRANQUILLA	Cual _____
	Teléfono: (571)3719900 Fax: (571)3730818	Número 890.106.527-5
	E-mail: negocios@optimum-co.com	
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ	IDENTIFICACIÓN
	Dirección: CARRERA 13 No. 119-95 104	C.C. ☒ NIT ☐
	Teléfono: (571) 2131213 Fax: (571) 6121979	C.E. ☐ Otro ☐
	E-mail: negocios@optimum-co.com	Cual _____
		Número 51'975.664 83823 TP _____

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Art. 14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor:

Justificación: La presente solicitud no cumple con los requisitos patentabilidad
dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo
de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____ Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

FIRMA:



C.C. 51.975.664

TP. 83823



Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 08 100.147 ✓
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"MÉTODOS PARA LA PREVENCIÓN Y
TRATAMIENTO DE CONDICIONES QUE SURGEN DE
DEFICIENCIA DE ESTRÓGENO LOCAL"
Solicitante : WYETH
Opositora : PROCAPS S.A. ✓

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 600 del 30 de Enero de 2009 ✓

Yo, *ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad *PROCAPS S.A.* conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "MÉTODOS PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE CONDICIONES QUE SURGEN DE DEFICIENCIA DE ESTRÓGENO LOCAL", cuyo titular es WYETH, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular ESTROGENOS. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 22 de septiembre de 2008 reivindicando prioridad bajo la solicitud US20060789517P del 2006-04-05; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 600 del 30 de Enero de 2009, cuya publicación internacional corresponde a la WO2007118135 del 2007-10-18.
- 2.2. La solicitud colombiana 08 100.147 objeto de la presente oposición, se refiere a métodos para la prevención y tratamiento de condiciones que surgen de deficiencia de estrógeno local, tales como dispareunia, atrofia vulvar, atrofia vaginal, resequedad vaginal, comezón vulvar, comezón vaginal, ardor vulvar, ardor vaginal, distrofia vulvar, vaginitis atrófica o disfunción sexual menopáusica; en algunas

modalidades, los métodos incluyen administración sistémica, por ejemplo oral, de un estrógeno, tal como estrógenos conjugados, y un progestágeno, tal como MPA, contemporáneamente con administración local de un estrógeno, por ejemplo, estrógenos conjugados; en algunas modalidades, los métodos incluyen la administración oral de estrógenos conjugados y MPA, y la administración vulvar, vaginal, o vulvar y vaginal, de estrógenos conjugados, por ejemplo, en una crema.

2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren al uso y a un método de tratamiento y no sólo a una composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...) "*, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- *"No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente al uso y a un método de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN que consagra lo siguiente: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: WO0170208 publicada el 27 de septiembre de 2001.

2.5. Ahora bien, el documento D1, se refiere a métodos y composiciones farmacéuticas para proveer una terapia de reemplazo de una hormona en mujeres en estado perimenopausal, menopausal y postmenopausal a través de la continua administración de combinaciones de estrógenos y medroxyprogesterona acetato. Particularmente en la descripción, en la tablas de las páginas 3 y 4 revela el uso de estrógenos y progestagenos para el tratamiento de una deficiencia de estrógenos. Por lo tanto además que la presente solicitud comprende un método terapéutico no patentable a luz de la norma colombiana, también revela una combinación de un estrógeno y progestagenos que no es novedoso como lo indica esta solicitud anterior D1 de 2001 que revela con anterioridad tal combinación usualmente usada para el tratamiento una terapia de reemplazo de una hormona en mujeres en estado perimenopausal, menopausal y postmenopausal. Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud no es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica.

2.6. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 08 100.147 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.8. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.8.1. **CARECE DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *"Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización,*

comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”. A la fecha de prioridad, 5 de abril de 2006 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, métodos para la prevención y tratamiento de condiciones que surgen de deficiencia de estrógeno, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: “Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

2.9. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- “Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”. La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada "MÉTODOS PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE CONDICIONES QUE SURGEN DE DEFICIENCIA DE ESTRÓGENO LOCAL", cuyo titular es WYETH, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 600 del 30 de Enero de 2009.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: WO0170208 publicada el 27 de septiembre de 2001.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
 2. Documento que acredita al representante legal de PROCAPS S.A.
 3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
 4. Copias de los documentos:
- D1: WO0170208 publicada el 27 de septiembre de 2001.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

110 H

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-100147-00001-0000
Fecha: 2009-04-29 11:29:34 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 46

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

III : 800178089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 32,052
FECHA : ABRIL 29 DE 2009

==== CONSIGNACION ====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	MT. PAGO
LAB. PROCAPS	RECIBO DE CAJA			24486	30/04/2009	32,052.00

==== CONCEPTO ====

CANT. CONTABILIZADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	237,000.00
12	MARCAS Y LENAS COMERCIALES	237,000.00
	TOTAL :	\$ 237,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 08 100.147, titulada "**MÉTODOS PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE CONDICIONES QUE SURGEN DE DEFICIENCIA DE ESTRÓGENO LOCAL**", cuyo titular es **WYETH.**, publicada en la gaceta No. 600 del 30 de enero de 2009.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 14 días del mes de abril de 2009.

PROCAPS S.A.

C.C. N° 16'251.923

NIT: 890.106.527-5

Representante Legal

Acepto:

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

LA PRESENTE DILIGENCIA
SE PRACTICA A PETICION
DE PARTE INTERESADA

NOTARIA PRIMERA DEL CIRCULO
DE BARRANQUILLA
DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Ante el Notario Primero de Barranquilla Compareció:

Walter Pardo Patekova

Identificado con: C.C. 16251 983 Páez (valla)

y declaro que es cierto el contenido del documento
anterior y suya la firma **21 ABR. 2009**
Barranquilla.

[Handwritten signature]



NOTARIA PRIMERA DE CHIA
PRESENTACION PERSONAL

Este memorial dirigido a Superintendencia de Industria y Comercio

fué presentado personalmente ante el suscrito notario por

Eliano Isaura Moreno Bohargua

Identificado C.C. 51.975.664

T.P. de Abogado No. 83873. C.S.

Chía. **28 ABR 2009**

[Handwritten signature]



112 B



***** Pag. 1
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
04*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,190 del 22 de Julio de 1976, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 28 de Julio de 1976 bajo el No. 6,070 del libro respectivo, fue constituida la sociedad----- limitada denominada "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINAS LIMITADA "PROCAPS LIMITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,307 del 28 de Junio de 1979, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Julio de 1979 bajo el No. 10,039 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,810 del 31 de Dic/bre de 1980, otorgada en la Notaria Primera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 30 de Enero de 1981 bajo el No. 12,705 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad de responsabilidad limitada bajo al razon social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA LIMITADA "PROCAPS LI - MITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,755 del 10 de Nov/bre de 1983, otorgada en la Notaria Unica de Soledad, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1983 bajo el No. 17,922 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,615 del 06 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1996 bajo el No. 67,218 del

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion LABORATORIOS PROCAPS S.A

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,775 del 18 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 1997 bajo el No. 67,704 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion PROCAPS S.A. -----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
39	1979/01/18	Notaria 3a. de Barranquilla.	9,452	1979/01/24
992	1981/04/30	Notaria 1a. de Barranquilla.	13,112	1981/05/06
1,464	1982/08/27	Notaria Unica de Soledad	15,533	1982/09/08
2,744	1983/08/18	Notaria Unica de Soledad	17,416	1983/08/26
3,826	1984/07/16	Notaria Unica de Soledad	19,554	1984/07/27
3,835	1985/08/26	Notaria Unica de Soledad	22,230	1985/09/04
2,260	1986/09/10	Notaria Unica de Soledad.	24,995	1986/09/15
1,849	1989/07/11	Notaria 2a. de Barranquilla.	33,909	1989/07/13
444	1990/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla.	36,101	1990/03/16
3,090	1991/12/17	Notaria 2a. de Barranquilla	43,993	1992/01/28
269	1993/02/01	Notaria 2a. de Barranquilla	48,428	1993/02/16
2,342	1993/07/28	Notaria 2a. de Barranquilla	50,582	1993/08/10
3,652	1993/11/09	Notaria 2a. de Barranquilla	51,798	1993/11/22
3,615	1996/12/06	Notaria 2a. de Barranquilla	67,218	1996/12/20
89	1997/01/16	Notaria 2a. de Barranquilla	67,704	1997/01/23
2,070	1997/07/17	Notaria 2a. de Barranquilla	70,627	1997/07/31
2,281	1997/08/04	Notaria 2a. de Barranquilla	70,813	1997/08/14
765	1999/04/22	Notaria 3a. de Barranquilla	80,628	1999/04/23
459	2001/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	91,502	2001/02/23
2,608	2001/10/05	Notaria 2a. de Barranquilla	95,771	2001/11/08
1,730	2004/07/29	Notaria 2. de Barranquilla	112,999	2004/08/26
416	2005/03/03	Notaria 2. de Barranquilla	116,364	2005/03/10
1,613	2005/07/28	Notaria 2. de Barranquilla	119,322	2005/08/18

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.

C E R T I F I C A

***** C O N T I N U A *****

113 K4



***** Pag. 2
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
04*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El término/ de duración de la sociedad se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a)-La fabricacion de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario; b)-La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal; c)-La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados, d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos, y hospitalarios para la salud humana y animal. e) La compra, venta, exportacion y distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. f) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c). d) y e) antes descritos; g) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial; h)-Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista,

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables; comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o la de sus socios. La sociedad podra garantizar el cumplimiento de obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podra inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Autorizado		
\$*****2,000,000,000	*****2,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****1,229,071,000	*****1,229,071	*****1,000
Pagado		
\$*****1,229,071,000	*****1,229,071	*****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La direccion y administracion de la sociedad corresponde a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva. La sociedad tendra un Presidente, quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, disistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 3
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
04*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion o celebracion del acto. Las demas funciones que le correspondan como Representante Legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras. Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demas funciones que le corresponda como Representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente, designado por la Junta Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un (1) Gerente General, con su respectivo Suplente, designados por la Junta Directiva. El Suplente reemplazara al Gerente General, en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, quien junto con el gerente general, llevaran la representacion legal de la sociedad, con identicas facultades, pudiendolas ejercer conjunta o separadamente con el Presidente y Vicepresidente, con identicas facultades

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

que el Gerente General y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del titular. El Gerente General tendra las siguientes facultades entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad, en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a Cincuenta Mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar a cualquier titulo bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza mueble, acciones, cuotas o partes de interes, inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad o de constituir gravámenes sobre cualquiera de las anteriores facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. -----

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, y según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE:

JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Minski Gontovnik Ruben
2. Minski Gontovnik Meyer
3. Minski Gontovnik Jose

CC.*****7,463,982

CC.*****7,461,324

CC.*****8,671,834

Suplentes

1. Minski Zirberblum Elliot
2. Minski Deitel Daniel
3. Minski Sharon

CC.*****72,219,541

.*****

PA.*990,212,082,805

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre
Presidente.

Identificación

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 4
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
04*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
Suplente del Presidente	
Minski Minski Abraham	CC.*****802,575
Vicepresidente	
Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
Suplente del vicepresidente	
Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 11 del 01 de Febrero de 2001 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 12 de Febrero de 2001 bajo el No. 91,273 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General.	
Uribe Ochoa Guillermo Luis	CC.*****70,073,754

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 406 del 02 de Sep/bre de 2004 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Sep/bre de 2004 bajo el No. 113,263 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente.	
Tanaka Tatekawa Walter	CC.*****16,251,923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1999 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 04 de Agosto de 1999 bajo el No. 82,226 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal Ppal.	
Vargas Pertuz Ana Isabel	CC.*****32,696,645

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Revisor Fiscal.	
Lozada Villareal Milena	CC.*****32,748,111

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,784 del 07 de Dic/bre de 2007, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 2007 bajo el No. 3,492 del libro respectivo,-----
y las inscripciones 3.492-1, 3.493, 3.494, 3.495, 3.496, 3.497, ----
3.498, 3.499, 3.500, 3.501, 3.502, 3.503, 3.504, 3.505, 3.506, ----
3.507, Consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, -----
obrando como Presidente y Representante Legal de la sociedad C.I.
NATURMEGA S.A., que obrando en su condicion de Presidente y -----
Representante Legaql de la sociedad PROCAPS S.A., el presidente ----
debidamente facultado por los Estatutos Sociales y por el Maximo
Organo Social, otorga los siguientes poderes: Otorgar poder -----
general, amplio y suficiente a los doctores JOSEFINA DEL CARMEN ----
MIELES BUELVAS CC.No.33.138.497; a MARCELA CARVAJALINO PAGANO -----
CC.No.22.579.748; CRISTINA VIOLI FRANCESCHINI CC.No.22.463.716, con
las facultades que se transcriben a continuacion: a.- Para que ----
representen a la sociedad PROCAPS S.A, ante todo tipo de -----
autoridades administrativas y jurisdiccionales, en asuntos de -----
naturaleza civil, laboral, comercial, penal, aduanera, cambiaria,
tributaria, policiva, administrativa y fiscal. b.- Contestar y ----
presentar demandas, requerimientos, recursos, pedir y aportar -----
pruebas, recibir, notificarse, ejercer la accion de tutela, -----
tramitar incidente de desacato, comparecer en los procesos que ----
cursen contra la sociedad, allanarse en nombre de la sociedad en
los asuntos que sean necesarios, transigir, desistir, sustituir,
renunciar y reasumir el poder. c.- La facultad expresa de -----
conciliar, por tanto pueden llegar a acuerdos conciliatorios, ----
transaccionales, judiciales o extrajudiciales o extrajudiciales,
cualquiera que sea su cuantia, para lo cual las apoderadas deben
aportar la autorizacion simple y escrita del Representante legal
de la sociedad. d.- Podran presentar solicitudes de devolucion y/o
compensacion de impuestos, ventas y rentas, recibir los pagos por
las devoluciones y adelantar todo tramite o proceso administrativo
ante la DIAN, de tal forma que en ningun momento quede sin -----
representacion legal de la sociedad. PODERES ESPECIALES: a.- Se ----
confiere poder especial amplio y suficiente a las personas que se
determinan seguidamente, que conforman el grupo A y B, para, para
que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías
y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS
MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), -----
liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el dia
que se realice la respectiva transaccion. Grupo A. WALTER NANAKA
TATEKAWA CC.No.16.251.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO -----
CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLOREZ CC.No.22.434.044, IVAN -----

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 5
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
04*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.201.749, CARMEN ALICIA HERRERA -----
DIAZGRANADOS CC.No.22.377.540, DAVID ANTONIO CHARRIS GIRALDO -----
CC.No.19.341.274, RICARDO DORADO HURTADO CC.No.79.715.772, JAIME
FORERO LLINAS CC.No.19.300.593. b.- Se confiere poder especial ----
amplio y suficiente al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA -----
CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de PROCAPS ----
S.A., suscriban declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a
que este obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y
operaciones sociales, por tanto quedan facultados para firmarlas,
como tambien los demas documentos relacionados con ellas, -----
notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias.
c.-Otorgar poder especial amplio y suficiente al señor MARLON ----
TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al señor WILLIAM ALBERTO BARROS
CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de ----
PROCANPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier
documento relacionado con los tramites o registros de Comercio ----
Exterior y o cualquier entidad del Estado que haga sus veces: d)
Otorgar poder especial amplio y suficiente a la doctora CARMEN ----
ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS, CC.No.22.377.540 y al doctor WALTER
TANAKA TATEKAWA, CC.No.16.251.923, para que en nombre y -----
representacion de PROCAPS S.A.; endosen los titulos valores de la
sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS -----
(1.000.000.000.00) M.L. CUARTO: EI representante legal de la -----
sociedad PROCAPS S.A.; doctor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, manifiesta
que la presente reforma fue aprobada por la Asamblea General -----
Extraordinaria de Accionista de PROCAPS S.A., con observancia de
las disposiciones legales y estatutarias.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,933 del 16 de Sep/bre de 2008,
otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente
se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Octubre de 2008
bajo el No. 3,748 del libro respectivo,-----
Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, que
comparece en su condicion de Presidente y Representante Legal de la
Sociedad PROCAPS S.A., confiere por medio de este instrumento ----
publico Poder especial Amplio y Suficiente a la doctora MILENA ----
ESCAFFI PARDO, C.C. No. 32.758.420, para que en nombre y -----
representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones cambiarias,
aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad en el giro
normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto queda ----
facultada para firmar, como tambien los demas documentos -----
relacionados con ellas, notificarse, aportar y solicitar las -----
pruebas que sean necesarias.-----

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 27 de Marzo de 2009.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

m. fajos

ANEXO 1

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 September 2001 (27.09.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/70208 A2

(51) International Patent Classification²: A61K 31/00

(21) International Application Number: PCT/US01/40302

(22) International Filing Date: 16 March 2001 (16.03.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/190,630 20 March 2000 (20.03.2000) US
60/268,607 14 February 2001 (14.02.2001) US

(71) Applicant: AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventor: PICKAR, James, H.; 816 Crum Creek Road, Springfield, PA 19064 (US).

(74) Agents: MIŁOWSKY, Arnold, S.; American Home Products Corporation, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 et al. (US).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/70208 A2

(54) Title: HORMONE REPLACEMENT THERAPY

(57) Abstract: This invention relates to methods and pharmaceutical compositions for providing hormone replacement therapy in perimenopausal, menopausal, and postmenopausal women through the continuous administration of combinations of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate.

- 1 -

HORMONE REPLACEMENT THERAPY

5 BACKGROUND

This invention relates to methods and pharmaceutical compositions for providing hormone replacement therapy in perimenopausal, menopausal, and postmenopausal women through the continuous administration of combinations of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate.

10

Menopause is generally defined as the last natural menstrual period and is characterized by the cessation of ovarian function, leading to the substantial diminution of circulating estrogen in the bloodstream. Menopause is usually identified, in retrospect, after 12 months of amenorrhea. It is not a sudden event, but is often preceded by a time of irregular menstrual cycles prior to eventual cessation of menses. Following the cessation of menstruation, the decline in endogenous estrogen concentrations is typically rapid. There is a decrease in serum estrogens from circulating levels ranging from 40-250 pg/mL of estradiol and 40-170 pg/mL of estrone during ovulatory cycles to less than 15 pg/mL of estradiol and 30 pg/mL of estrone in postmenopausal women.

20

As these estrogens decline during the time preceding (perimenopause) and following the menopause (postmenopause), various physiological changes may result, including vulvar and vaginal atrophy causing vaginal dryness, pruritus and dyspareunia, and vasomotor instability manifested as hot flushes. Other menopausal disturbances may include depression, insomnia, and nervousness. The long-term physiologic effects of postmenopausal estrogen deprivation may result in significant morbidity and mortality due to increase in the risk factors for cardiovascular disease and osteoporosis. Menopausal changes in blood lipid levels, a major component of the pathogenesis of coronary heart disease (CHD), may be precursors to increased incidence of ischemic heart disease, atherosclerosis, and other cardiovascular disease. A rapid decrease in bone mass of both cortical (spine) and trabecular (hip) bone can

30

20
170

- 2 -

be seen immediately after the menopause, with a total bone mass loss of 1% to 5% per year, continuing for 10 to 15 years.

Estrogen replacement therapy (ERT) is beneficial for symptomatic relief of hot flushes and genital atrophy and for prevention of postmenopausal osteoporosis. ERT has been recognized as an advantageous treatment for relief of vasomotor symptoms. There is no acceptable alternative to estrogen treatment for the atrophic changes in the vagina; estrogen therapy increases the vaginal mucosa and decreases vaginal dryness. Long term ERT is the key to preventing osteoporosis because it decreases bone loss, reduces spine and hip fracture, and prevents loss of height. In addition, ERT has been shown to be effective in increasing high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) and in reducing low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), affording possible protection against CHD. ERT also can provide antioxidant protection against free radical mediated disorders or disease states. Estrogens have also been reported to confer neuroprotection, and inhibit neurodegenerative disorders, such as Alzheimer's disease (see U.S. Patent 5,554,601, which is hereby incorporated by reference). The following table contains a list of estrogen preparations currently available.

Estrogen replacement therapies available in the United States and/or Europe

Generic Name	Brand Name	Strength
Oral estrogens		
Conjugated equine estrogens (natural)	Premarin	0.3, 0.625, 0.9, 1.25, 2.5 mg
Conjugated estrogens (synthetic)	Cenestin	0.625, 0.9 mg
Esterified estrogens (75-80% estrone sulfate 6-15% equilin sulfate derived from plant sterols)	Estradiol	0.3, 0.625, 1.25, 2.5 mg
Estropipate (Piperazine estrone sulfate)	Ogen Ortho-Est	0.625, 1.25, 2.5 mg
Micronized estradiol	Estrace	0.5, 1.0, 2.0 mg
Raloxifene (selective estrogen receptor modulator)	Evista	60 mg
Esterified estrogens and methylestosterone	Estratest	1.25 mg esterified estrogen and 2.5 mg methylestosterone
	Estratest HS	0.625 mg esterified estrogen and 1.25 mg methylestosterone

- 3 -

Estrogen replacement therapies available in the United States and/or Europe
(Continued)

Generic Name	Brand Name	Strength
Oral estrogens		
Estradiol valerate	Climaval	1 mg, 2 mg
Estradiol	Elleste Solo	1 mg, 2 mg
Estradiol	Estrofem	2 mg
Estradiol	Estrofem Forte	4 mg
Piperazine esterone sulfate	Harmogen	1.5 mg
Combination: Estrone	Hormonin	1.4 mg
Estradiol		0.6 mg
Estriol		0.27 mg
Estradiol valerate	Progynova	1 mg, 2 mg
Estradiol	Zumenon	1 mg, 2 mg
Transdermal estrogens		
Estradiol	Alora (twice weekly)	0.025, 0.0375, 0.05, 0.075,
	Climara (weekly)	0.1 mg of estradiol released
	Estraderm (2x weekly)	daily (dose options for various
	Fem Patch (weekly)	products)
	Vivelle (twice weekly)	
Estradiol	Dermestril	25, 50, 100 µg
Estradiol	Estraderm	25, 50, 100 µg
Estradiol	Evorel (System)	25, 50, 75, 100 µg
Estradiol	Fematrix	40, 80 µg
Estradiol	Menorest	25, 37.5, 50, 75 µg
	Progynova TS	
Estradiol	And TS Forte	50, 100 µg
	(Climara)	
Vaginal estrogens		
Conjugated equine estrogens	Premarin vaginal	
Dienestrol	cream	0.625 mg/g
Estradiol	Ortho dienestrol cream	0.1 mg/g
Estopipate	Estring	7.5 µg
Micronized estradiol	Ogen vaginal cream	1.5 mg/g
	Estrace vaginal cream	1.0 mg/g

- 5 To minimize the occurrence of estrogen-related side effects and to maximize the benefit-risk ratio, the lowest dose effective in relief of symptoms and prevention of osteoporosis should be used. Although ERT reduces the relative risk (RR) for ischemic heart disease (RR, 0.50) and osteoporosis (RR, 0.40), the relative risk of endometrial cancer for postmenopausal women with a uterus may be increased.
- 10 There are extensive clinical data showing that the relative risk of endometrial cancer can be reduced by the addition of a progestin, either sequentially or continuously. The addition of a progestin to estrogen therapy prevents estrogen-induced endometrial proliferation. Continuous combined hormone replacement therapy (HRT), with appropriate doses of daily estrogen and progestin, has been shown to be effective in
- 15 relieving vaginal atrophy and vasomotor symptoms, preventing postmenopausal

22
122

- 4 -

osteoporosis, and reducing the risk of endometrial cancer by prevention of endometrial hyperplasia. The following table contains a list of some currently available oral combination HRT products.

5 Oral Combination HRT Products

Brand Name	Estrogen/Progestin	Strengths
Activelle	Estradiol Norethisterone acetate (NETA)	1 mg 0.5 mg
Climagest	Estradiol valerate (Climaval) Norethisterone (NET)	1 or 2 mg 1 mg days 17-28
Cyclo Progynova	Estradiol valerate Levonorgestrel	1 or 2 mg, days 1-21 250 or 500 µg, days 2-21
Elleste Duet	Estradiol Norethisterone acetate	1 or 2 mg 1 mg days 17-28
Femoston	Estradiol Dydrogesterone	1 or 2 mg 10 or 20 mg
Kliogest	Estradiol Norethisterone acetate	2 mg 1 mg
Improvera	Piperazine estrone sulfate Medroxyprogesterone acetate (MPA)	1.5 mg 10 mg, days 17-28
Nuvelle	Estradiol valerate (Progynova) Levonorgestrel	2 mg 75 µg, days 17-28
Premphase	Conjugated estrogens MPA	0.625 mg 5.0 mg
Prempro	Conjugated estrogens MPA	0.625 mg 2.5 or 5.0 mg
Trisequens And Trisequens Forte	Estradiol Norethisterone	2 or 4 mg, days 1-22 1 mg, days 23-28 1 mg, days 13-22
Ortho-Prefest	Estradiol Nogestimate	1.0 mg, days 1-6 0.09 mg, days 4-6
Femhrt 1/5	Ethinyl estradiol Norethindrone acetate	1.0 mg 5 µg

Since it is possible that progestins ameliorate of the favorable estrogen effects on lipids and may potentially impair of glucose tolerance, it is desirable, and an
10 objective to find the lowest dose estrogen plus progestin HRT product, which also

- 5 -

minimizes or eliminates endometrial hyperplasia. In addition, a major factor affecting a woman's decision to start and to continue taking HRT is vaginal bleeding, and many women would prefer a bleed-free product. Therefore, another objective is to provide the lowest effective dose which provides an acceptable bleeding pattern. Doses as
5 low as NETA 0.5 mg, NET 0.35 mg, medroxyprogesterone acetate (MPA) 2.5 mg, levonorgesterel 0.25 mg, and dydrogesterone 5 mg have been used previously in continuous uninterrupted HRT regimens.

Thus, according to the present invention there is provided a pharmaceutical pack comprising daily dosage units comprising a combination of conjugated estrogens
10 and a daily dosage of about 1.5 mg of medroxyprogesterone acetate, and further provided is the use of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate in the manufacture of such pharmaceutical packs for the treatment or inhibition of menopausal or postmenopausal disorders in a perimenopausal, menopausal, or
15 postmenopausal woman in need thereof.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1 shows the mean number of hot flushes per day in patients receiving PREMARIN plus MPA combinations or placebo.

FIG. 2 shows the mean severity of hot flushes in patients receiving
20 PREMARIN plus MPA combinations or placebo.

FIG. 3 shows the percentage of patients with amenorrhea in patients receiving PREMARIN plus MPA combinations or placebo.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

25 The purpose of this invention is to provide the significant benefits of a commercially successful HRT product, such as PREMPRO (0.625 mg conjugated equine estrogens, USP plus 2.5 mg MPA), while lowering the dosage of MPA below that which has previously been demonstrated to be effective, and preferably also lowering the dosage of the conjugated estrogens. This invention provides a method of
30 treating or inhibiting menopausal or postmenopausal disorders in a perimenopausal, menopausal, or postmenopausal woman in need thereof, which comprises providing to said woman, continuously and uninterruptedly over the treatment period, a combination of conjugated estrogens (natural or synthetic) and a daily dosage of

- 6 -

about 1.5 mg MPA. The dosage is preferably provided as a pharmaceutical composition for use in treating menopausal or postmenopausal disorders which comprises a combination of conjugated estrogens and a dosage of about 1.5 mg MPA. This invention further provides a pharmaceutical pack containing the daily dosage
5 units of conjugated estrogen and MPA for continuous daily administration.

Conjugated estrogens refer to estrogenic steroidal substances in which one or more functional groups (typically hydroxyl groups) on the steroid exists as a conjugate (typically a sulfate or glucuronide). The conjugated estrogens may be a single conjugated estrogen, or may consist of mixtures of various conjugated
10 estrogens. Numerous conjugated estrogens are described in the literature or are commercially available that are capable of being formulated for use in this invention either as a unitary estrogen, or may be mixed together with other synthetic and/or natural estrogens.

Conjugated estrogens may also contain other steroidal or non-steroidal
15 compounds, which may, or may not, contribute to the overall biological effect. Such compounds include, but are not limited to, unconjugated estrogens, androstanes, and pregnanes. Preferred conjugated estrogens for use in this invention are PREMARIN (conjugated equine estrogens, USP) and CENESTIN (synthetic conjugated estrogens, A).

20 PREMARIN (conjugated estrogens tablets, USP) for oral administration contains a mixture of estrogens obtained exclusively from natural sources, occurring as the sodium salts of water-soluble estrogen sulfates blended to represent the average composition of material derived from pregnant mares' urine. It is a mixture of sodium estrone sulfate and sodium equilin sulfate, and at least the following 8 concomitant
25 components, also as sodium sulfate conjugates: 17 α -dihydroequilin, 17 α -estradiol, Δ 8,9-dehydroestrone, 17 β -dihydroequilin, 17 β -estradiol, equilenin, 17 α -dihydroequilenin, and 17 β -dihydroequilenin. The make up of PREMARIN of PREMARIN is currently being analyzed, and other components are in the process of being identified and characterized. PREMARIN is indicated in the treatment of
30 moderate to severe vasomotor symptoms associated with the menopause; treatment of vulvar and vaginal atrophy; and prevention of osteoporosis, as well as other indications approved for estrogen products.

- 7 -

CENESTIN (synthetic conjugated estrogens, A) tablets for oral administration contain a blend of 9 synthetic estrogenic substances: sodium estrone sulfate, sodium 17 α -dihydroequilin sulfate, sodium 17 α -estradiol sulfate, sodium equilenin sulfate, sodium 17 α -dihydroequilenin sulfate, sodium equilin sulfate, sodium 17 β -dihydroequilin sulfate, sodium 17 β -estradiol sulfate, sodium 17 α -dihydroequilenin sulfate. CENESTIN is indicated in the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms associated with the menopause.

PREMARIN, CENESTIN, and medroxyprogesterone acetate are all available from commercial sources (Wyeth-Ayerst - PREMARIN and medroxyprogesterone acetate; Duramed - CENESTIN). The dosage of MPA is about 1.5 mg per day. It is preferred that the conjugated estrogen constituent is PREMARIN. It is preferred that the dosage of PREMARIN is about 0.625 mg per day or less, and is more preferred that the dosage of PREMARIN is either about 0.45 mg per day or about 0.30 mg per day.

As used in accordance with this invention, the term "menopausal or postmenopausal disorder" refers to conditions, disorders, or disease states that are at least partially caused by the decreased estrogen production occurring during the perimenopausal, menopausal, or post-menopausal stages of a woman's life. Such disorders typically include, but are not limited to, one or more of :

- vasomotor instability, vasomotor symptoms such as hot flushes;
- bone demineralization causing reduced bone mineral density, increased risk of developing osteoporosis;
- vaginal or vulvar atrophy; atrophic vaginitis; vaginal dryness; pruritus; dyspareunia; dysuria;
- frequent urination; urinary incontinence; urinary tract infections,
- raised cholesterol, triglycerides, Lp(a), or LDL levels; hypercholesteremia; hyperlipidemia;
- cardiovascular disease; atherosclerosis; peripheral vascular disease; restenosis, vasospasm; vascular wall damage from cellular events leading toward immune mediated vascular damage;
- free radical involvement in the development of cancers, central nervous system disorders, Alzheimer's disease, bone disease, aging, inflammatory disorders, peripheral vascular disease, rheumatoid arthritis, autoimmune diseases, respiratory distress, emphysema, prevention of reperfusion injury, viral hepatitis, chronic

28
126

- 8 -

active hepatitis, tuberculosis, psoriasis, systemic lupus erythematosus, amyotrophic lateral sclerosis, aging effects, adult respiratory distress syndrome, central nervous system trauma and stroke, or injury during reperfusion procedures;

- 5 • dementias, neurodegenerative disorders, and Alzheimer's disease.

As used herein, menopausal also includes conditions of decreased estrogen production that may be surgically, chemically, or be caused by a disease state which leads to premature diminution or cessation of ovarian function.

10 The term "daily" means that the dosage is to be administered at least once a day. The frequency of administration is preferred to be once a day, but may be more than once a day, provided that any specified daily dosage is not exceeded.

15 The term "combination" of conjugated estrogens and MPA means that the daily dosage of each of the components of the combination is administered during the treatment day. The components of the combination are preferably administered at the same time; either as a unitary dosage form containing both components, or as separate dosage units; the components of the combination can be administered at different times during the day, provided that the desired daily dosage is achieved.

20 The term "continuous and uninterrupted" means that there is no break in the treatment regimen, during the treatment period. Thus, "continuous, uninterrupted administration" of a combination, means that the combination is administered at least once daily during the entire treatment period. It is expected that the treatment period for the combination of conjugated estrogens and MPA will be for at least 28 days, preferably 30 days and preferably for long term treatment, possibly an indefinite period, as one of the primary reasons for administering combinations of conjugated estrogens and MPA is to treat or inhibit menopausal or postmenopausal disorders. It is preferred that the treatment is provided for at least 120 days, preferably 180 days, and most preferably as an indefinite treatment. Pharmaceutical packs suitably contain sufficient daily dosage units appropriate to the treatment period or in amounts which facilitate the patient's compliance with the regimen. For example, the pharmaceutical pack may contain from 28 to 180 daily dosage units, for example from 30 to 120 daily dosage units. Pharmaceutical packs containing large numbers of dosage units may be further sub-packaged, for example, in 28 day periods, or 30 day periods. Treatment periods also may vary depending on the symptoms to be treated. For example, for the treatment of vasomotor symptoms, it is preferred that the treatment may last from one month to several years, depending on the severity and duration of the symptoms. Physician evaluation along with patient interaction will assist the

35

2A
127

- 9 -

determination of the duration of treatment. For the treatment or inhibition of osteoporosis, it is preferred that the treatment period could last from six months to a number of years, or indefinitely.

This invention, also covers short term treatments or treatments of a finite term, that may be less than the 28 or 30 day preferred treatment period. It is anticipated that a patient may miss, or forget to take, one or a few dosages during the course of a treatment regimen, however, such patient is still considered to be receiving continuous, uninterrupted administration.

The term "fixed daily dosage" means that the same dosage amount is given every day during the treatment period. It is preferred that the MPA is given in a fixed daily dosage of about 1.5 mg, with an appropriate dose of conjugated estrogens, preferably equivalent to about 0.45 mg or about 0.30 mg PREMARIN. One aspect of this invention also covers situations in which a fixed daily dosage of the conjugated estrogens plus MPA combination is not given every day during the treatment period. For example, the dosage of a patient may need to be adjusted (either up or down), to achieve the desired effect during the middle of a treatment period.

The term "providing," with respect to providing a dosage of one or both of the components of this invention, means either directly administering such a component of this invention, or administering a prodrug, derivative, or analog which will form the equivalent amount of the component within the body.

The daily dosage unit is preferably provided in a form for oral administration containing both the conjugated estrogens and the MPA.

The ability of the conjugated estrogens plus MPA combinations of this invention to treat or inhibit menopausal or postmenopausal disorders was confirmed in a double blind clinical study of postmenopausal women using combinations of PREMARIN plus MPA, or placebo. In this study, patients received continuous and uninterrupted treatment for 13 cycles (1 year). The relief of vasomotor symptoms, prevention of endometrial hyperplasia, and effects on lipids, vaginal bleeding were measured throughout the study. Additionally, the effect on bone mineral density was evaluated in patients who received continuous and uninterrupted treatment for up to 26 cycles (2 years).

Vasomotor instability is a menopausal or postmenopausal disorder which is often manifested as hot flushes. In the clinical study described above, relief of vasomotor symptoms was analyzed in a subset of patients who experienced at least an

- 10 -

average of 7-8 moderate-to-severe hot flushes per day during the 7-day period just prior to the initiation of treatment in this study. The results obtained are summarized in the tables below. The first table shows the mean number of flushes, and the second table shows the mean daily severity of the flushes. These results are also shown in

5 FIGS. 1 and 2.

Mean Number ($\pm$ S.E.) of Hot Flushes Per Day

Week	Treatment Group			
	Placebo	0.625 P + 2.5 M*	0.45 P + 1.5 M	0.3 P + 1.5 M
1	9.41 $\pm$ 0.81	9.50 $\pm$ 0.73	9.99 $\pm$ 0.79	10.60 $\pm$ 0.76
2	8.55 $\pm$ 0.80	6.38 $\pm$ 0.72	6.98 $\pm$ 0.80	6.88 $\pm$ 0.74
3	8.51 $\pm$ 0.76	4.47 $\pm$ 0.69	4.47 $\pm$ 0.76	4.62 $\pm$ 0.71
4	8.09 $\pm$ 0.72	3.38 $\pm$ 0.66	3.23 $\pm$ 0.72	3.84 $\pm$ 0.67
8	7.10 $\pm$ 0.65	1.55 $\pm$ 0.61	1.49 $\pm$ 0.65	2.41 $\pm$ 0.60
12	5.36 $\pm$ 0.55	1.16 $\pm$ 0.49	0.94 $\pm$ 0.53	1.13 $\pm$ 0.50

10 *Daily dosages of P (PREMARIN) and M (MPA).

Mean Severity ($\pm$ S.E.) of Hot Flushes

15

Week	Treatment Group			
	Placebo	0.625 P + 2.5 M*	0.45 P + 1.5 M	0.3 P + 1.5 M
1	2.10 $\pm$ 0.10	2.08 $\pm$ 0.09	2.14 $\pm$ 0.10	2.07 $\pm$ 0.10
2	2.06 $\pm$ 0.13	1.75 $\pm$ 0.12	1.78 $\pm$ 0.13	1.73 $\pm$ 0.12
3	1.97 $\pm$ 0.14	1.36 $\pm$ 0.13	1.42 $\pm$ 0.15	1.48 $\pm$ 0.14
4	2.03 $\pm$ 0.15	1.07 $\pm$ 0.14	1.21 $\pm$ 0.15	1.45 $\pm$ 0.14
8	1.75 $\pm$ 0.16	0.54 $\pm$ 0.14	0.70 $\pm$ 0.16	0.87 $\pm$ 0.14
12	1.57 $\pm$ 0.16	0.51 $\pm$ 0.14	0.51 $\pm$ 0.16	0.56 $\pm$ 0.14

*Daily dosages of P (PREMARIN) and M (MPA).

20

As shown in both tables and Figures, all dosages of PREMARIN plus MPA reduced the number and severity of hot flushes experienced by the women in this clinical study compared with women taking placebo. All differences from placebo were significant ($p < 0.05$) by weeks 3-4. It was unexpected, however, that the lower

25 dosages of PREMARIN (0.45 and 0.3 mg) and MPA (1.5 mg), would rapidly reduce the number and severity of hot flushes to the same extent as the higher dose combination containing 0.625 mg PREMARIN plus 2.5 mg MPA.

Vaginal atrophy is a common menopausal or postmenopausal disorder leading

30 to vaginal dryness, pruritus, and dyspareunia. Vaginal atrophy results from a

- 11 -

sloughing of vaginal epithelial cells which are not replaced, leading to a thinning of the vaginal lining. The effects of the lower dose conjugated estrogen plus MPA regimens on vaginal atrophy were evaluated by comparing the vaginal maturation index of superficial cells at baseline, and after cycles 6 and 13 of treatment. The vaginal maturation index is a measure of the number of superficial vaginal epithelial cells. An increase (positive number) in the vaginal maturation index indicates a reversal (successful treatment) of vaginal atrophy. The following table summarizes the results obtained.

10 Vaginal Maturation Index for Superficial Cells - Median Change from Baseline

Treatment Group	Cycle 6	Cycle 13
0.625 P + 2.5 M*	10	10
0.45 P + 1.5 M	10	10
0.3 P + 1.5 M	10	10
Placebo	0	0

*Daily dosages of P (PREMARIN) and M (MPA).

These data show that all the evaluated dosages of conjugated estrogens plus MPA provided significant ($p < 0.001$) improvement in the vaginal maturation index versus placebo, demonstrating their ability to successfully treat or inhibit vaginal atrophy. It is notable that the lower dosages of conjugated estrogens plus MPA were as equally as effective as the 0.625 mg PREMARIN plus 2.5 mg MPA dosage in facilitating the growth of the vaginal superficial cells.

20

As HRT using estrogens alone has been shown to increase the relative risk of endometrial hyperplasia in postmenopausal women with a uterus, the incidence of endometrial hyperplasia was evaluated in the clinical study for patients treated with PREMARIN plus MPA treated groups and placebo. Two independent pathologists evaluated endometrial biopsies in a blinded fashion. A patient was considered to have endometrial hyperplasia if both of the primary pathologists agreed on the diagnosis. If they disagreed, a third pathologist was consulted, and the diagnosis of hyperplasia was based on the diagnosis of the majority. The following table summarizes the results obtained after 13 cycles of treatment.

30

30
130

- 12 -

Percent of Patients Developing Endometrial Hyperplasia

Treatment Group (Dosage)*	No. Hyperplasias	No. Patients/Group	Hyperplasia Rate (%)
Placebo	0	261	0.00
PREMARIN/MPA (0.625/2.5)	0	278	0.00
PREMARIN/MPA (0.45/1.5)	1	272	0.37
PREMARIN/MPA (0.3/1.5)	1	272	0.37

* All dosages are in mg/day

These results showed that the use of conjugated equine estrogens/MPA at a dosage of 0.625/2.5 mg/day effectively prevented the development of endometrial hyperplasia. The results also show the unexpected result that lowering the dosage of MPA to 1.5 mg/day in PREMARIN plus MPA combinations, also continued to effectively inhibit the development of endometrial hyperplasia. The difference between the results obtained in the 1.5 mg MPA treatment groups and 2.5 mg MPA treatment groups was not statistically significant.

In providing an HRT regimen that will be acceptable to menopausal, and particularly postmenopausal women, it is highly desirable that the regimen produce a high rate of amenorrhea, as most of these women prefer a product which does not cause spotting or breakthrough bleeding. The following table shows the percent of women experiencing amenorrheic cycles at during cycles 1, 3, 6, 9, and 13.

Percent Cycles of Amenorrhea

Cycle	Treatment Group			
	Placebo	0.625 P + 2.5 M	0.45 P + 1.5 M	0.3 P + 1.5 M
1	91.1	51.3	71.1	75.2
3	96.4	54.9	70.3	80.4
6	91.8	68.4	72.8	85.1
9	93.6	70.8	80.5	86.6
13	95.2	77.4	79.8	88.4

*Daily dosages of P (PREMARIN) and M (MPA).

The results show that greater than 90 percent of women receiving placebo were amenorrheic throughout the study. While the percent of amenorrheic women receiving daily dosages of 0.625 mg PREMARIN plus 2.5 mg MPA is satisfactory, as measured by the commercial success of PREMPRO (0.625 mg conjugated equine

- 13 -

estrogens plus 2.5 mg MPA), lowering the dosages of PREMARIN to either 0.45 mg or 0.3 mg and MPA to 1.5 mg, produced an equal, if not significantly better (0.3 mg PREMARIN plus 1.5 mg MPA) percent of women achieving amenorrhea, while still maintaining the other benefits of HRT. Additionally, as shown in the above table, and in FIG. 3, a higher percentage of amenorrhea was achieved more rapidly with the lower dose combinations.

It is well known that the addition of progestins to ERT regimens may ameliorate some of the beneficial cardioprotective effects conferred by the estrogen, or even produce deleterious effects on the lipid levels. In this study total cholesterol (TC), HDL, HDL₂, and LDL levels were measured. There was a general dose-response trend between treatment groups, that showed more favorable lipid profiles with higher doses of PREMARIN and lower doses of MPA. Patients receiving 0.625 mg PREMARIN + 2.5 mg MPA had slight reductions in TC, significant increases in HDL and HDL₂, and significant decreases in levels of LDL. The 0.45 mg PREMARIN plus 1.5 mg MPA dosage produced a similar favorable profile (but of less magnitude) to 0.625 mg PREMARIN + 2.5 mg MPA treated women. Women treated with 0.3 mg PREMARIN plus 1.5 mg MPA had a less favorable lipid profile (TC, HDL, HDL₂, and LDL), than women treated, with 0.625 mg PREMARIN plus 2.5 mg MPA, however, this profile was still better than those receiving placebo.

During the study, adverse events were recorded and analyzed. Treatment emergent adverse events were consistent with those seen with hormone therapy. With the exception of breast pain, the side effect profile was comparable between the PREMARIN plus MPA treatment groups. Women receiving the daily dosage of 0.3 mg PREMARIN plus 1.5 mg MPA experienced significantly less breast pain than the women taking 0.625 mg PREMARIN plus 2.5 mg MPA.

In summary the results of the clinical study demonstrated that conjugated estrogen HRT regimens containing dosages of 1.5 mg/day of MPA were equally effective in treating menopausal or postmenopausal disorders as the regimens containing the higher dose of 2.5 mg MPA (0.625 mg PREMARIN plus 2.5 mg MPA, in particular). Higher rates of amenorrhea were also achieved more rapidly..

- 14 -

Additionally, less breast tenderness was observed in women taking 0.3 mg PREMARIN plus 1.5 mg MPA, than in women taking the commercially available 0.625 mg PREMARIN plus 2.5 mg MPA combination.

5 It is well known that a rapid decrease in bone mass of both cortical (spine) and trabecular (hip) bone can be seen immediately after the menopause, with a total bone mass loss of 1% to 5% per year, continuing for 10 to 15 years. In the clinical study described above, bone mineral density (BMD) was determined using dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) measurements of the lumbar spine (L2-L4), femoral neck, trochanter, and total body. BMD measurements were made at least twice pre-study (7-14 days apart but not to exceed 3 weeks), during cycles 6, 13, 19, and twice during cycle 26 (7-14 days apart but not to exceed 3 weeks). The final visit results (cycle 26) are summarized in the table below.

15 Percent BMD Change ($\pm$ S.E.) From Baseline at Final Visit

Treatment Group	Lumbar Spine	Femoral Neck	Trochanter	Total Body
Placebo	-2.63 $\pm$ 0.37 ⁺	-1.97 $\pm$ 0.46 ⁺	0.82 $\pm$ 0.58	-1.56 $\pm$ 0.17 ⁺
0.625 P + 2.5 M*	3.77 $\pm$ 0.37 ^{+,#}	1.67 $\pm$ 0.46 ^{+,#}	4.05 $\pm$ 0.59 ^{+,#}	0.96 $\pm$ 0.18 ^{+,#}
0.45 P + 1.5 M	2.45 $\pm$ 0.37 ^{+,#}	1.43 $\pm$ 0.47 ^{+,#}	3.60 $\pm$ 0.59 ^{+,#}	0.56 $\pm$ 0.18 ^{+,#}
0.3 P + 1.5 M	1.77 $\pm$ 0.36 ^{+,#}	1.51 $\pm$ 0.44 ^{+,#}	4.66 $\pm$ 0.56 ^{+,#}	0.55 $\pm$ 0.17 ^{+,#}

* Daily dosages of P (PREMARIN) and M (MPA).

+ Statistically significant ($p < 0.001$) change from baseline.

++ Statistically significant ($p = 0.004$) change from baseline.

20 # Statistically significant ($p < 0.001$) difference from placebo.

The results showed that all dosages of PREMARIN plus MPA significantly increased the BMD versus baseline and placebo in the lumbar spine, femoral neck, trochanter, and total body demonstrating that combinations of conjugated estrogens plus MPA inhibited or retarded bone demineralization. These data also show that combinations of conjugated estrogens plus MPA actually increased the bone mineral density relative to pre-study baseline levels, and also relative to patients receiving placebo.

- 15 -

Based on the results observed in the clinical study described above, it has been found that the continuous and uninterrupted administration of a combination conjugated estrogens plus a dosage of about mg per of medroxyprogesterone acetate is useful in treating or inhibiting menopausal or postmenopausal disorders in perimenopausal, menopausal, or postmenopausal women (most particularly the latter). More particularly, the combinations described herein are useful in treating or inhibiting vaginal or vulvar atrophy; atrophic vaginitis; vaginal dryness; pruritus; dyspareunia; dysuria; frequent urination; urinary incontinence; urinary tract infections; vasomotor symptoms, including hot flushes, myalgia, arthralgia, insomnia, irritability, and the like; inhibiting or retarding bone demineralization; increasing bone mineral density; and treating or inhibiting osteoporosis.

The combinations of this invention also exert a cardioprotective effect in perimenopausal, menopausal, and postmenopausal women, and are therefore useful in lowering cholesterol, triglycerides, Lp(a), and LDL levels; inhibiting or treating hypercholesteremia; hyperlipidemia; cardiovascular disease; atherosclerosis; peripheral vascular disease; restenosis, and vasospasm; and inhibiting vascular wall damage from cellular events leading toward immune mediated vascular damage.

The combinations of this invention are antioxidants, and are therefore useful in inhibiting disorders or disease states which involve free radicals. More particularly, the combinations of this invention are useful in treating or inhibiting free radical involvement in the development of cancers, central nervous system disorders, Alzheimer's disease, bone disease, aging, inflammatory disorders, peripheral vascular disease, rheumatoid arthritis, autoimmune diseases, respiratory distress, emphysema, prevention of reperfusion injury, viral hepatitis, chronic active hepatitis, tuberculosis, psoriasis, systemic lupus erythematosus, amyotrophic lateral sclerosis, aging effects, adult respiratory distress syndrome, central nervous system trauma and stroke, or injury during reperfusion procedures.

The combinations of this invention are useful in treating or inhibiting dementias, neurodegenerative disorders, and Alzheimer's disease; providing neuroprotection or cognition enhancement.

- 16 -

The conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate described in this invention can be either formulated as separate tablets or as a unitary combination tablet.

Either of the components or the combination may be formulated neat or may
5 be combined with one or more pharmaceutically acceptable carriers for administration. For example, solid carriers include starch, lactose, dicalcium phosphate, microcrystalline cellulose, sucrose and kaolin, while liquid carriers include sterile water, polyethylene glycols, non-ionic surfactants and edible oils such as corn, peanut and sesame oils, as are appropriate to the nature of the active
10 ingredient and the particular form of administration desired. Adjuvants customarily employed in the preparation of pharmaceutical compositions may be advantageously included, such as flavoring agents, coloring agents, preserving agents, and antioxidants, for example, vitamin E, ascorbic acid, BHT and BHA.

The preferred pharmaceutical compositions from the standpoint of ease of
15 preparation and administration are solid compositions, particularly tablets and hard-filled or liquid-filled capsules. Oral administration of the compounds is preferred.

Conjugated estrogens and MPA can be formulated in a number of ways to provide a single combination dosage form. Conjugated estrogens can be incorporated within the core of a compressed tablet and the progestin can be placed in an
20 overcoating consisting of a compressed, film or sugar coat, as described in U.S. Patent 5,547,948, which is hereby incorporated by reference. The tablets described in U.S. Patent 5,547,948 are suitable for formulation of the conjugated estrogens and MPA described in this invention as a unitary tablet. U.S. Patent 5,908,638, which is hereby incorporated by reference, also describes combination tablets which are
25 suitable for formulation of the conjugated estrogens and MPA described in this invention as a unitary tablet.

Conjugated estrogens may be formulated in a core containing the conjugated estrogens, and several components including alcohol, hydroxypropyl methyl cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, and starch. The core can be
30 covered with a coating made from components such as ethylcellulose, and triethyl citrate.

- 17 -

Both components can be incorporated in the compressed tablet core or in a tablet coating formulated to maintain drug stability and provide adequate oral bioavailability. For example, the progestin can be micronized.

Conjugated estrogens can be incorporated in granules, spheroids or other
5 multiparticulate forms, and, if necessary, coated to provide adequate stability. These multiparticulates can be combined, in the appropriate proportions, with a powder blend, granulation or multiparticulates containing the progestin and incorporated into hard gelatin capsules.

This invention also provides a pharmaceutical does pack, containing any
10 number of daily pharmaceutical dosage units. Preferably, and conventionally, the pack contains 28 tablets or multiples thereof. The pack should indicate that the dosage units are to be taken consecutively on a daily basis until the treatment period has ended, or until the pack has been completed. The next pack should be started on the next consecutive day. For combinations containing a unitary dosage tablet
15 containing both conjugated estrogens and MPA, it is preferable that the pack contain one tablet corresponding to each day of administration. For combinations containing separate dosage units of conjugated estrogens and MPA, it is preferable that each one tablet of each correspond to each given day's administration, as indicated on the pill pack.

- 18 -

CLAIMS

1. Use of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate in the manufacture of pharmaceutical packs comprising daily dosage units for the treatment or inhibition of menopausal or postmenopausal disorders in a perimenopausal, menopausal, or postmenopausal woman in need thereof, wherein each daily dosage unit comprises a combination of conjugated estrogens and a daily dosage of about 1.5 mg of medroxyprogesterone acetate.
2. The use according to claim 1 which comprises treating or inhibiting vasomotor symptoms in a perimenopausal, menopausal, or postmenopausal woman in need thereof.
3. The use according to claim 2, wherein the vasomotor symptom is hot flushes.
4. The use according to claim 1 which comprises inhibiting or retarding bone demineralization or treating or inhibiting osteoporosis in a perimenopausal, menopausal, or postmenopausal woman in need thereof.
5. The use according to claim 1 which comprises treating or inhibiting vaginal or vulvar atrophy; atrophic vaginitis; vaginal dryness; pruritus; dyspareunia; dysuria; frequent urination; urinary incontinence; urinary tract infections in a perimenopausal, menopausal, or postmenopausal woman in need thereof.
6. The use according to claim 1 which comprises lowering cholesterol, triglycerides, Lp(a), or LDL levels; inhibiting or treating hypercholesteremia; hyperlipidemia; cardiovascular disease; atherosclerosis; peripheral vascular disease; restenosis, vasospasm; or inhibiting vascular wall damage from cellular events leading toward immune mediated vascular damage, in a perimenopausal, menopausal, or postmenopausal woman in need thereof.
7. Use of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate in the manufacture of pharmaceutical packs comprising daily dosage units for treating or inhibiting free radical involvement in the development of cancers, central nervous system disorders, Alzheimer's disease, bone disease, aging, inflammatory disorders, peripheral vascular disease, rheumatoid arthritis, autoimmune diseases, respiratory

- 19 -

distress, emphysema, prevention of reperfusion injury, viral hepatitis, chronic active hepatitis, tuberculosis, psoriasis, systemic lupus erythematosus, amyotrophic lateral sclerosis, aging effects, adult respiratory distress syndrome, central nervous system trauma and stroke, or injury during reperfusion procedures in a perimenopausal, menopausal, or postmenopausal woman in need thereof, wherein each daily dosage unit comprises a combination of conjugated estrogens and a daily dosage of about 1.5 mg of medroxyprogesterone acetate.

8. Use of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate in the manufacture of pharmaceutical packs comprising daily dosage units for treating or inhibiting dementias, neurodegenerative disorders, and Alzheimer's disease; providing neuroprotection or cognition enhancement in a perimenopausal, menopausal, or postmenopausal woman in need thereof, wherein each daily dosage unit comprises a combination of conjugated estrogens and a daily dosage of about 1.5 mg of medroxyprogesterone acetate.

9. Use of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate in the manufacture of pharmaceutical packs comprising daily dosage units for increasing bone mineral density in a perimenopausal, menopausal, or postmenopausal woman in need thereof, wherein each daily dosage unit comprises a combination of conjugated estrogens and a daily dosage of about 1.5 mg of medroxyprogesterone acetate.

10. Use of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate in the manufacture of pharmaceutical packs comprising daily dosage units of minimizing or reducing levels of breast pain in a woman receiving hormone replacement therapy, wherein each daily dosage unit comprises a combination of conjugated estrogens and a daily dosage of about 1.5 mg of medroxyprogesterone acetate.

11. Use of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate in the manufacture of pharmaceutical packs comprising daily dosage units for minimizing spotting or breakthrough bleeding, or achieving amenorrhea in a woman receiving hormone replacement therapy, wherein each daily dosage unit comprises a combination of conjugated estrogens and a daily dosage of about 1.5 mg of medroxyprogesterone acetate.

- 20 -

12. The use according to claim 11, wherein the time for minimizing spotting or breakthrough bleeding or achieving the onset of amenorrhea is hastened.
13. The use according to any of claims 1 to 12, wherein the conjugated estrogens is synthetic conjugated estrogens, A.
14. The use according to any of claims 1 to 12, wherein the conjugated estrogens is conjugated equine estrogens, USP.
15. The use according to any of the preceding claims, wherein the daily dosage of conjugated estrogens is between about 0.625 mg and about 0.3 mg.
16. The use according to any of the preceding claims, wherein the daily dosage of conjugated estrogens, is between about 0.45 mg and about 0.3 mg.
17. The use according to any of the preceding claims wherein the daily dosage of conjugated estrogens is about 0.45 mg.
18. The use according to any preceding claim wherein the daily dosage of conjugated estrogens, is about 0.3 mg.
19. The use according to any of the preceding claims wherein the pharmaceutical pack contains fixed daily dosage units.
20. The use according to any of the preceding claims in which the pharmaceutical pack contains at least 28 daily dosage units.
21. The use according to any preceding claim in which the pharmaceutical pack comprises up to 180 daily dosage units.
22. The use according to any of the preceding claims in which the pharmaceutical pack contains at least 30 daily dosage units.
23. The use according to any preceding claim in which the pharmaceutical pack comprises up to 120 daily dosage units.

- 21 -

24. The use according to any preceding claim in which the medroxyprogesterone acetate is micronized.
25. The use according to any preceding claim in which the daily dosage unit is
5 provided once a day.
26. The use according to any preceding claim in which the daily dosage unit is provided for oral administration.
- 10 27. The use according to any preceding claim in which the daily dosage unit contains 0.45 mg of conjugated equine estrogens and 1.5 mg of medroxyprogesterone acetate.
- 15 28. The use according to any preceding claim in which the daily dosage unit contains 0.3 mg of conjugated equine estrogens and 1.5 mg of medroxyprogesterone acetate.
- 20 29. A pharmaceutical composition for use in treating menopausal or postmenopausal disorders in a perimenopausal, menopausal, or postmenopausal woman in need thereof, which comprises conjugated estrogens, a dosage of about 1.5 mg medroxyprogesterone acetate, and a pharmaceutical carrier.
- 25 30. A pharmaceutical dosage unit which comprises conjugated estrogens, a dosage of about 1.5 mg of medroxyprogesterone acetate, and a pharmaceutical carrier.
31. A pharmaceutical pack comprising daily dosage units comprising a combination of conjugated estrogens and a daily dosage of about 1.5 mg of medroxyprogesterone acetate
- 30 32. The composition, unit or pack according to claim 29 or 30 or 31, wherein the conjugated estrogens is conjugated equine estrogens, USP.
- 35 33. The composition, unit or pack according to claim 29 or 30 or 31, wherein the conjugated estrogens is synthetic conjugated estrogens, A.

- 22 -

- 34 The composition, unit or pack according to claim 32 or 33, wherein the dosage is between about 0.45 mg and about 0.30 mg.
- 35 The composition, unit or pack according to claim 32 or 33 wherein the dosage is about 0.45 mg or 0.30 mg.
- 36 The composition, unit or pack according to claim 29 or 30 or 31, wherein the medroxyprogesterone acetate is micronized.
- 37 The pharmaceutical pack according to claim 31 which comprises up to 180 fixed daily dosage units.
- 38 The pharmaceutical pack according to claim 37 containing at least 28 fixed daily dosage units.
- 39 The pharmaceutical pack according to claim 37 containing at least 30 fixed daily dosage units.
- 40 A method of treating or inhibiting menopausal or postmenopausal disorders in a perimenopausal, menopausal, or postmenopausal woman in need thereof, which comprises providing to said woman continuously and uninterruptedly over the treatment period, a combination of conjugated estrogens and a daily dosage of about 1.5 mg of medroxyprogesterone acetate.
- 41 A method according to claim 40 which comprises treating or inhibiting vasomotor symptoms in a perimenopausal, menopausal, or postmenopausal woman in need thereof.
- 42 The method according to claim 41, wherein the vasomotor symptom is hot flushes.
- 43 A method according to claim 40 which comprises inhibiting or retarding bone demineralization or treating or inhibiting osteoporosis in a perimenopausal, menopausal, or postmenopausal woman in need thereof.

- 23 -

44. A method according to claim 40 which comprises treating or inhibiting vaginal or vulvar atrophy; atrophic vaginitis; vaginal dryness; pruritus; dyspareunia; dysuria; frequent urination; urinary incontinence; urinary tract infections in a perimenopausal, menopausal, or postmenopausal woman in need thereof.

5

45. A method according to claim 40 which comprises lowering cholesterol, triglycerides, Lp(a), or LDL levels; inhibiting or treating hypercholesteremia; hyperlipidemia; cardiovascular disease; atherosclerosis; peripheral vascular disease; restenosis, vasospasm; or inhibiting vascular wall damage from cellular events leading toward immune mediated vascular damage, in a perimenopausal, menopausal, or postmenopausal woman in need thereof.

10

46. A method of treating or inhibiting free radical involvement in the development of cancers, central nervous system disorders, Alzheimer's disease, bone disease, aging, inflammatory disorders, peripheral vascular disease, rheumatoid arthritis, autoimmune diseases, respiratory distress, emphysema, prevention of reperfusion injury, viral hepatitis, chronic active hepatitis, tuberculosis, psoriasis, systemic lupus erythematosus, amyotrophic lateral sclerosis, aging effects, adult respiratory distress syndrome, central nervous system trauma and stroke, or injury during reperfusion procedures in a perimenopausal, menopausal, or postmenopausal woman in need thereof, which comprises providing to said woman continuously and uninterruptedly over the treatment period, a combination of conjugated estrogens and a daily dosage of about 1.5 mg of medroxyprogesterone acetate.

15

20

47. A method of treating or inhibiting dementias, neurodegenerative disorders, and Alzheimer's disease; providing neuroprotection or cognition enhancement in a perimenopausal, menopausal, or postmenopausal woman in need thereof, which comprises providing to said woman continuously and uninterruptedly over the treatment period, a combination of conjugated estrogens and a daily dosage of about 1.5 mg of medroxyprogesterone acetate.

25

30

48. A method of increasing bone mineral density in a perimenopausal, menopausal, or postmenopausal woman in need thereof, which comprises providing to said woman continuously and uninterruptedly over the treatment period, a combination of conjugated estrogens and a daily dosage of about 1.5 mg of medroxyprogesterone acetate.

35

- 24 -

49. A method of minimizing or reducing levels of breast pain in a woman receiving hormone replacement therapy, which comprises providing to said woman continuously and uninterruptedly over the treatment period, a combination of
5 conjugated estrogens and a daily dosage of about 1.5 mg of medroxyprogesterone acetate.

50. A method of minimizing spotting or breakthrough bleeding; or achieving amenorrhea in a woman receiving hormone replacement therapy, which comprises
10 providing to said woman continuously and uninterruptedly over the treatment period, a combination of conjugated estrogens and a daily dosage of about 1.5 mg of medroxyprogesterone acetate.

51. The method according to claim 50, wherein the time for minimizing spotting
15 or breakthrough bleeding or achieving the onset of amenorrhea is hastened.

52. The method according to any of claims 40 to 51, wherein the conjugated estrogens is synthetic conjugated estrogens, A.

20 53. The method according to any of claims 40 to 51, wherein the conjugated estrogens is conjugated equine estrogens, USP.

54. The method according to any of claims 40 to 51, wherein the daily dosage of conjugated estrogens is between about 0.625 mg and about 0.3 mg.

25 55. The method according any of claims 40 to 53, wherein the daily dosage of conjugated estrogens, is between about 0.45 mg and about 0.3 mg.

56. The method according any of claims 40 to 53 wherein the daily dosage of
30 conjugated estrogens, is about 0.45 mg or about 0.3 mg.

57. The method according to any of claims 40 to 53 in which the daily dosage unit contains 0.45 mg of conjugated equine estrogens and 1.5 mg of medroxyprogesterone acetate.

35

- 25 -

58. The method according to any of claims 40 to 53 in which the daily dosage unit contains 0.30 mg of conjugated equine estrogens and 1.5 mg of medroxyprogesterone acetate.

9A
144

1/3

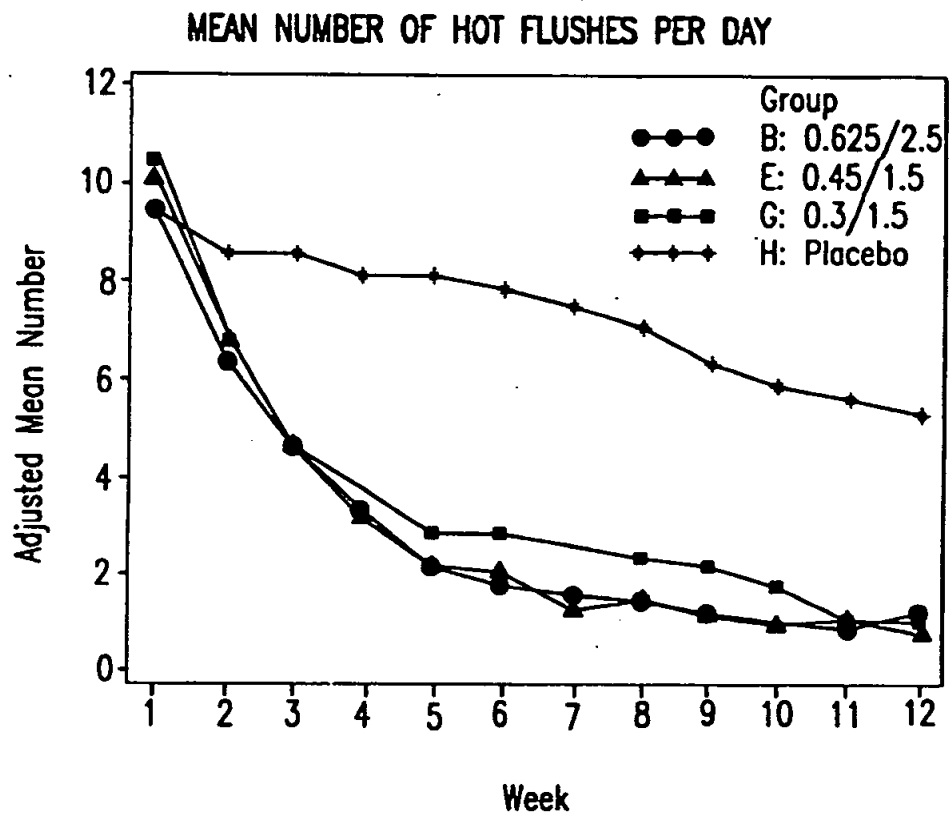


FIG.1

98
145

2/3

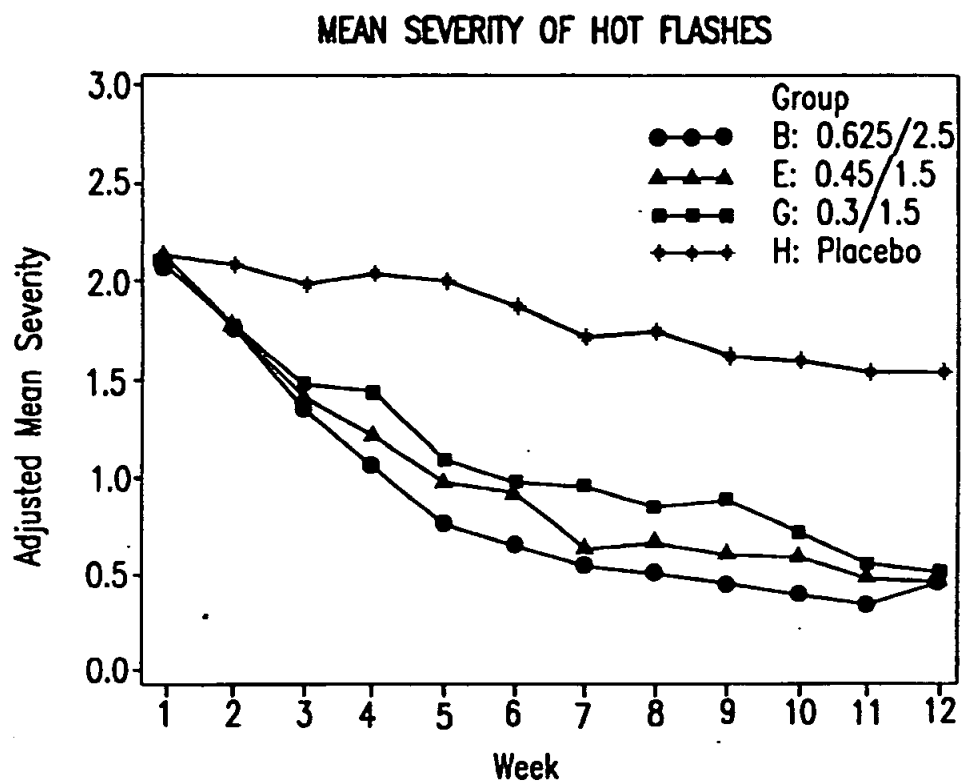


FIG.2

3/3

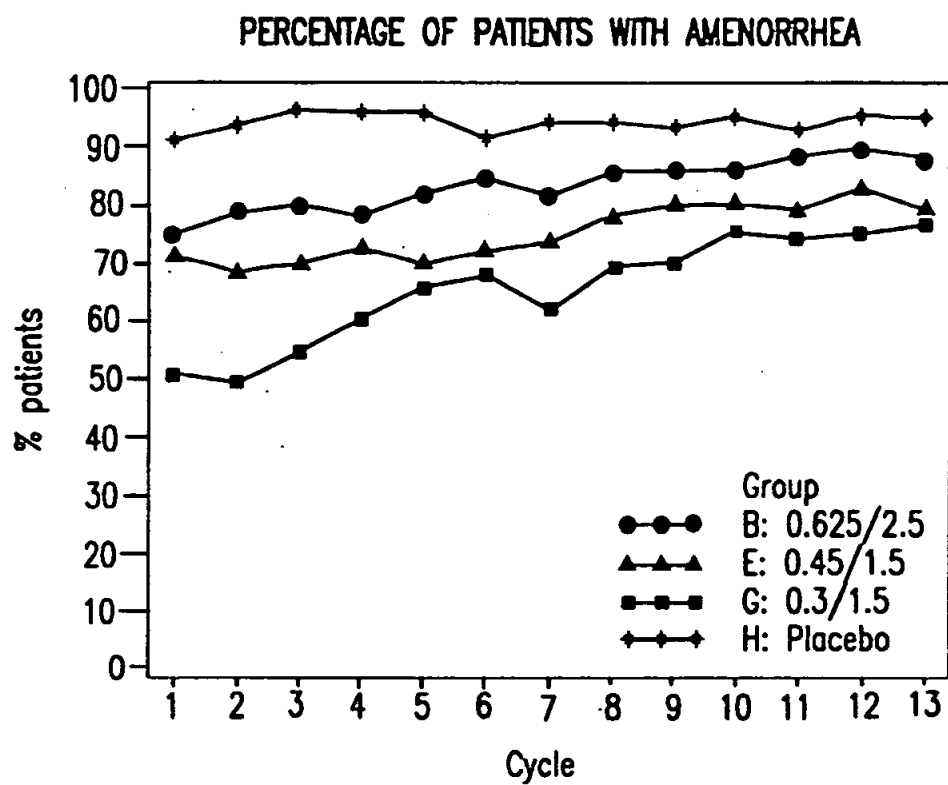


FIG.3

147

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Álvaro Correa Ordóñez
Apoderado

Oficio N°: 9877

ASUNTO: Radicación PCT N° 08-100147
 Trámite 011
 Evento 379
 Actuación 440
 Folios 009

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por la doctora Eliana Isaura Moreno Bohórquez, en su calidad de apoderada de Procaps S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

28 AGO. 2003

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.

202021