



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

QI



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

A

PCT

Organization CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



08-100147

1. EXPEDIENTE No.

1. TÍTULO MÉTODO PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO
DE CONDICIONES QUE SURGEN DE DEFICIENCIA DE
ESTRÓGENO LOCAL

1. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

1. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO NUOVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

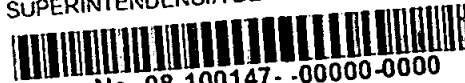
APODERADO ÁLVARO CORREA ORDOÑEZ
T.P. 20.281

2. BOGOTÁ, D. C., SEPTIEMBRE 22, 2008

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-100147-00000-0000

Fecha: 2008-09-22 16:31:03
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 96

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940. Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

☐

☐

C.C.

NIT

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de
Usaquén

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)

Nombre: GAST, Michael, J. y HELZNER, Eileen

Dirección: 111 Augusta Drive, West Chester, PA 19382, Estados Unidos de América y 729 Canterbury Lane, Villanova, PA 19085, Estados Unidos de América, respectivamente

(72)

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/066042

Fecha 05-ABR-07

Publicación Internacional No. WO/2007/118135

Fecha 18-OCT-07

6

Título (54)

METODOS PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE CONDICIONES QUE SURGEN DE DEFICIENCIA DE ESTROGENO LOCAL

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/565, A61K 31/57, A61P 15/00

8

Prioridad

SI ☒ X

NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

05-ABR-06

(31) Número de Solicitud

60/789.517

9

Comprobante de pago No.

08-68810

Fecha 29-AGO-08

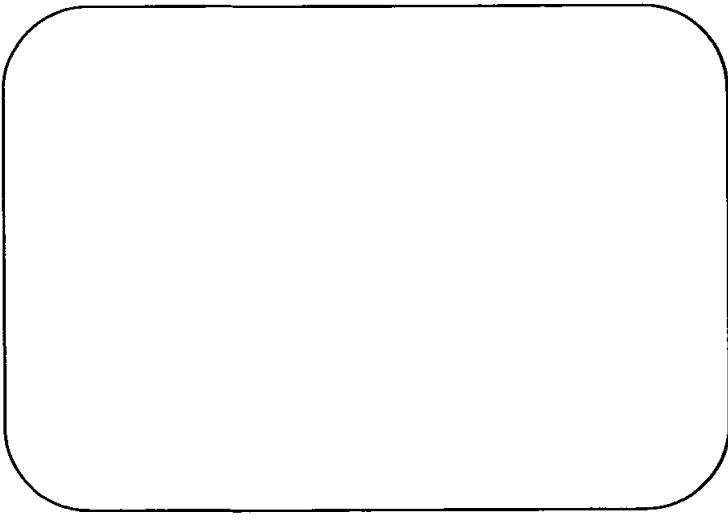
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Varios solicitud internacional

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA: [Signature]
C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-100147-00000-0000

Fecha: 2008-09-22 16:31:03 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Fotos: 96

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 68,816
FECHA : AGOSTO 29 DE 2008

==== CONSIGNACION ====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Gr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754367	4672216	29/08/2008	50,501,700.00

==== CONCEPTO ====

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SUM: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 446/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 4 de agosto de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por WYETH para su representación en relación con asuntos de propiedad industrial en Colombia. Certificación notarial suscrita por Michelle L. McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER Y LA CERTIFICACIÓN NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

(Fdo.) Michelle L. McGowan

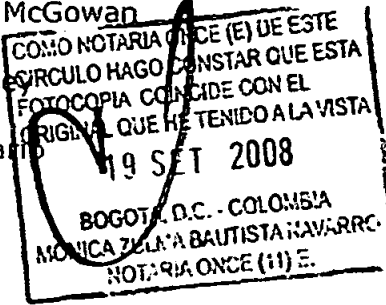
[Sello] MICHELLE L. MCGOWAN
Notario Público, Estado de Nueva Jersey
No. 2108903
Habilitada en el Condado de Morris
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

(Sello notarial
en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
- 3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
- 4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario



CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 28 de julio de 2008
- 7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A334737
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) R. David Rousseau

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE OCTUBRE DE 1998

Maria Teresa Lara R.

María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

COMO NOTARIA ONCE (E) DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
19 SEJ 2008
BOGOTA D.C. - COLOMBIA
MONICA ZULMA BALTISTA CAVARRO
NOTARIA ONCE (11) E

6

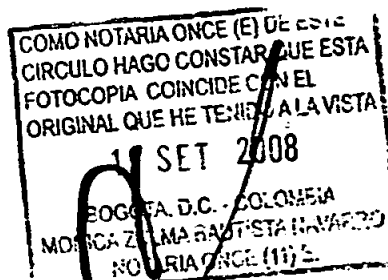
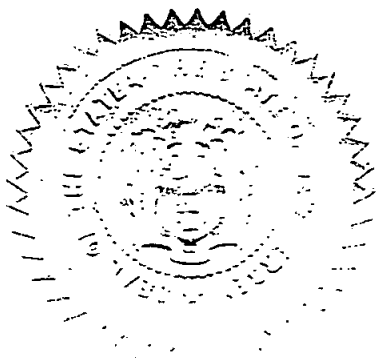
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JULY 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A334737
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Baker & McKenzie Colombia S.A.
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NT: 860.068.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned,

WYETH

with offices at

**Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America**

declares that it hereby grants to

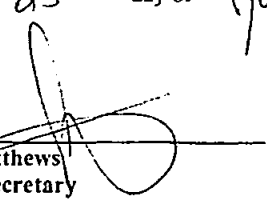
**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

all members of the law firm Baker & McKenzie Colombia S.A., with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient Power of Attorney to obtain the protection of my (our) industrial property for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before administrative, and judicial authorities or persons, in all matters concerning the following: a) obtainment of patents, including filing of assignments, change of name or address, and at my (our) specific direction, voluntary cancellation, defending and filing of oppositions, cancellations, annulment and criminal actions, and in general the civil, criminal, and administrative processes relating to those rights.

I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 25th day of July, 2008


Gale F. Matthews
Assistant Secretary

Signature of the person issuing the Power

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

**Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América**

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

todos miembros de la firma de abogados Baker & McKenzie Colombia S.A., con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder amplio y suficiente para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial a, cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante autoridades o personas del orden administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección y bajo mi (nuestra) expresa(s) instrucción(es), cancelación voluntaria, defensa y presentación de oposiciones, cancelaciones, nulidades, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

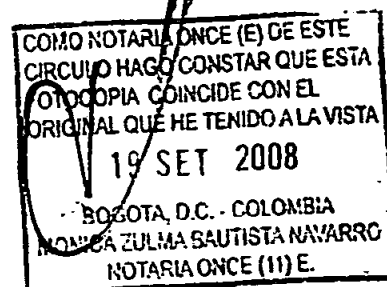
Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 25 días del mes de julio de 2008


Gale F. Matthews
Subsecretario

Firma de la persona que firma el Poder



NOTARIAL CERTIFICATION

On this 25th day of July
2008, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That Gale F. Matthews

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**
having its home office in
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Minutes of the Board of Directors Meeting held on May 24, 2008.

Michelle L. McGowan
Notary Public

MICHELLE L. MCGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 25 días del mes de julio
de 2008, el suscrito Notario

DA FE

- 1 Que Gale F. Matthews

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

- 3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Subsecretario

de la persona jurídica **WYETH**

- 4 Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

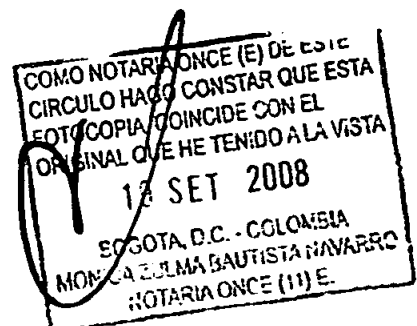
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

- 5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Actas de la reunión de la Junta Directiva celebrada el 24 de mayo de 2008.

El Notario Público



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 520/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 2 de septiembre de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Cesión a WYETH del invento "MÉTODOS PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES RESULTANTES DE LA DEFICIENCIA LOCAL DE ESTRÓGENOS". Certificación notarial suscrita por Barbara A. Kiely, Notario Público del estado de Nueva Jersey y legalizaciones subsiguientes.

AM102200

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, Michelle L. McGowan, Asociada para Registros Internacionales de Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para la U.S.S.N. 60/789,517, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "MÉTODOS PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES RESULTANTES DE LA DEFICIENCIA LOCAL DE ESTRÓGENOS"), fechada el 22 de mayo de 2006 de Michael J. Gast; y fechada el 5 de junio de 2006 de Eileen Helzner a Wyeth y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 30 días del mes de mayo de 2008 en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth

(Fdo.) Michelle L. McGowan
Michelle L. McGowan
Asociada para Registros Internacionales

PARA USO EN COLOMBIA

- (2) Nombre Completo del Inventor: Eileen HELZNER
Residencia: 729 Canterbury Lane, Villanova, Pennsylvania 19085
Ciudadanía: Estados Unidos de América

por la presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, Nueva Jersey 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

MÉTODOS PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES RESULTANTES DE LA DEFICIENCIA LOCAL DE ESTRÓGENOS

e inventado por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, en caso de haberlos:

y el cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/789,517 presentada el: 5 de abril de 2006

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01610
DE MINISTERIO

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

debiendo insertarse arriba la fecha de presentación y el número de solicitud de dicha solicitud de los E.U., una vez se conozcan, incluyendo el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reexpedición o reexamen de las mismas.

El CEDENTE pacta por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de dichos países en su propio nombre, o en nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE pacta y acuerda suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda expedirse para el mismo, en cualquier momento, y a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con el mismo y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para el mismo en la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y que, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribirá cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, renovación o sustituta de la misma, y en cuanto a Patentes y reexpedición o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualesquiera Patentes que se expidan en virtud de las mismas son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y hará todos los juramentos o declaraciones lícitos, y realizará todo los actos lícitos requeridos para adquirir las mismas, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para dicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes, a su CESIONARIA.

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 01879
DE MINJISTERIO

(Fdo.) Michael J. Gast
Michael J. GAST

22 de mayo, 2006
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pennsylvania }
ss:
Condado de Montgomery }

A los 22 días del mes de mayo de 2006, ante mí compareció personalmente Michael J. GAST, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Frances J. Strenkoski
Notario Público

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 18-07-01
DE MINUTERIA

[Sello] ESTADO DE PENNSYLVANIA
Sello Notarial
Frances J. Strenkoski, Notario Público
Mpio. de Whitemarsh, Condado de Montgomery
Mi comisión expira el 15 de noviembre de 2007
Miembro, Asociación de Notarios de Pennsylvania

(Fdo.) Eileen C. Helzner
Eileen HELZNER

6 de mayo, 2006
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Pennsylvania }
ss:
Condado de Montgomery }

A los 5 días del mes de junio de 2006, ante mí compareció personalmente Eileen HELZNER, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Roxanne L. Kelly
Notario Público

.....

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- # CERTIFICADO

- MARIA TERESA LARA R.
 TRADUCTORA OFICIAL
 RESOLUCION No. 01810
 DE MINJUTICA

(Fdo.) R. David Rousseau

[illegible]

Arasalan P.

María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA A KIELY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA A KIELY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 3RD DAY OF JUNE 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A329175
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



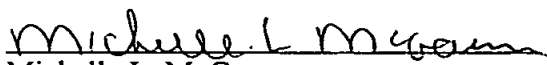
AM102200

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, International Filing Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/789,517, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "METHODS FOR PREVENTION AND TREATMENT OF CONDITIONS ARISING FROM LOCAL ESTROGEN DEFICIENCY") dated May 22, 2006 from Michael J. Gast; and dated June 5, 2006 from Eileen Helzner to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 30th day of May, 2008 at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

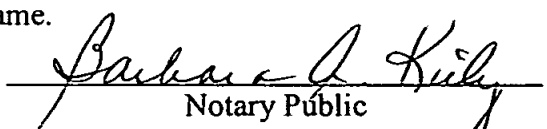

Michelle L. McGowan
International Filing Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 30th day of May, 2008 before me personally appeared Michelle L. McGowan, International Filing Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.


Notary Public

Barbara A. Kiely ID. 33893
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 20, 2009

12

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: Michael J. GAST
Residence: 111 Augusta Drive, West Chester, Pennsylvania 19362
Citizenship: United States of America

(2) Full Name of Inventor: Eileen HELZNER
Residence: 729 Canterbury Lane, Villanova, Pennsylvania 19085
Citizenship: United States of America

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

**METHODS FOR PREVENTION AND TREATMENT OF CONDITIONS ARISING FROM
LOCAL ESTROGEN DEFICIENCY**

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/789,517 filed on: April 5, 2006

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

the date of filing and application number of said U.S. application when known, to be inserted above, including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

Michael J. GAST
Michael J. GAST

22 May 2006
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of Pennsylvania }
County of Montgomery } ss:

On the 22 day of May 2006, Michael J. GAST personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Notarial Seal
Frances J. Strenkoski, Notary Public
Whitemarsh Twp., Montgomery County
My Commission Expires Nov. 15, 2007

Member, Pennsylvania Association Of Notaries

Frances Strenkoski
Notary Public

Eileen C. Helzner
Eileen HELZNER

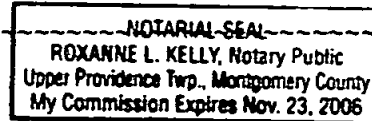
6/5/2006
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of Pennsylvania
County of Montgomery ss:

On the 5th day of June 2006, Eileen HELZNER personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Roxanne L. Kelly
Notary Public



7. A method according to any one of claims 1 to 4, wherein said systemically administered progestagen comprises progesterone.

8. A method according to any one of claims 1 to 7, wherein said locally administered estrogen comprises conjugated estrogens.

9. A method according to any one of claims 1 to 3, wherein:
said systemically administered estrogen comprises conjugated estrogens;
said systemically administered progestagen comprises medroxyprogesterone acetate; and
said locally administered estrogen comprises conjugated estrogens.

10. A method according to any one of claims 1 to 9, wherein said systemically administered estrogen, and said systemically administered progestagen, are administered in a single dosage form.

11. A method according to claim 10, wherein said single dosage form comprises about 0.45 mg of conjugated estrogens, and about 1.5 mg of medroxyprogesterone acetate.

12. A method according to any one of claims 1 to 11, wherein:
said locally administered estrogen is administered in one or more cream, solution, slurry, suppository, pessary, or mechanical carrier.

13. A method according to any one of claims 1 to 11, wherein said locally administered estrogen is administered in a cream.

14. A method according to any one of claims 1 to 13, wherein said locally administered estrogen is applied to the vagina, or to the vulva, or to both the vagina and the vulva.

What is claimed is:

1. A method for preventing or treating a condition arising from local estrogen deficiency comprising administering systemically to a patient in need thereof:

(a) an estrogen; and

(b) a progestagen;

and contemporaneously administering locally to said patient:

(c) an estrogen.

2. A method of claim 1, wherein said systemically administered estrogen (a), said systemically administered progestagen (b), and said locally administered estrogen (c), are each independently administered in a continuous, intermittent or interrupted dosing regime, wherein:

the daily dose of said systemically administered estrogen is equivalent to a dose of from about 0.15 mg to about 2.5 mg of conjugated estrogens;

the daily dose of said systemically administered progestagen is equivalent to a dose of from about 0.25 mg to about 10 mg of medroxyprogesterone acetate, or from about 5 mg to about 500 mg of progesterone; and

the daily dose of said locally administered estrogen is equivalent to a dose of from about 0.05 mg to about 2.5 mg of conjugated estrogens.

3. A method according to claim 1 or claim 2, wherein said estrogen (a), and said progestagen (b), are administered orally.

4. A method according to any one of claims 1 to 3, wherein said systemically administered estrogen comprises conjugated estrogens.

5. A method according to any one of claims 1 to 4, wherein said systemically administered progestagen comprises a progestin.

6. A method according to any one of claims 1 to 4, wherein said systemically administered progestagen comprises medroxyprogesterone acetate.

15. A method according to any one of claims 1 to 14, wherein the administration is carried out according to a dosing regime comprising:

daily dosing of said systemically administered estrogen, and said systemically administered progestagen; and

daily dosing of said locally administered estrogen.

16. A method according to any one of claims 1 to 14, wherein the administration is carried out according to a dosing regime comprising:

daily dosing of said systemically administered estrogen, and said systemically administered progestagen; and

intermittent or interrupted dosing of said locally administered estrogen.

17. A method according to claim 16, wherein said intermittent dosing of said locally administered estrogen is performed on alternate days, every third day, every fourth day, every fifth day, every sixth day or weekly.

18. A method according to any one of claims any of claims 1 to 14, wherein the administration is carried out according to a dosing regime comprising:

intermittent or interrupted dosing of said systemically administered estrogen, and said systemically administered progestagen; and

daily dosing of said locally administered estrogen.

19. A method according to claim 18, wherein said intermittent dosing of said systemically administered estrogen, and said systemically administered progestagen, is performed on alternate days, every third day, every fourth day, every fifth day, every sixth day or weekly.

20. A method according to any one of claims 1 to 14, wherein the administration is carried out according to a dosing regime comprising:

intermittent or interrupted dosing of said systemically administered estrogen, and said systemically administered progestagen; and

intermittent or interrupted dosing of said locally administered estrogen.

21. A method according to claim 20, wherein said intermittent dosing of said systemically administered estrogen, and said systemically administered progestagen; and said intermittent dosing of said locally administered estrogen, is each performed independently on alternate days, every third day, every fourth day, every fifth day, every sixth day or weekly.

22. A method according to any one of claims 1 to 21, wherein the condition arising from local estrogen deficiency is selected from dyspareunia, vulvar atrophy, vaginal atrophy, vaginal dryness, vulvar itching, vaginal itching, vulvar burning, vaginal burning, vulvar dystrophy, atrophic vaginitis, menopausal sexual dysfunction, and atrophic changes of the vagina, vulva, bladder, bowel or other pelvic organs.

23. A method for preventing or treating a condition arising from local estrogen deficiency, comprising administering to a patient in need thereof an orally administered component and a locally administered component, wherein:

the orally administered component comprises:

- (i) conjugated estrogens; and
- (ii) medroxyprogesterone acetate;

and the locally administered component comprises:

- (iii) conjugated estrogens;

wherein:

said orally administered component and said locally administered component are each independently administered in a continuous, intermittent or interrupted dosing regime, wherein:

said orally administered conjugated estrogens is administered in a dose of from about 0.15 mg to about 2.5 mg;

said orally administered medroxyprogesterone acetate is administered in a dose of from about 0.25 mg to about 10 mg; and

said locally administered conjugated estrogens is administered in a dose of from about 0.05 mg to about 2.5 mg of conjugated estrogens.

24. A method of claim 23, wherein:

said orally administered conjugated estrogens is administered in a dose of about 0.45 mg; and

said orally administered medroxyprogesterone acetate is administered in a dose of about 1.5 mg.

25. A method according to claim 23, wherein:

said orally administered conjugated estrogens is administered in a dose of about 0.3 mg; and

said orally administered medroxyprogesterone acetate is administered in a dose of about 1.5 mg.

26. A method according to claim 23, wherein:

said orally administered conjugated estrogens is administered in a dose of about 0.625 mg; and

said orally administered medroxyprogesterone acetate is administered in a dose of about 2.5 mg.

27. A method according to any one of claims 23 to 26, wherein said locally

administered conjugated estrogens is administered in a dose of about 0.3 mg.

28. A method according to any one of claims 23 to 26, wherein said locally

administered conjugated estrogens is administered in a dose of about 0.45 mg.

29. A method according to any one of claims 23 to 28, wherein condition

arising from local estrogen deficiency is selected from dyspareunia, vulvar atrophy, vaginal atrophy, vaginal dryness, vulvar itching, vaginal itching, vulvar burning, vaginal burning, vulvar dystrophy, atrophic vaginitis, menopausal sexual dysfunction, and atrophic changes of the vagina, vulva, bladder, bowel or other pelvic organs.

30. A method according to claim 23 to 29, wherein said locally

administered component is applied to the vagina, or to the vulva, or to both the vagina and the vulva.

31. A method according to any one of claims 23 to 30, wherein said locally administered component is administered in a cream, in a solution, in a slurry, in a suppository, by pessary, via intrauterine device, or in a mechanical carrier.

32. A method according to any one of claims 23 to 30, wherein said locally administered component is administered in a cream.

33. A method according to any one of claims 23 to 32, wherein said orally administered conjugated estrogens and said orally administered medroxyprogesterone acetate are administered in a single dosage form.

34. A method according to claim 23, wherein:
said locally administered conjugated estrogens is administered in a cream that is applied to the vagina, or to the vulva, or to both the vagina and the vulva; and
said orally administered conjugated estrogens, and said orally administered medroxyprogesterone acetate, are administered in a single dosage form.

35. A method according to any one claims 23 to 34, wherein said orally administered component, and said locally administered component, are each administered in a daily dosing regime.

36. A method according to any one of claims 23 to 34, wherein said orally administered component is administered in a daily dosing regime, and said locally administered component is administered in an intermittent or interrupted dosing regime.

37. A method according to claim 36, wherein said intermittent dosing regime comprises alternate days, every third day, every fourth day, every fifth day, every sixth day or weekly.

38. A method according to any one of claims 23 to 34, wherein said orally administered component is administered in an interrupted or intermittent dosing

regime, and said locally administered component is administered in a daily dosing regime.

39. A method according to claim 38, wherein said intermittent dosing regime comprises alternate days, every third day, every fourth day, every fifth day, every sixth day or weekly.

40. A method according to any one of claims 23 to 34, wherein said orally administered component, and said locally administered component, are each administered in an intermittent or interrupted dosing regime.

41. A method according to claim 40, wherein each of said intermittent dosing regimes independently comprise alternate days, every third day, every fourth day, every fifth day, every sixth day or weekly.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

DELUCA, Mark
Pepper Hamilton LLP
50th Floor
500 Grant Street
Pittsburgh, PA 15219-2502
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 01 June 2007 (01.06.2007)	
Applicant's or agent's file reference AM 102200	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2007/066042	International filing date (day/month/year) 05 April 2007 (05.04.2007)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 05 April 2006 (05.04.2006)
Applicant WYETH et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
05 April 2006 (05.04.2006)	60/789,517	US	25 May 2007 (25.05.2007)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Nora Lindner

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Telephone No. +41 22 338 74 02

METODOS PARA LA PREVENCION Y TRATAMIENTO DE CONDICIONES QUE SURGEN DE DEFICIENCIA DE ESTROGENO LOCAL

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a métodos para la prevención y tratamiento de condiciones que surgen de deficiencia de estrógeno local. En algunas modalidades, los métodos incluyen la administración sistémica de un estrógeno, tal como estrógenos conjugados, y un progestágeno, tal como acetato de medroxiprogesterona (MPA), contemporáneamente con la administración local de un estrógeno. En algunas modalidades, los métodos incluyen la administración oral de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona, y la administración vulvar, vaginal, o vulvar y vaginal, de estrógenos conjugados, por ejemplo, en una crema.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las mujeres experimentan una variedad de síntomas durante la menopausia, y menos de 25% de las mujeres realmente experimentan una transición menopáusica libre de síntomas. Los síntomas de la menopausia sustancialmente afectan la calidad de vida (CdV) de las mujeres en este tiempo y con frecuencia van acompañados de cambios anatómicos y fisiológicos vaginales y vulvares, disminuyendo la lubricación vaginal,

20

actividad vasomotora incrementada, cambios cognitivos, trastornos del sueño, y funcionamiento psicosocial alterado.

La vaginitis atrófica en mujeres postmenopáusicas ocurre debido a una disminución en los niveles de estrógeno endógeno. Los síntomas resultantes incluyen resequedad vaginal, comezón, irritación y dispareunia y pueden afectar a tantas como el cuarenta por ciento de estas mujeres. El uso de preparaciones de estrógeno vaginal para el alivio de estos síntomas ha probado ser efectivo, pero hay poca información relacionada con absorción sistémica y efectos endometriales resultantes. Con los lineamientos actuales de la FDA y asociación médica que recomiendan el uso de la dosis efectiva más baja de terapia con hormonas para alivio de síntomas, es importante entender la capacidad de preparaciones vaginales de dosis baja para proveer alivio local mientras también se analizan sus perfiles de seguridad. Los estudios han demostrado la efectividad de cremas de estrógeno vaginal sobre vaginitis atrófica al afectar directamente el índice de maduración vaginal (IMV), con evidencia de mejora en IMV con una dosis tan baja como 0.3 mg de estrógenos conjugados. Desde que se publicaron los resultados de la iniciativa de la salud de la mujer (ISM) (Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-333.), los productos de hormonas vaginales han experimentado un

incremento en el uso con mujeres menopáusicas que aun se basan en ellos para el tratamiento local de síntomas vaginales asociados con la menopausia.

Un cambio en el funcionamiento sexual también es una preocupación frecuente de las mujeres menopáusicas y sus parejas. Esta
5 preocupación a menudo no es compartida voluntariamente por las mujeres con sus médicos, otros proveedores de cuidados de la salud, o incluso con sus colegas o con su esposo. Un cuerpo de literatura importante, sin embargo, apoya la tesis de que los patrones postmenopáusicos de actividad sexual y actividad auto-percibida son cambiados en el climaterio y más allá de éste. La
10 menopausia es un riesgo importante de disfunción sexual y se puede asociar con efectos perjudiciales sobre la libido, frecuencia de actividad sexual y dispareunia vaginal. Además, la transición menopáusica algunas veces está asociada con cambios negativos en la relación de las mujeres con su pareja, y su capacidad para disfrutar relaciones sexuales.

15 La disfunción sexual puede jugar un papel importante en una disminución en CdV menopáusica para algunas mujeres, y la sexualidad sana puede jugar un papel importante en mantener un CdV global de la mujer postmenopáusica. El funcionamiento sexual implica una interacción compleja de factores físicos y emocionales que son influenciados por los cambios
20 fisiológicos y hormonales que ocurren en este tiempo en la vida de una mujer. Se ha mostrado que los niveles de estrógeno circulantes son predictores importantes de función sexual (deseo, actividad, sentimientos/experiencias y problemas).

El uso de terapia de reemplazo de hormonas para prevención de pérdida de hueso en mujeres postmenopáusicas tiene buen precedente. El protocolo normal requiere complementación de estrógeno usando dichas formulaciones que contienen estrona, estriol, etinilestradiol o estrógenos conjugados aislados de fuentes naturales (es decir, estrógenos conjugados de Premarin® de Wyeth). En algunos pacientes, la terapia puede ser contraindicada debido a los efectos proliferativos de los estrógenos sin oposición (estrógenos no dados en combinación con progestinas) que tienen sobre tejido uterino. Esta proliferación está asociada con riesgo incrementado de endometriosis y/o cáncer endometrial. Los efectos de los estrógenos sin oposición sobre el tejido de mama son menos claros, pero son de cierta preocupación. La necesidad de estrógenos que pueden mantener el efecto de reparación de hueso mientras se reducen al mínimo los efectos proliferativos en el útero y mama es evidente.

Se ha mostrado que la terapia de hormonas produce un efecto benéfico sobre síntomas urogenitales y sobre las diversas medidas de salud urogenital, incluyendo citología vaginal y espesor del endometrio. Sin embargo, hay poca información diferente de los estudios citados anteriormente que examinan el papel de terapias de hormonas de dosis baja más nuevas, sobre dispareunia, función sexual otros parámetros relacionados con CdV en la menopausia.

Existe la necesidad de tratamiento con fármacos efectivo para mujeres post-menopáusicas para aliviar síntomas menopáusicos que

sustancialmente afectan la calidad de vida (CdV) de las mujeres. La presente invención está dirigida a estos, así como otros, fines importantes.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

5

En algunas modalidades, la presente invención provee métodos para prevenir o tratar una condición que surge de deficiencia de estrógeno local que comprende administrar sistémicamente a un paciente que necesita el mismo:

10

(a) un estrógeno; y

(b) un progestágeno;

y contemporáneamente administrar localmente al paciente:

(c) un estrógeno.

15

En algunas modalidades, el estrógeno sistémicamente administrado (a), el progestágeno sistémicamente administrado (b), y el estrógeno localmente administrado (c), son cada uno independientemente administrados en un régimen de dosis continuo, intermitente o interrumpido, en donde:

20

la dosis diaria del estrógeno sistémicamente administrado es equivalente a una dosis de aproximadamente 0.15 mg a aproximadamente 2.5 mg de estrógenos conjugados;

la dosis diaria del progestágeno sistémicamente administrado es equivalente a una dosis de aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 10

mg de acetato de medroxiprogesterona, o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de progesterona; y

la dosis diaria del estrógeno localmente administrado es equivalente a una dosis de aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 2.5

5 mg de estrógenos conjugados.

En algunas modalidades adicionales, el estrógeno (a), y el progestágeno (b), se administran por vía oral.

En algunas modalidades, la invención provee métodos para prevenir o tratar una condición que surge de deficiencia de estrógeno local,
10 que comprende administrar a un paciente que necesita el mismo un componente oralmente administrado y un componente localmente administrado, en donde:

el componente oralmente administrado comprende:

(i) estrógenos conjugados; y

15 (ii) acetato de medroxiprogesterona;

y el componente localmente administrado comprende:

(iii) estrógenos conjugados;

en donde el componente oralmente administrado y el componente localmente administrado son cada uno independientemente
20 administrados en un régimen de dosis continuo, intermitente o interrumpido, en donde:

el estrógeno conjugado oralmente administrado se administra en una dosis de aproximadamente 0.15 mg a aproximadamente 2.5 mg;

el acetato de medroxiprogesterona oralmente administrado se administra en una dosis de aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 10 mg; y

5 el estrógeno conjugado localmente administrado se administra en una dosis de aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 2.5 mg de estrógenos conjugados.

En algunas modalidades, el estrógeno sistémicamente administrado incluye o consiste de estrógenos conjugados. En algunas modalidades adicionales, el progestágeno sistémicamente administrado
10 incluye o consiste de una progestina. En algunas modalidades adicionales, el progestágeno sistémicamente administrado incluye o consiste de acetato de medroxiprogesterona. En algunas modalidades adicionales, el progestágeno sistémicamente administrado incluye o consiste de progesterona. En algunas modalidades adicionales, el estrógeno localmente administrado incluye o
15 consiste de estrógenos conjugados. En algunas modalidades adicionales, el estrógeno sistémicamente administrado incluye o consiste de estrógenos conjugados; el progestágeno sistémicamente administrado incluye o consiste de acetato de medroxiprogesterona; y el estrógeno localmente administrado incluye o consiste de estrógenos conjugados.

20 En algunas modalidades, el estrógeno localmente administrado se administra en uno o más de crema, solución, suspensión, supositorio, pesario o vehículo mecánico. En algunas modalidades, el estrógeno localmente administrado se administra en una crema.

En algunas modalidades, el estrógeno sistémicamente administrado, y el progestágeno sistémicamente administrado, se administran en una forma de dosis individual, por ejemplo, en una tableta o cápsula. En algunas modalidades, la forma de dosis individual incluye o consiste de
5 aproximadamente 0.45 mg de estrógenos conjugados, y aproximadamente 1.5 mg de acetato de medroxiprogesterona.

En algunas modalidades preferidas, los estrógenos conjugados oralmente administrados se administran en una dosis de aproximadamente 0.45 mg; y el acetato de medroxiprogesterona se administra en una dosis de
10 aproximadamente 1.5 mg. En algunas de esas modalidades, los estrógenos conjugados localmente administrados se administran en una dosis de aproximadamente 0.3 mg; o en una dosis de aproximadamente 0.45 mg.

En algunas modalidades preferidas adicionales, los estrógenos conjugados oralmente administrados se administran en una dosis de
15 aproximadamente 0.3 mg; y el acetato de medroxiprogesterona oralmente administrado se administra en una dosis de aproximadamente 1.5 mg. En algunas de esas modalidades, los estrógenos conjugados localmente administrados se administran en una dosis de aproximadamente 0.3 mg; o en una dosis de aproximadamente 0.45 mg.

20 En algunas modalidades preferidas adicionales, los estrógenos conjugados oralmente administrados se administran en una dosis de aproximadamente 0.625 mg; y el acetato de medroxiprogesterona oralmente administrado se administra en una dosis de aproximadamente 2.5 mg. En

algunas de esas modalidades, los estrógenos conjugados localmente administrados se administran en una dosis de aproximadamente 0.3 mg; o en una dosis de aproximadamente 0.45 mg.

En algunas modalidades, el estrógeno localmente administrado; o el progestágeno localmente administrado; o tanto el estrógeno localmente administrado como el progestágeno localmente administrado, se aplican a la vagina, o a la vulva, o tanto a la vagina como a la vulva. En algunas modalidades, el estrógeno localmente administrado se aplica en forma de una crema.

10 En algunas modalidades, el régimen de dosis incluye o consiste de la dosificación diaria del estrógeno sistémicamente administrado, y el progestágeno sistémicamente administrado; y la dosificación diaria del estrógeno localmente administrado.

En algunas modalidades, el régimen de dosis incluye o consiste de la dosificación diaria del estrógeno sistémicamente administrado, y el progestágeno sistémicamente administrado; y la dosificación intermitente o interrumpida del estrógeno localmente administrado.

En algunas modalidades adicionales, el régimen de dosis incluye o consiste de la dosificación intermitente o interrumpida del estrógeno sistémicamente administrado, y el progestágeno sistémicamente administrado; y la dosificación diaria del estrógeno localmente administrado.

En algunas modalidades adicionales, el régimen de dosis incluye o consiste de la dosificación intermitente o interrumpida del estrógeno

sistémicamente administrado, y el progestágeno sistémicamente administrado; y la dosificación intermitente o interrumpida del estrógeno localmente administrado.

En algunas modalidades, la dosificación intermitente del estrógeno sistémicamente administrado; el progestágeno sistémicamente administrado; y el estrógeno localmente administrado se realiza cada una independientemente en días alternos, cada tercer día, cada cuarto día, cada quinto día, cada sexto día o cada semana.

En algunas modalidades, los métodos de la invención se usan para prevenir o tratar una condición que surge de deficiencia de estrógeno local que se selecciona de dispareunia, atrofia vulvar, atrofia vaginal, resequedad vaginal, comezón vulvar, comezón vaginal, ardor vulvar, ardor vaginal, distrofia vulvar, vaginitis atrófica, disfunción sexual menopáusica, y cambios atróficos de la vagina, vulva, vejiga, intestino u otros órganos pélvicos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención provee métodos para prevenir o tratar condiciones que surgen de deficiencia de estrógeno local, y particularmente dichas condiciones que sustancialmente afectan la calidad de vida (CdV) de las mujeres. Condiciones ilustrativas sujetas a los métodos de la invención incluyen, sin limitación, dispareunia, atrofia vulvar, atrofia vaginal, resequedad

vaginal, comezón vulvar, comezón vaginal, ardor vulvar, ardor vaginal, distrofia vulvar, vaginitis atrófica, disfunción sexual menopáusica, y cambios atróficos de la vagina, vulva, vejiga, intestino u otros órganos pélvicos.

En algunas modalidades, los métodos incluyen administrar
5 sistémicamente a un paciente que necesita el mismo:

(a) un estrógeno; y

(b) un progestágeno

y contemporáneamente administrar localmente al paciente:

(c) un estrógeno.

10 En algunas modalidades, los métodos de la invención utilizar uno o más estrógenos. Como se usa aquí, el término "estrógenos" incluye moduladores que son activos en el receptor de estrógeno, incluyendo pero sin limitarse a estrógenos esteroideos naturales y sistémicos, y estrógenos no esteroideos naturales y sintéticos. Ejemplos no limitantes de estrógenos útiles
15 en los métodos de la invención tanto para administración sistémica como local incluyen estrona, estriol, equilina, estradieno, equilenina, estradiol, incluyendo pero sin limitarse a etinilestradiol, estradiol micronizado y 17 β -estradiol, 17 α -dihidroequilenina, 17 β -dihidroequilenina (véase patente de E.U.A. No. 2,834,712), 17 α -dihidroequilina, 17 β -dihidroequilina, menstranol y
20 hormonas estrogénicas conjugadas, tales como aquellas en productos Premarin® de Wyeth (estrógenos conjugados). Los fitoestrógenos, tales como equol o enterolactona, también se pueden usar en los presentes métodos. En algunas modalidades, los estrógenos utilizados en la invención incluyen o

consisten de hormonas estrogénicas conjugadas (estrógenos conjugados) naturales (v.gr., equinos) y sintéticas. Un ejemplo preferido de estrógenos conjugados es productos Premarin® de Wyeth. Estrógenos esterificados, tales como aquellos vendidos por Solvay Pharmaceuticals, Inc. bajo el nombre comercial Estratab®, también se pueden usar con los presentes métodos. También útiles con los métodos de la invención son las sales de los estrógenos aplicables, muy preferiblemente las sales de sodio. Ejemplos de aquellas sales preferidas son estronsulfato de sodio, equilinsulfato de sodio, 17 α -dihidroequilinsulfato de sodio, 17 α -estradiolsulfato de sodio, delta-8,9-dehidroestronsulfato de sodio, equileninsulfato de sodio, 17 β -dihidroequilinsulfato de sodio, 17 α -dihidroequileninsulfato de sodio, 17 β -estradiolsulfato de sodio, 17 β -dihidroequileninsulfato de sodio, sulfato de estrona-3-sodio, sulfato de aquilina-3-sodio, sulfato de 17 α -dihidroequilin-3-sodio, sulfato de 3 β -hidroxi-estra-5(10),7-dien-17-ona-3-sodio, sulfato de 5 α -pregnan-3-beta-20R-diol-20-sodio, sulfato de 5 α -pregnan-3 β ,16 α -diol-20-ona-3-sodio, sulfato de delta(8,9)-dehidroestrona-3-sodio, sulfato de estra-3 β ,17 α -diol-3-sodio, sulfato de 3 β -hidroxi-estr-5(10)-en-17-ona-3-sodio o sulfato de 5 α -pregnan-3 β ,16 α ,20R-triol-3-sodio, o estropipato. También se pueden usar las sales de metal alcalino de 8,9-dehidroestrona y las sales de metal alcalino de estersulfato de 8,9-dehidroestrona, como se describe en la patente de E.U.A. No. 5,210,081, que se incorpora aquí por referencia. Las sales preferidas de estrona incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio y piperato.

En algunas modalidades, los estrógenos sistémicamente y localmente administrados incluyen combinaciones de uno o más estrógenos adecuados, tales como aquellos descritos anteriormente, en cualquier combinación, por ejemplo y sin limitación, combinaciones de uno o más de
5 estradiol, estrona y estriol.

Los "estrógenos conjugados" (EC), como se usa aquí, incluye tanto estrógenos conjugados naturales como sintéticos, tales como los compuestos descritos en la United States Pharmacopia (Farmacopea de los Estados Unidos) (USP 23), así como otros estrógenos así considerados por
10 los expertos en la técnica. Aunque los EC son típicamente una mezcla de componentes estrogénicos, tales como estrona y equilina, los estrógenos de la invención pueden utilizar dicha mezcla, o incluyen sólo componentes estrogénicos seleccionados o individuales. Esos EC pueden ser de origen sintético o natural. Además, los "estrógenos conjugados" se refieren a ésteres
15 de dichos compuestos, tales como los estersulfatos, sales de dichos compuestos, tales como sales de sodio, y ésteres de las sales de dichos compuestos, tales como sales de sodio de un estersulfato, así como otros derivados conocidos en la técnica. Algunos ejemplos específicos incluyen: 17-
alfa y beta-dihidroequilina, equilenina, 17-alfa y beta-dihidroequilenina,
20 estrona, 17-beta-estradiol, y sus estersulfates de sodio.

Los EC que ocurren naturalmente usualmente se obtienen de orina de yeguas preñadas y después son procesadas y pueden ser estabilizados. Ejemplos de dichos procesos se exponen en las patentes de

E.U.A. Nos. 2,565,115 y 2,720,483, cada uno de los cuales se incorporan aquí por referencia.

Muchos productos de EC están comercialmente disponibles. Preferidos entre esos es el producto de EC que ocurre naturalmente conocido
5 como Premarin® (Wyeth, Madison, NJ). Otro producto de EC comercialmente disponible preparado de estrógenos sintéticos es Cenestin® (Duramed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, Ohio).

En algunas modalidades, los métodos de la invención utilizan uno o más progestágenos, que pueden ser progesterona, o una progestina.
10 Las progestinas conocidas como hormonas sintéticas que producen efectos similares a progesterona, o que tienen un efecto modulador sobre la progesterona, sobre los receptores de andrógeno, o tanto sobre progesterona como sobre receptores de andrógeno. Ejemplos de progestágenos útiles de conformidad como los presentes métodos tanto para administración sistémica
15 como local incluyen pero no se limitan a progestinas esteroideas y no esteroideas, y progesterona. Ejemplos no limitantes específicos de progestágenos útiles incluyen acetato de medroxiprogesterona (MPA), acetato de noretindrona (NETA), noretindrona, progesterona y progesterona micronizada, levonorgestrel, gestoden, desogestrel y norgestimato.

20 En algunas modalidades, los progestágenos localmente administrados incluyen combinaciones de uno o más progestágenos adecuados, tales como aquellos descritos anteriormente, en cualquier combinación.

En algunas modalidades, los estrógenos sistémicamente administrados preferidos incluyen estrógenos conjugados (equino o sintético), estradiol (micronizado, o 17b-estradiol), estropipato, estradiol, estrona, estriol, etinilestradiol, y combinaciones de los mismos, preferiblemente administrados oralmente.

En algunas modalidades, los progestágenos sistémicamente administrados preferidos incluyen acetato de medroxiprogesterona, acetato de norethindrona (NETA), noretindrona, progesterona (micronizada), norgestimato y combinaciones de los mismos, preferiblemente administrados oralmente, muy preferiblemente administrado contemporáneamente con el estrógeno o estrógenos sistémicamente administrados.

En algunas modalidades, los estrógenos localmente administrados preferidos incluyen estrógenos conjugados (equinos o sintéticos), estradiol (micronizado, o 17b-estradiol), estropipato, estradiol, estrona, estriol, etinilestradiol, y combinaciones de los mismos, preferiblemente administrados en una crema. En algunas modalidades más preferidas, el estrógeno o estrógenos localmente administrados incluyen estrógenos conjugados (equinos o sintéticos), estropipato, o estradiol, preferiblemente en una crema, tal como crema vaginal PREMARIN® (estrógenos conjugados) de Wyeth.

Algunas combinaciones preferidas de estrógenos/progestágenos locales y/o sistémicos incluyen, sin limitación, estradiol/Laevo-norgestrel; 17- β estradiol/laevo-norgestrel; estrógenos equinos conjugados/laevo-

norgestrel; estradiol/dl-norgestrel; 17- β estradiol/dl-norgestrel; valerato de estradiol/laevonorgestrel; valerato de estradiol/dl-norgestrel; estrógenos equinos conjugados/dl-norgestrel; estradiol/noretindrona (noretisteron); 17- β estradiol/noretindrona (noretisterona); valerato de estradiol/noretindrona (noretisterona); estrógenos equinos conjugados/noretindrona (noretisterona); estradiol/acetato de noretindrona (noretisterona); 17- β estradiol/acetato de noretindrona (noretisterona); valerato de estradiol/acetato de noretindrona (noretisterona); estrógenos equinos conjugados/acetato de noretindrona (noretisterona); estradiol/acetato de medroxiprogesterona; 17- β estradiol/acetato de medroxiprogesterona; valerato de estradiol/acetato de medroxiprogesterona; y estrógenos conjugados (equinos o sintéticos)/acetato de medroxiprogesterona.

De conformidad con los métodos de la invención, el estrógeno sistémicamente administrado, el progestágeno sistémicamente administrado, y el estrógeno localmente administrado, pueden ser cada uno independientemente administrados en un régimen de dosis continuo, intermitente o interrumpido. La duración del régimen de cualquiera o todos los componentes anteriores sistémicamente o localmente administrados pueden ser cada uno independientemente de cualquier longitud, de una sola administración, a regímenes de terapia crónica.

En algunas modalidades, el régimen de dosis incluye o consiste de la dosificación diaria del estrógeno sistémicamente administrado, y el progestágeno sistémicamente administrado; y la dosificación diaria del

estrógeno localmente administrado.

En algunas modalidades, el régimen de dosis incluye o consiste de la dosificación diaria del estrógeno sistémicamente administrado, y el progestágeno sistémicamente administrado; y la dosificación intermitente o
5 interrumpida del estrógeno localmente administrado.

En algunas modalidades adicionales, el régimen de dosis incluye o consiste de la dosificación intermitente o interrumpida del estrógeno sistémicamente administrado, y el progestágeno sistémicamente administrado; y la dosificación diaria del estrógeno localmente administrado.

10 En algunas modalidades adicionales, el régimen de dosis incluye o consiste de la dosificación intermitente o interrumpida del estrógeno sistémicamente administrado, y el progestágeno sistémicamente administrado; y la dosificación intermitente o interrumpida del estrógeno localmente administrado.

15 Como se usa aquí, el término "continuo", como se usa en conexión con un régimen de dosis de la invención, significa un régimen en el cual la dosis se administra a intervalos uniformes, hasta e incluyendo la administración diaria.

Como se usa aquí, el término "intermitente", como se usa en
20 conexión con un régimen de dosis de la invención, significa un régimen en el cual la dosis se administra a intervalos uniformes menos frecuentemente que diariamente. Ejemplos de regímenes de dosis intermitentes incluyen días alternos, cada tercer día, cada cuarto día, cada quinto día, cada sexto día,

cada semana, cada dos semana, y similares.

Como se usa aquí, el término "interrumpido", como se usa en conexión con un régimen de dosis de la invención, significa un régimen de dosis en el cual la dosis se administra a intervalos no secuenciales o no
5 uniformes. Ejemplos no limitantes de regímenes de dosis interrumpidos incluyen un período de administración continua (v.gr., diaria) seguido por un período de administración discontinua o intermitente, o un período sin administración, opcionalmente seguido por un período adicional de administración continua o intermitente, o períodos en los cuales los diversos
10 componentes del régimen se administran alternativamente ya sea de una manera continua o intermitente.

Como se indicó antes, se contempla que el estrógeno sistémicamente administrado, el progestágeno sistémicamente administrado, y el estrógeno localmente administrado, puede ser cada uno
15 independientemente administrado en un régimen continuo, intermitente o interrumpido. Por lo tanto, los regímenes de dosis tales como aquellos en los productos Premphase® de Wyeth (es decir, veintiún días de estrógenos conjugados y siete días de una progestina) están sujetos a los presentes métodos.

20 En general, independientemente del régimen de dosis específico, la dosis diaria (un día) del estrógeno sistémicamente (por ejemplo, oralmente) administrado es generalmente equivalente a una dosis de aproximadamente 0.15 mg a aproximadamente 2.5 mg de estrógenos conjugados; la dosis diaria

del progestágeno sistémicamente (por ejemplo, oralmente) administrado es equivalente a una dosis de aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 10 mg de acetato de medroxiprogesterona, o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de progesterona; y la dosis diaria del estrógeno localmente administrado es equivalente a una dosis de aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 2.5 mg de estrógenos conjugados. En algunas modalidades preferidas, la dosis diaria de estrógeno sistémicamente administrado incluye o consiste de aproximadamente 0.45 mg de estrógenos conjugados, y la dosis diaria de progestágeno sistémicamente administrado incluye o consiste de aproximadamente 1.5 mg de acetato de medroxiprogesterona.

Como se usa aquí, una dosis de un estrógeno que es "equivalente a una dosis de aproximadamente 0.15 mg a aproximadamente 2.5 mg de estrógenos conjugados" o "equivalente a una dosis de aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 2.5 mg de estrógenos conjugados" significa una dosis de dicho estrógeno que ejerce un efecto sobre tejidos vaginales u otros tejidos pélvicos, u otros tejidos u órganos que responden a estrógeno que es comparable a una dosis de la cantidad indicada de estrógenos conjugados, como se determina por bioensayo estándar, inmunoensayo, u otra técnica de ensayo analítica, prueba de actividad *in vivo* o *in vitro*, o por cualquier medida de cambio clínico tal como cambio histológico en un tejido que responde, formación de imagen de un tejido que responde (v.gr., densidad mineral ósea, densidad de la mama), o

cambio en un marcador biológico de actividad de estrógeno, etc. Ejemplos no limitantes de dosis de estrógenos equivalentes a una dosis de aproximadamente 0.15 mg a aproximadamente 2.5 mg de estrógenos conjugados se proveen más adelante; y en la patente de E.U.A. No. Re. 36,247, Reexpedida el 6 de julio de 1999, cuyo contenido se incorpora por referencia en su totalidad:

	Estrógeno	Dosis de equivalente
	Estrógenos conjugados	aproximadamente 0.15 mg a aproximadamente 2.5 mg
	Estradiol	aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 2 mg
	17-βEstradiol	aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 2 mg
	Valerato de estradiol	aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 2 mg
10	Estrona	aproximadamente 0.15 mg a aproximadamente 2.5 mg
	Estropipato	aproximadamente 0.125 mg a aproximadamente 2.5 mg
	Etinilestradiol	aproximadamente 0.0025 mg a aproximadamente 0.020 mg
	Mestranol	aproximadamente 0.0025 mg a aproximadamente 0.030 mg
	Quinestrol	aproximadamente 0.0025 mg a aproximadamente 0.020 mg

Otros ejemplos no limitantes de dosis de estrógenos equivalentes a una dosis de aproximadamente 0.15 mg a aproximadamente 2.5 mg de estrógenos conjugados se pueden determinar por referencia a la patente de E.U.A. Re. 36,247 después de ajuste para la variación en el límite inferior para la dosis de estrógenos conjugados. Por ejemplo, puesto que el límite inferior de la dosis de estrógenos conjugados en la patente '247 fue 0.3 mg en vez de 0.15 mg, el límite inferior de cada dosis equivalente se ha ajustado a 50% del valor. Algunos de los estrógenos listados más adelante son estrógenos no esteroideos. Aunque útiles en esta invención, es preferible que los estrógenos no esteroideos sean evitados para mujeres que no han llegado definitivamente a la menopausia o que podrían quedar embarazadas.

	Estrógeno	Dosis de equivalente
	Estronsulfato de piperidina	aproximadamente 0.125 mg a aproximadamente 2.5 mg
	Estriol	aproximadamente 0.025 mg a aproximadamente 0.5 mg
	Succinato de estriol	aproximadamente 0.025 mg a aproximadamente 0.5 mg
	Fosfato de poliestriol	aproximadamente 0.025 mg a aproximadamente 0.5 mg
	Silboestrol	aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 2 mg
5	Dipropionato de estilbestrol	aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 2 mg
	Dietilestilbestrol	aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2.5 mg
	Clorotrianiscos	aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 2.5 mg
	Benzoestrol	aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 2.5 mg
	Dienoestrol	aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 2.5 mg
	Hexoestrol	aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 2.5 mg
	Metalenostril	aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 2.5 mg

Los expertos en la técnica apreciarán que dosis de los
10 estrógenos anteriores que son equivalentes a una dosis de aproximadamente
0.05 mg a aproximadamente 2.5 mg de estrógenos conjugados se pueden
lograr reduciendo el límite inferior de la dosis equivalente establecida a una
tercera parte de los valores establecidos anteriormente.

Como se usa aquí, una dosis de un progestágeno que es
15 "equivalente a una dosis de aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 10
mg de acetato de medroxiprogesterona" o "equivalente a una dosis de
aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de progesterona"
significa una dosis de dicho progestágeno que ejerce un efecto sobre tejidos
vaginal u otros tejidos pélvicos, u otros tejidos u órganos que responden a
20 progesterona o progestina que es comparable a una dosis de la cantidad
indicada de acetato de medroxiprogesterona o progesterona, como se
determina por bioensayo estándar, inmunoensayo, u otra técnica de ensayo
analítica, prueba de actividad *in vivo* o *in vitro*, o por cualquier medida de

cambio clínico tal como cambio histológico en un tejido que responde, formación de imagen de un tejido que responde (v.gr., espesor endometrial, densidad de la mama), o cambio en un marcador biológico de actividad de progesterona o progestina, etc. Ejemplos no limitantes de dosis de progestágenos equivalentes a una dosis de aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 10 mg de acetato de medroxiprogesterona (o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de progesterona) se proveen más adelante.

	Progestina	Dosis de equivalente
10	Acetato de medroxiprogesterona	aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 10 mg
	Laeve-norgestrel	aproximadamente 0.006 mg a aproximadamente 0.115 mg
	dl-noregestrel	aproximadamente 0.125 mg a aproximadamente 0.225 mg
	Norethindrona (noretisterona)	aproximadamente 0.004 mg a aproximadamente 1.5 mg
	Acetato de noretindrona (noretisterona)	aproximadamente 0.025 mg a aproximadamente 1.5 mg
	Diacetato de etinodiol	aproximadamente 0.025 mg a aproximadamente 1.5 mg
	Didrogesterona	aproximadamente 1.25 mg a aproximadamente 45 mg
	Noretinodrel	aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 7.5 mg
	Alilestrenol	aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 15 mg
15	Linoestrenol	aproximadamente 0.075 mg a aproximadamente 3 mg
	Acetato de quingestanol	aproximadamente 0.0125 mg a aproximadamente 1.5 mg
	Medrogestona	aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 15 mg
	Norgestrienona	aproximadamente 0.005 mg a aproximadamente 0.3 mg
	Dimetisterona	aproximadamente 0.125 mg a aproximadamente 23 mg
	Etisterona	aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 38 mg
	Acetato de ciproterona	aproximadamente 0.075 mg a aproximadamente 15 mg

Otros ejemplos no limitantes de una dosis de un progestágeno que es "equivalente a una dosis de aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 10 mg de acetato de medroxiprogesterona" puede ser extrapolada de las dosis en la patente de E.U.A. Re. 36,247, por ejemplo, después de ajuste para la variación en el límite inferior y superior para la dosis

de acetato de medroxiprogesterona (MPA).

Progestina	Dosis de equivalente
Acetato de clormadinona	aproximadamente 0.025 mg a aproximadamente 0.66 mg
Acetato de megestrol	aproximadamente 0.025 mg a aproximadamente 6.66 mg

La administración sistémica de estrógenos y progestágenos de
5 conformidad con los métodos de la invención se pueden realizar por
cualquiera de una variedad de vías estándares en la técnica, incluyendo por
ejemplo y sin limitación vía oral, transdérmica, mediante inyección, mediante
un implante, vía intravaginal, vía rectal y similares. En algunas modalidades, la
administración sistémica se logra por vía oral mediante ingestión de una
10 píldora, tableta, cápsula u otra forma de dosis oral. En algunas modalidades,
el estrógeno sistémicamente administrado, y el progestágeno sistémicamente
administrado, se administran en una forma de dosis individual, por ejemplo en
una tableta o cápsula. En algunas modalidades preferidas, la forma de dosis
individual incluye o consiste de aproximadamente 0.45 mg de estrógenos
15 conjugados, y aproximadamente 1.5 mg de acetato de medroxiprogesterona.

En algunas modalidades, los presentes métodos incluyen o
consisten de administrar por vía oral a un paciente que necesita el mismo un
estrógeno como se describió antes, y un progestágeno como se describió
antes; y contemporáneamente administrar localmente al paciente un
20 estrógeno. En algunas modalidades adicionales, el estrógeno sistémicamente
administrado incluye o consiste de estrógenos conjugados; el progestágeno
sistémicamente administrado incluye o consiste de acetato de
medroxiprogesterona; y el estrógeno localmente administrado incluye o

consiste de estrógenos conjugados.

En algunas modalidades adicionales, la invención provee métodos para prevenir o tratar una condición que surge de deficiencia de estrógeno local, que comprende administrar a un paciente que necesita el mismo un componente oralmente administrado y un componente localmente administrado, en donde:

el componente oralmente administrado incluye o consiste de:

(i) estrógenos conjugados; y

(ii) acetato de medroxiprogesterona;

10 y el componente localmente administrado incluye o consiste de:

(iii) estrógenos conjugados;

en donde el componente oralmente administrado y el componente localmente administrado son cada uno independientemente administrados en un régimen de dosis continuo, intermitente o interrumpido, en donde:

los estrógenos conjugados oralmente administrados se administran en una dosis de aproximadamente 0.15 mg a aproximadamente 2.5 mg, preferiblemente aproximadamente 0.45 mg de estrógenos conjugados;

20 el acetato de medroxiprogesterona oralmente administrado se administra en una dosis de aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 10 mg, preferiblemente aproximadamente 1.5 mg de acetato de medroxiprogesterona; y el estrógeno localmente administrados conjugados se

administra en una dosis de aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 2.5 mg de estrógenos conjugados.

En algunas modalidades preferidas, los estrógenos conjugados oralmente administrados se administran en una dosis de aproximadamente 0.45 mg; y el acetato de medroxiprogesterona oralmente administrado se administra en una dosis de aproximadamente 1.5 mg. En algunas de esas modalidades, los estrógenos conjugados localmente administrados se administran en una dosis de aproximadamente 0.3 mg; o en una dosis de aproximadamente 0.45 mg.

10 En algunas modalidades preferidas adicionales, los estrógenos conjugados oralmente administrados se administran en una dosis de aproximadamente 0.3 mg; y el acetato de medroxiprogesterona oralmente administrado se administra en una dosis de aproximadamente 1.5 mg. En algunas de esas modalidades, los estrógenos conjugados localmente
15 administrados se administran en una dosis de aproximadamente 0.3 mg; o en una dosis de aproximadamente 0.45 mg.

En algunas modalidades preferidas adicionales, los estrógenos conjugados oralmente administrados se administran en una dosis de aproximadamente 0.625 mg; y el acetato de medroxiprogesterona oralmente
20 administrado se administra en una dosis de aproximadamente 2.5 mg. En algunas de esas modalidades, los estrógenos conjugados localmente administrados se administran en una dosis de aproximadamente 0.3 mg; o en una dosis de aproximadamente 0.45 mg.

En algunas modalidades, el estrógeno localmente administrado se aplica a la vagina, o a la vulva, o tanto a la vagina como a la vulva. El estrógeno localmente administrado se puede administrar de conformidad con los métodos de la invención por cualquiera de una variedad de vías estándares en la técnica, incluyendo, por ejemplo, pero sin limitarse a, una o más de crema, solución, suspensión, supositorio, pesario o vehículo mecánico. En algunas modalidades, el estrógeno localmente administrado se administra en una crema. Un ejemplo de dicha crema es crema vaginal PREMARIN® (estrógenos conjugados) de Wyeth.

10 Ejemplos adicionales de formas de dosis sistémicas y locales adecuadas sujetas a los métodos de la invención se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª. ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

15 Se pretende que los materiales, métodos y ejemplos presentados aquí sean ilustrativos, y no se pretende que limiten el alcance de la invención.

EJEMPLOS

20

Se usan abreviaturas a través de los ejemplos y se definen como sigue. "Cambio de media ajust." es cambio de media ajustada. "Lím. sup" es límite superior. "Lím. inf." es límite inferior, " σ " es desviación estándar. "Error

est." es error estándar. "EC" es estrógenos conjugados. "MPA" es acetato de medroxiprogesterona. "TRH" es terapia de reemplazo de hormona. "TH" es terapia de hormona. "CSFM" es Cuestionario de sexualidad femenina de McCoy. "BIFS-M" es breve índice de funcionamiento sexual - mujeres. "Grupo" es grupo de tratamiento. "FSH" es hormona folículo-estimulante en el suero. "IMV" es índice de maduración vaginal. "CDV" es calidad de vida. "UOR" es la última observación realizada.

EJEMPLO 1

10 Tratamiento de dispareunia con administración diaria de PREMPRO® (0.3 mg de estrógenos conjugados/1.5 mg de acetato de medroxiprogesterona) y crema vaginal PREMARIN®

Mujeres peri- y post-menopásicas a quienes se diagnosticó resequedad vaginal y/o dispareunia se administra PREMPRO® (0.3 mg de estrógenos conjugados/1.5 mg de acetato de medroxiprogesterona) una vez al día sobre una base continua hasta que éstos u otros síntomas menopáusicos ya no son de consideración terapéutica. Durante el curso del tratamiento, a las mujeres también se administra crema vaginal PREMARIN® (estrógenos conjugados) sobre una base diaria o intermitente.

EJEMPLO 2

Tratamiento de dispareunia con administración diaria de PREMPRO®

(0.45 mg de estrógenos conjugados/1.5 mg de acetato de medroxiprogesterona) y crema vaginal PREMARIN®

5

Mujeres peri- y post-menopásicas a quienes se diagnosticó reseque-
dad vaginal y/o dispareunia se administra PREMPRO® (0.45 mg de
estrógenos conjugados/1.5 mg de acetato de medroxiprogesterona) una vez al
día sobre una base continua hasta que éstos u otros síntomas menopáusicos
10 ya no son de consideración terapéutica. Durante el curso del tratamiento, a las
mujeres también se administra crema vaginal PREMARIN® (estrógenos
conjugados) sobre una base diaria o intermitente.

EJEMPLO 3

Tratamiento de dispareunia con administración diaria de PREMPRO®

(0.625 mg de estrógenos conjugados/2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona) y crema vaginal PREMARIN®

15

Mujeres peri- y post-menopásicas a quienes se diagnosticó
20 reseque-
dad vaginal y/o dispareunia se administra PREMPRO® (0.625 mg
estrógenos conjugados/2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona) una vez al
día sobre una base continua hasta que éstos u otros síntomas menopáusicos
ya no son de consideración terapéutica. Durante el curso del tratamiento, a las

mujeres también se administra crema vaginal PREMARIN® (estrógenos conjugados) sobre una base diaria o intermitente.

EJEMPLO 4

- 5 **Tratamiento de dispareunia con administración diaria de PREMPHASE®**
(0.625 mg secuenciales de estrógenos conjugados durante 21
días/seguido por 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona durante 7
días) y crema vaginal PREMARIN®

- 10 Mujeres peri- y post-menopásicas a quienes se diagnosticó
resequedad vaginal y/o dispareunia se administra PREMPHASE® (0.625 mg
de estrógenos conjugados/2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona) una
vez al día sobre una base continua hasta que éstos u otros síntomas
menopáusicos ya no son de consideración terapéutica. Durante el curso del
15 tratamiento, a las mujeres también se administra crema vaginal PREMARIN®
(estrógenos conjugados) sobre una base diaria o intermitente.

EJEMPLO 5

Estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado del efecto de crema vaginal PREMARIN® y PREMARIN® de dosis baja/MPA sobre dispareunia, vaginitis atrófica, función sexual, calidad de vida y flujo sanguíneo genital

5

Descripción del estudio

Un estudio de multi-centro controlado con placebo, con distribución aleatoria, doble ciego, prospectivo, en paciente externo, se condujo para evaluar el efecto de crema vaginal Premarin® (0.625 mg de EC/g) y Premarin® de dosis baja/MPA (0.45 mg de EC/1.5 mg de MPA) sobre dispareunia, vaginitis atrófica, función sexual, calidad de vida, y flujo sanguíneo genital. El estudio se condujo en 25 sitios diferentes. 280 sujetos que se planificó que fueran reclutados en el estudio. 480 sujetos fueron seleccionados. 285 sujetos fueron distribuidos en forma aleatoria, 215 completados, y 70 sujetos no completaron el estudio. Un subconjunto de 35 sujetos fueron reclutados en un subestudio en un sitio clínico. Nueve sujetos no completaron las evaluaciones de subestudio dando por resultado que 26 sujetos completaron el subestudio.

Los sujetos generalmente eran mujeres postmenopásicas sanas de 45 a 65 años de edad, inclusive. Los otros criterios importantes de inclusión fueron: a) tiene una pareja o parejas sexuales; b) tiene relaciones vaginales por lo menos 2 veces al mes; c) se encuentra 0% a un máximo de

10% de células superficiales en el índice de maduración vaginal (IMV); d) útero intacto; e) último ciclo menstrual natural (sin terapia con hormona exógena) completado por lo menos 12 meses consecutivos antes de explorar con concentración de estradiol en el suero < 50 pg/ml. Los sujetos fueron
5 reclutados si su último ciclo menstrual natural ocurría > 6 meses pero < 12 meses antes de la exploración proveyeron su concentración de estradiol en el suero < 50 pg/ml y su nivel de FSH es mayor que el límite inferior para mujeres postmenopásicas para el laboratorio dado; f) el espesor de doble pared endometrial no excedió 5 mm como se reveló por ultrasonido
10 transvaginal del útero. Si el espesor endometrial era > 5 mm, se realizaba biopsia endometrial. Si los resultados de la biopsia eran normales (es decir, no indicativos de hiperplasia o carcinoma), el paciente era reclutado; g) En opinión del investigador, el paciente tendrá alta probabilidad de acatamiento y completará el estudio; y h) Consentimiento informado por escrito firmado de
15 recibido, con fecha y testamentado.

Los sujetos eran excluidos si tenían una historia o presencia activa de los siguientes puntos: a) neoplasia dependiente de estrógeno conocida o sospechada; b) Hiperplasia endometrial; c) Cualquier malignidad con la excepción de una historia de carcinoma de células basales de la piel; d)
20 Tromboflebitis, trombosis, o trastornos tromboembólicos relacionados con el uso de estrógeno; e) accidente cerebrovascular, accidente vascular cerebral o ataque isquémico transitorio; f) trastornos neuro-oculares, v.gr., neuritis óptica, trombosis retinal, vasculitis retinal; g) hipersensibilidad conocida a estrógenos,

progestinas u otros ingredientes de crema vaginal Premarin/MPA o Premarin; h) infarto de miocardio o enfermedad cardíaca isquémica; i) enfermedad renal o hepática crónica; j) enfermedad de vesícula biliar (los sujetos que han tenido colecistectomía pueden ser reclutados); k) el uso de cualquier medicamento que contenga estrógeno, que contenga progestina o que contenga andrógeno dentro de 8 semanas antes de la exploración para terapia oral o vaginal o 4 semanas antes de la exploración para terapia transdérmica; l) disfunción sexual (es decir, diagnóstico previo de anorgasmia primaria o diagnóstico previo de disfunción de estimulación sexual).

Además, la presencia activa de lo siguiente también impidió el reclutamiento: a) Presión sanguínea sentado elevada (>160 mm Hg sistólica o >100 mm Hg diastólica) en la evaluación de exploración. Los sujetos que toman <2 medicamentos antihipertensivos pueden ser reclutados; b) Triglicéridos en ayunas >300 mg/dl (3.39 mmol/l); c) Enfermedad endocrina excepto para diabetes mellitus controlada (es decir, $HgA_{1c} < 7\%$, o $HgA_{1c} <$ el límite superior definido como control diabético bueno para el laboratorio usado) y enfermedad de tiroides controlada; d) tromboflebitis, trombosis, o trastornos tromboembólicos; e) embarazo conocido o sospechado; f) Sangrado genital anormal no diagnosticado; g) Evidencia de cambio malignos o pre-malignos en el mamograma del estudio; h) cirugía uro-ginecológica dentro de los 3 meses antes de la evaluación de exploración; i) anomalías o trastornos uro-ginecológicos que pueden prevenir evaluación exacta de los parámetros del estudio; j) infección vaginal no tratada; k) Vaginitis distinta a la

causada por deficiencia de estrógeno; l) frotis citológico cervical (v.gr., frotis de Papanicolaou [Pap]), reporte de lesión intraepitelial escamosa (SIL) o mayor, Neoplasia intraepitelial cervical (CIN) 1 o mayor, o cualquier displasia reportada; m) resultados de prueba de función hepática anormal clínicamente significativa (es decir, >1.5 veces el límite superior del normal para el laboratorio usado); n) trastornos de mala absorción; o) Uso de un dispositivo intrauterino dentro de los 3 meses antes de la exploración; p) Uso de cualquier fármaco de investigación dentro de los 2 meses antes de la exploración; q) abuso de alcohol o drogas conocido; y r) fumar excesivamente (>15 cigarros al día).

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a uno de los siguientes grupos de tratamiento doble ciego (grupos A o B):

Grupo de tratamiento	Régimen de tratamiento	
	Crema vaginal	Tabletas
A	1 g de crema vaginal Premarin (0.625 mg EC/g), vía intravaginal, en la noche, x las primeras 6 semanas*	1 tableta de dosis baja de Premarin/MPA (0.45 mg EC/1.5 mg de MPA), vía oral, diario x seis ciclos de 28 días*
B	1 gramo de crema de placebo, vía intravaginal en la noche x las primeras 6 semanas*	1 tableta de placebo, vía oral, diario x seis ciclos de 28 días*

* las terapias local y sistémica son concurrentes durante las primeras seis semanas de tratamiento

Los sujetos participaron aproximadamente durante siete meses, que incluyeron un examen de exploración, seguido por un período diario de pre-estudio de 4 semanas, seguido inmediatamente por seis semanas de

terapia con crema vaginal y seis ciclos de 28 días de terapia oral.

Este estudio evaluó la eficacia de la crema vaginal Premarin® más Premarin® de dosis baja/MPA (0.45 mg de EC/1.5 mg de MPA) en el tratamiento de atrofia urogenital y su efecto sobre experiencia sexual percibida. En el subestudio, se evaluaron los efectos del tratamiento sobre el flujo sanguíneo en los genitales. Los procedimientos del estudio realizados en cada consulta se muestran en el cuadro de flujo de estudio. Las evaluaciones de eficacia del estudio se listan a continuación.

La dispareunia y función sexual se determinaron por:

- 10 a. índice breve de funcionamiento sexual – mujeres.
- b. cuestionario de sexualidad femenina de McCoy.
- c. tarjetas de diario de auto-reporte diariamente que registran la aparición de dispareunia y síntomas vaginales/genitales relacionados con el sexo.

15 La atrofia vaginal se determinó por:

- a. citología vaginal (para índice de maduración vaginal).
- b. pH vaginal.
- c. evaluación física global.
- d. tarjetas de diario de auto-reporte diariamente para registrar los síntomas de vaginitis atrófica.
- e. para pacientes en el subestudio, formación de imagen colposcópica.

La CDV se determinó por el cuestionario de salud de la mujer. El

flujo sanguíneo en los genitales se determinó en los pacientes del subestudio por Doppler de flujo de color.

CUADRO DE FLUJO DE ESTUDIO

5

10

15

20

Semana de consulta	Exploración	Día 0 Línea basal	6 semanas de seguimiento	Ciclo 3 seguimiento	Ciclo 6 final
	1 1-4	2 0	3 6	4 12	5 24
Historia médica	X				
Examen físico completo ²	X				X
Examen físico breve ³		X	X	X	
Mamograma ⁴	X				
Examen ginecológico ⁵	X		X	X	X
Frotis Pap	X				
Frotis de citología vaginal ⁶	X		X	X	X
pH vaginal	X		X	X	X
Estradiol en el suero y FSH si se requiere ⁷	X				
Estudios de laboratorio ⁸	X				X
Estudios de laboratorio adicionales ⁹	X			X	X
Doppler de flujo de color ¹⁰		X		X	X
Imagen colposcópica ¹⁰		X		X	X
Pulsabilidad vaginal ¹⁰		X		X	X
Ultrasonido vaginal ¹¹	X				X
Índice breve de funcionamiento sexual		X		X	X
Cuestionario de sexualidad femenina de McCoy		X		X	X
Cuestionario de salud de la mujer		X		X	X
Auto-reporte de tarjeta de diario, diariamente ¹²	X-----X	X-----X			
Tarjetas de diario distribuidas ¹³	X (pre-estudio)	X (Ciclos 1-2)	X (Ciclo 3)	X (Ciclos 4-6)	
Medicación de estudio distribuida		X (Ciclos 1-2)	X (Ciclo 3)	X (Ciclos 4-6)	

¹ El examen de exploración ocurrió 4 semanas inmediatamente

antes de la evaluación de línea basal, excepto cuando un sujeto se ha tenido de limpiar de un fármaco prohibido (v.gr., 4 semanas para TRH transdérmico u 8 semanas para TRH oral) antes de la evaluación de línea basal.

5 ² Descripción incluida de hallazgos físicos anormales, presión sanguínea sentado, estatura y peso.

³ Descripción incluida de nuevos hallazgos físicos clínicamente significativos, presión sanguínea sentado y peso.

10 ⁴ La mamografía se realizó si no se había llevado a cabo dentro de los últimos 12 meses (o si el reporte no está en el registro clínico del sujeto).

⁵ Evaluación física global incluida en cada consulta y examen de mama en las consultas de exploración y final.

⁶ Los frotis vaginales se obtuvieron de la pared lateral de la tercera parte superior de la vagina con una espátula de madera.

15 ⁷ FSH mayor que el límite inferior para mujeres postmenopáusicas se requirió si el último período menstrual natural >6 y <12 meses antes de la exploración.

⁸ Los pacientes deben haber estado en ayunas por lo menos durante 12 horas antes de que se les extraiga sangre para estas pruebas.

20 ⁹ Para subestudio únicamente, incluyen citología de orina, testosterona libre y total en la exploración, ciclos 3 y 6.

¹⁰ Para pacientes en el subestudio únicamente.

¹¹ Si el espesor de doble pared endometrial era > 5 mm, se

realizaba biopsia endometrial. Si la biopsia es normal, el sujeto era reclutado.

12 Un mínimo de 3 semanas completas (es decir, 21 días) de datos de diario se deben registrar en la tarjeta de diario de pre-estudio para introducirse en el estudio; 4 semanas de datos de diario completo se llevaron
5 a cabo.

El estudio fue monitoreado por reportes de eventos adversos (en todas las consultas después de que el consentimiento informado se ha obtenido), y por medio de historia médica, exámenes físicos completos (incluyendo peso y presión sanguínea sentado). Además, los siguientes
10 estudios de seguridad de laboratorio se realizaron tanto en la exploración como al final:

a. hematología: Hemoglobina, hematocrito, conteo de glóbulos rojos, conteo de glóbulos blancos y plaquetas.

b. química sanguínea: Glucosa, urea, creatinina, aspartato
15 aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina, colesterol y triglicéridos.

También se extrajo sangre para la determinación de los niveles de estradiol en todos los pacientes en la consulta de exploración. También se determinó FSH si el último período menstrual natural era > 6 meses y < 12
20 meses antes del examen de exploración.

Exámenes físicos breves (incluyendo nuevos hallazgos clínicamente significativos, peso y presión sanguínea sentado) se realizaron en las consultas 2, 3 y 4. La mamografía (si no se realiza dentro de los 12

meses antes de la exploración o si el reporte no es el registro clínico del sujeto), frotis Pap cervical (exploración) y ultrasonido vaginal (en consultas de exploración y final) también se realizaron como se delinea en el cuadro de flujo del sujeto. Si un ultrasonido vaginal indicaba un espesor de doble pared endometrial > 5 mm, se realizaba una biopsia endometrial.

Se realizaron otros exámenes de laboratorio según se requería para asegurar adherencia a los criterios de inclusión e inclusión en el estudio. El acatamiento al tratamiento se monitoreó por verificaciones de medicamento regresado y el registro de administración de medicamento cada paciente en las tarjetas de diario diariamente.

En un estudio previo de estrógeno transdérmico, un efecto de tratamiento de aproximadamente 3.4 errores estándares de la media se observó sobre la frecuencia de relación sexual con dolor. A fin de detectar una diferencia similar con 90% de potencia, aproximadamente 105 sujetos/grupo evaluables se requirieron ($\alpha = 0.05$, dos lados). Todos los pacientes con datos disponibles se incluyeron en los análisis de eficacia y los datos relacionados con eficacia. Los cambios de línea basal del punto final primario, cambio en frecuencia de relación sexual con dolor, así como puntos finales secundarios se analizaron con una co-varianza de análisis con una puntuación de línea basal como un co-variado y centro y grupos de tratamiento como factores. El análisis primario se hizo sobre los valores de la última observación llevada a cabo (UOLC). Los cambios de mínimos cuadrados de la línea basal se reportaron junto con los intervalos de confianza de 95% correspondientes.

El análisis de covarianza se usó para probar dentro y entre efectos de grupos de tratamiento. Los centros con 5 o menos pacientes reclutados se combinaron en un centro de acervo individual. Se realizó una prueba estadística en el nivel alfa = 0.05 de dos lados. Análisis de subgrupo *post hoc* se condujeron sobre los datos de eficacia usando los mismos modelos estadísticos que se planificaron.

Resultados

Puntos finales de eficacia

10 Cuestionario de sexualidad femenina de McCoy (CSFM)

El CSFM es una medición del interés y funcionamiento sexual femenino y se administró en la línea basal, consulta 4 y consulta 5. El grupo de terapia de hormona (TH) tuvo una disminución estadísticamente significativa comparado con el de placebo en la frecuencia de dolor durante la relación sexual en el análisis de UOLC del CSFM. En la última consulta, hubo un incremento estadísticamente significativo en el grupo de TH *versus* placebo en el nivel de interés sexual, frecuencia de orgasmo, y placer de orgasmo (cuadros 1-3, respectivamente). No hubo efecto del uso de TH sobre la frecuencia de actividad sexual, frecuencia de pensamientos sexuales, excitación/estimulación durante la actividad sexual, gozo de la actividad sexual, y lubricación vaginal insuficiente comparada con el placebo (véase cuadro 21 para el análisis estadístico adicional para el CSFM).

CUADRO 1

							95% de confianza			
Ciclo	Grupo	N	Media de la línea basal	σ	Cambio de media ajustada	Error est.	Lím. inf.	Lím. sup.	Valor P dentro del grupo	Valor P entre el grupo
Línea basal	Placebo	135	3.0	1.6						
	Premarin	136	3.3	1.7						
Ciclo 3	Placebo	109	3.0	1.6	0.2	0.1	-0.0	0.5	.094	
	Premarin	103	3.2	1.7	0.5	0.1	0.3	0.8	.000	.084
Ciclo 6	Placebo	114	3.0	1.6	0.2	0.1	-0.1	0.4	.216	
	Premarin	107	3.3	1.7	0.7	0.1	0.5	1.0	.000	.001
UOLC	Placebo	117	3.0	1.6	0.1	0.1	-0.1	0.4	.244	
	Premarin	111	3.2	1.7	0.8	0.1	0.5	1.0	.000	.000

CUADRO 2

							95% de confianza			
Ciclo	Grupo	N	Media de la línea basal	σ	Cambio de media ajustada	Error est.	Lím. inf.	Lím. sup.	Valor P dentro del grupo	Valor P entre el grupo
Línea basal	Placebo	134	3.9	1.9						
	Premarin	137	3.9	2.1						
Ciclo 3	Placebo	107	4.0	1.9	0.2	0.2	-0.1	0.5	.221	
	Premarin	102	3.9	2.1	0.6	0.2	0.3	1.0	.000	.060
Ciclo 6	Placebo	113	3.9	1.9	0.1	0.2	-0.2	0.4	.577	
	Premarin	104	3.9	2.1	0.5	0.2	0.2	0.9	.002	.042
UOLC	Placebo	115	3.9	1.9	0.1	0.2	-0.3	0.4	.713	
	Premarin	109	3.9	2.1	0.5	0.2	0.2	0.9	.002	.030

68

CUADRO 3

							95% de confianza			
			Media de la línea basal	σ	Cambio de media ajustada	Error est.	Lím. inf.	Lím. sup.	Valor P dentro del grupo	Valor P entre el grupo
5	Ciclo	Grupo	N							
	Línea basal	Placebo	127	4.0	2.0					
		Premarin	124	4.1	2.3					
	Ciclo 3	Placebo	97	4.0	2.0	0.4	0.2	-0.0	0.8	.052
		Premarin	93	4.0	2.3	0.5	0.2	0.1	0.8	.020
	Ciclo 6	Placebo	101	4.0	1.9	0.0	0.2	-0.3	0.4	.797
		Premarin	92	3.9	2.3	0.8	0.2	0.4	1.1	.000
	UOLC	Placebo	103	4.1	1.9	0.0	0.2	-0.3	0.4	.908
		Premarin	99	4.0	2.3	0.6	0.2	0.2	1.0	.001

10

Tarjetas de diario diariamente

Los sujetos mantuvieron tarjetas de diario, que registraron la aparición de dispareunia y síntomas vaginales/genitales relacionados con el sexo. Las tarjetas de diario se usaron para el estudio completo. En el análisis de UOLC de tarjetas de diario, el grupo de TH tuvo una mejora estadísticamente significativa en severidad de dolor promedio por relación sexual comparada con placebo (cuadro 4). Los sujetos de TH también tuvieron una mejora estadísticamente significativa en severidad de resequedad vaginal promedio peri-relación sexual en comparación con el placebo (cuadro 5). No hubo efecto del uso de TH sobre la frecuencia de relación sexual por ciclo comparado con el placebo.

Ciclo 5	Placebo	101	1.09	0.96	-0.53	0.07	-0.66	-0.40	.000	
	Premarin	91	1.10	1.01	-0.82	0.07	-0.96	-0.68	.000	.001
Ciclo 6	Placebo	100	1.10	0.94	-0.51	0.07	-0.65	-0.38	.000	
	Premarin	87	1.06	1.00	-0.85	0.07	-0.99	-0.70	.000	.000
UOLC	Placebo	123	1.12	0.97	-0.53	.006	-0.65	-0.41	.000	
	Premarin	126	1.02	0.98	-0.81	0.06	-0.93	-0.69	.000	.001

5 Breve índice de funcionamiento sexual - mujeres (BIFS-M)

Este cuestionario de 22 puntos es un inventario de interés, actividad, satisfacción y preferencia sexual y se administró en la línea basal, consulta 4 y consulta 5. Para el BIFS-M, en el análisis de UOLC, el grupo de TH tuvo una mejora significativa en receptividad/inicio (cuadro 6) y

10 satisfacción de relación (cuadro 7) comparado con el placebo. No hubo diferencia de placebo para las otras áreas del BIFS-M: pensamientos/deseo, estimulación, frecuencia de actividad sexual, placer/orgasmo, y problemas que afectan la función sexual (véase cuadro 22 para el análisis de varianza para el BIFS-M).

15

CUADRO 6

20

							95% de confianza			
			Media de la línea basal	σ	Cambio de media ajustada	Error est.	Lim. inf.	Lim. sup.	Valor P dentro del grupo	Valor P entre el grupo
Ciclo	Grupo	N								
Línea basal	Placebo	129	8.45	2.76						
	Premarin	131	8.78	2.84						
Ciclo 3	Placebo	90	8.34	2.81	0.15	0.23	-0.30	0.60	.504	
	Premarin	96	8.68	2.72	0.69	0.22	0.26	1.12	.002	.074
Ciclo 6	Placebo	100	8.58	2.70	-0.29	0.24	-0.77	0.18	.224	
	Premarin	94	8.57	2.67	0.61	0.25	0.11	1.11	.018	.008
UOLC	Placebo	105	8.47	2.80	-0.19	0.23	-0.65	0.27	.423	
	Premarin	103	8.68	2.69	0.50	0.24	0.02	0.97	0.39	.033

CUADRO 7

							95% de confianza			
			Media de la línea basal	σ	Cambio de media ajustada	Error est.	Lím. inf.	Lím. sup.	Valor P dentro del grupo	Valor P entre el grupo
	Ciclo	Grupo	N							
	Línea basal	Placebo	133	7.58	2.70					
		Premarin	135	7.73	2.81					
	Ciclo 3	Placebo	103	7.58	2.71	0.04	0.24	-0.44	0.52	.869
		Premarin	99	7.40	2.87	0.66	0.25	0.16	1.15	.010
	Ciclo 6	Placebo	111	7.45	2.75	0.19	0.21	-0.23	0.61	.379
		Premarin	100	7.68	2.82	1.13	0.24	0.66	1.60	.000
	UOLC	Placebo	112	7.48	2.76	0.17	0.21	-0.26	0.59	.437
		Premarin	107	7.59	2.84	1.18	0.23	0.74	1.63	.000

Citología vaginal (para índice de maduración vaginal)

Como un marcador de atrofia vaginal, se obtuvieron frotis de citología vaginal de la pared lateral de una tercera parte superior de la vagina en la consulta de exploración y las consultas 3, 4 y 5. En el análisis de UOLC, el grupo TH tuvo un incremento estadísticamente significativo *versus* placebo en el porcentaje de células superficiales e intermedias (cuadros 10 y 8, respectivamente) y una disminución estadísticamente significativa en el porcentaje de células parabasales (cuadro 9).

CUADRO 8

							95% de confianza			
Evento real	Grupo	N	Media de la línea basal	σ	Cambio de media ajustada	Error est.	Lím. inf.	Lím. sup.	Valor P dentro del grupo	Valor P entre el grupo
Exploración	Placebo	140	63.5	41.2						
	Premarin	143	61.1	40.8						
6-WK F-U	Placebo	120	64.1	41.2	7.7	3.7	0.4	15.0	.038	
	Premarin	119	58.9	40.8	9.0	3.7	1.8	16.3	.015	.737
Ciclo 3	Placebo	114	64.2	41.3	5.4	3.6	-1.6	12.5	.131	
	Premarin	108	61.5	40.5	14.0	3.9	6.4	21.6	.000	.040
Ciclo 6	Placebo	119	64.5	41.1	-2.8	3.9	-10.5	4.9	.472	
	Premarin	109	62.2	40.3	12.2	4.1	4.1	20.3	.004	.001
UOLC	Placebo	121	65.2	40.9	-2.5	3.8	-9.9	4.9	.507	
	Premarin	119	60.5	40.4	12.7	3.9	5.1	20.3	.001	.000

CUADRO 9

							95% de confianza			
Evento real	Grupo	N	Media de la línea basal	σ	Cambio de media ajustada	Error est.	Lím. inf.	Lím. sup.	Valor P dentro del grupo	Valor P entre el grupo
Exploración	Placebo	140	35.0	41.9						
	Premarin	143	36.9	41.5						
6-WK F-U	Placebo	120	34.2	42.0	-13.4	2.9	-19.1	-7.7	.000	
	Premarin	119	38.9	41.6	-35.5	2.9	-41.2	-29.8	.000	.000
Ciclo 3	Placebo	114	34.0	42.1	-8.1	3.2	-14.5	-1.7	.013	
	Premarin	108	36.1	41.2	-30.9	3.5	-37.8	-24.1	.000	.000
Ciclo 6	Placebo	119	33.8	41.9	-5.8	3.1	-12.0	0.4	.065	
	Premarin	109	35.6	40.9	-30.0	3.3	-36.6	-23.4	.000	.000
UOLC	Placebo	121	33.1	41.6	-5.8	3.1	-11.9	0.2	.060	
	Premarin	119	37.2	41.2	-29.6	3.2	-35.8	-23.3	.000	.000

CUADRO 10

							95% de confianza			
Evento real	Grupo	N	Media de la línea basal	σ	Cambio de media ajustada	Error est.	Lím. inf.	Lím. sup.	Valor P dentro del grupo	Valor P entre el grupo
	Premarin	143	2.0	9.7						
6-WK F-U	Placebo	120	1.7	7.4	6.3	2.7	1.0	11.7	.021	
	Premarin	119	2.3	10.5	25.5	2.7	20.1	30.8	.000	.000
Ciclo 3	Placebo	114	1.8	7.6	1.8	2.0	-2.2	5.7	.387	
	Premarin	108	2.4	11.0	16.2	2.2	12.0	20.5	.000	.000
Ciclo 6	Placebo	119	1.7	7.5	5.9	1.7	2.5	9.3	.001	
	Premarin	109	2.3	10.9	14.0	1.8	10.4	17.5	.000	.000
UOLC	Placebo	121	1.7	7.4	5.3	1.8	1.7	8.9	.004	
	Premarin	119	2.3	10.5	13.5	1.9	9.8	17.1	.000	.000

pH vaginal

El pH vaginal se obtuvo en la consulta de exploración y consultas 3, 4 y 5. El grupo de TH tuvo una disminución estadísticamente significativa en el pH vaginal *versus* el placebo en el análisis de UOLC (cuadro 11).

CUADRO 11

							95% de confianza			
Evento real	Grupo	N	Media de la línea basal	σ	Cambio de media ajustada	Error est.	Lím. inf.	Lím. sup.	Valor P dentro del grupo	Valor P entre el grupo
Exploración	Placebo	141	5.8	0.9						
	Premarin	144	5.9	1.0						
6-WK F-U	Placebo	121	5.8	0.9	-0.2	0.1	-0.4	-0.0	.015	
	Premarin	119	6.0	1.0	-0.7	0.1	-0.9	-0.5	.000	.000
Ciclo 3	Placebo	115	5.8	0.9	-0.1	0.1	-0.3	0.1	.248	
	Premarin	108	5.9	1.0	-0.6	0.1	-0.8	-0.4	.000	.000

Ciclo 6	Placebo	120	5.8	0.9	-0.1	0.1	-0.3	0.1	.283	
	Premarin	110	5.9	1.0	-0.6	0.1	-0.8	-0.5	.000	.000
UOLC	Placebo	126	5.8	0.9	-0.1	0.1	-0.3	0.0	.159	
	Premarin	122	5.9	1.0	-0.6	0.1	-0.8	-0.4	.000	.000

Evaluación física global

5 Una evaluación física global (examen físico) se completó en cada consulta. Como lo evaluó el médico examinador, el grupo de TH tuvo una mejora estadísticamente significativa (en el análisis de UOLC) en el color y rugosidad de la mucosa comparado con el placebo (cuadros 12 y 13, respectivamente). Además, un número más grande de mujeres en el grupo de

10 TH (56.6%) *versus* el grupo de placebo (42.1%) se evaluaron como que tenían mucosa vaginal normal, no friable en la consulta final (cuadro 14).

CUADRO 12

15

Evento real	Grupo	N	Media de la línea basal	σ	Cambio de media ajustada	Error est.	95% de confianza		Valor P dentro del grupo	Valor P entre el grupo
							Lím. inf.	Lím. sup.		
Exploración	Placebo	141	2.3	0.6						
	Premarin	144	2.3	0.5						
6-WK F-U	Placebo	121	2.3	0.6	0.3	0.1	0.2	0.5	.000	
	Premarin	120	2.3	0.5	0.6	0.1	0.4	0.7	.000	.001
Ciclo 3	Placebo	115	2.3	0.6	0.2	0.1	0.1	0.3	.004	
	Premarin	109	2.3	0.5	0.5	0.1	0.4	0.7	.000	.000
Ciclo 6	Placebo	120	2.3	0.6	0.3	0.1	0.2	0.4	.000	
	Premarin	110	2.2	0.5	0.5	0.1	0.4	0.7	.000	.001
UOLC	Placebo	126	2.3	0.6	0.3	0.1	0.2	0.4	.000	
	Premarin	122	2.2	0.5	0.5	0.1	0.4	0.7	.000	.004

20

CUADRO 13

Evento real	Grupo	N	Media de la línea basal	σ	Cambio de media ajustada	Error est.	95% de confianza		Valor P dentro del grupo	Valor P entre el grupo
							Lím. inf.	Lím. sup.		
Exploración	Placebo	141	2.0	0.7						
	Premarin	144	1.9	0.7						
6-WK F-U	Placebo	121	2.0	0.7	0.3	0.1	0.2	0.4	.000	
	Premarin	120	1.9	0.7	0.5	0.1	0.4	0.7	.000	.003
Ciclo 3	Placebo	115	2.0	0.7	0.4	0.1	0.2	0.5	.000	
	Premarin	109	1.9	0.7	0.6	0.1	0.4	0.7	.000	.012
Ciclo 6	Placebo	120	2.0	0.7	0.3	0.1	0.2	0.5	.000	
	Premarin	110	1.9	0.7	0.6	0.1	0.5	0.8	.000	.000
UOLC	Placebo	126	2.0	0.7	0.3	0.1	0.2	0.5	.000	
	Premarin	122	1.9	0.7	0.6	0.1	0.4	0.7	.000	.004

CUADRO 14

Periodo	Grupo de tratamiento					
	Placebo			Premarin		
	Número observado	Total	Porcentaje	Número observado	Total	Porcentaje
Exploración	31	141	21.99	34	144	23.61
6-WK F-U	45	121	37.19	61	115	53.04
Ciclo 3	51	115	44.35	66	108	61.11
Ciclo 6	52	120	43.33	61	109	55.96
UOLC	53	126	42.06	69	122	56.56

El cuestionario de salud de la mujer

El cuestionario de salud de la mujer es una medición de calidad de vida menopáusica. Este cuestionario se administró en la línea basal y nuevamente en consultas 4 y 5. En el análisis de UOLC de las respuestas del cuestionario de salud de la mujer, el grupo de TH tuvo una mejora

estadísticamente significativa *versus* placebo en las categorías de ánimo deprimido, síntomas somáticos, memoria/concentración, síntomas vasomotores, y conducta sexual (cuadros 15-19, respectivamente). No se vio un efecto significativo del uso de TH sobre la ansiedad/temores, problemas de sueño, síntomas menstruales o atracción (véase cuadro 23 para el análisis de varianza para el cuestionario de salud de la mujer).

CUADRO 15

10

Consulta	Grupo	N	Media de la línea basal	σ	Cambio de media ajustada	Error est.	95% de confianza		Valor P dentro del grupo	Valor P entre el grupo
							Lím. inf.	Lím. sup.		
Línea basal	Placebo	126	0.23	0.22						
	Premarin	131	0.21	0.22						
Ciclo 3	Placebo	96	0.22	0.23	-0.01	0.02	-0.04	0.02	.555	
	Premarin	89	0.20	0.22	-0.05	0.02	-0.09	-0.02	.002	.043
Ciclo 6	Placebo	102	0.23	0.23	0.00	0.02	-0.03	0.04	.917	
	Premarin	100	0.19	0.21	-0.06	0.02	-0.10	-0.03	.001	.009
UOLC	Placebo	108	0.22	0.22	-0.00	0.02	-0.04	0.03	.813	
	Premarin	102	0.20	0.22	-0.06	0.02	-0.10	-0.03	.001	.016

15

CUADRO 16

20

Consulta	Grupo	N	Media de la línea basal	σ	Cambio de media ajustada	Error est.	95% de confianza		Valor P dentro del grupo	Valor P entre el grupo
							Lím. inf.	Lím. sup.		
Línea basal	Placebo	129	0.46	0.27						
	Premarin	128	0.43	0.27						

Ciclo 3	Placebo	99	0.47	0.26	-0.05	0.02	-0.09	-0.01	.013	
	Premarin	93	0.45	0.27	-0.10	0.02	-0.14	-0.05	.000	.118
Ciclo 6	Placebo	108	0.45	0.27	-0.05	0.02	-0.09	-0.01	.019	
	Premarin	94	0.43	0.27	-0.12	0.02	-0.16	-0.07	.000	.021
UOLC	Placebo	111	0.45	0.27	-0.15	0.02	-0.09	-0.01	.013	
	Premarin	100	0.45	0.27	-0.11	0.02	-0.16	-0.07	.000	.024

5

CUADRO 17

Consulta	Grupo	N	Media de la línea basal	σ	Cambio de media ajustada	Error est.	95% de confianza		Valor P dentro del grupo	Valor P entre el grupo
							Lim. inf.	Lim. sup.		
Línea basal	Placebo	132	0.51	0.38						
	Premarin	130	0.48	0.39						
Ciclo 3	Placebo	102	0.53	0.36	-0.06	0.03	-0.12	-0.00	.042	
	Premarin	95	0.53	0.41	0.17	0.03	-0.23	-0.10	.000	.011
Ciclo 6	Placebo	109	0.52	0.37	-0.06	0.03	-0.11	0.00	.065	
	Premarin	95	0.48	0.40	-0.17	0.03	-0.23	-0.10	.000	.009
UOLC	Placebo	114	0.52	0.37	-0.06	0.03	-0.11	0.00	.058	
	Premarin	104	0.51	0.40	-0.17	0.03	-0.23	-0.11	.000	.007

10

15

CUADRO 18

Consulta	Grupo	N	Media de la línea basal	σ	Cambio de media ajustada	Error est.	95% de confianza		Valor P dentro del grupo	Valor P entre el grupo
							Lim. inf.	Lim. sup.		
Línea basal	Placebo	134	0.59	0.45						
	Premarin	134	0.65	0.43						
Ciclo 3	Placebo	104	0.60	0.46	-0.12	0.04	-0.19	-0.04	.002	
	Premarin	97	0.62	0.43	-0.37	0.04	-0.44	-0.29	.000	.000
Ciclo 6	Placebo	109	0.59	0.46	-0.15	0.04	-0.22	-0.08	.000	
	Premarin	102	0.63	0.43	-0.42	0.04	-0.50	-0.34	.000	.000
UOLC	Placebo	113	0.59	0.46	-0.16	0.04	-0.23	-0.09	.000	
	Premarin	107	0.64	0.43	-0.42	0.04	-0.49	-0.34	.000	.000

20

CUADRO 19

							95% de confianza			
Consulta	Grupo	N	Media de la línea basal	σ	Cambio de media ajustada	Error est.	Lím. inf.	Lím. sup.	Valor P dentro del grupo	Valor P entre el grupo
Línea basal	Placebo	131	0.53	0.32						
	Premarin	129	0.53	0.36						
Ciclo 3	Placebo	92	0.50	0.32	-0.09	0.03	-0.15	-0.03	.004	
	Premarin	83	0.59	0.37	-0.29	0.03	-0.35	-0.22	.000	.000
Ciclo 6	Placebo	106	0.51	0.32	-0.15	0.03	-0.20	-0.09	.000	
	Premarin	93	0.56	0.37	-0.35	0.03	-0.41	-0.29	.000	.000
UOLC	Placebo	109	0.51	0.32	-0.14	0.03	-0.20	-0.08	.000	
	Premarin	99	0.56	0.37	-0.32	0.03	-0.38	-0.26	.000	.000

Puntos finales de eficacia de subestudio: Doppler de flujo de color

Un número de índices de flujo sanguíneo en los genitales se determinó por formación de imagen Doppler de flujo de color como parte del subestudio. Esta evaluación se realizó en sujetos de subestudio en la consulta de línea basal, consulta 4 y consulta 5. El grupo de TH tuvo una diferencia estadísticamente significativa de placebo en flujo sanguíneo arterial clitoral diastólico en el ciclo 6 (cuadro 20). Todas las otras mediciones de flujo sanguíneo arterial (flujo clitoral sistólico, uretral sistólico y diastólico, arteria uterina, y flujo sanguíneo de arteria vaginal) no fueron diferentes entre los grupos en ninguno de los puntos de tiempo estudiados.

Pulsatilidad arterial pélvica

La pulsatilidad arterial pélvica también se calculó a partir de la formación de imagen Doppler en la consulta de línea basal, consulta 4 y consulta 5 en los sujetos del subestudio. No hubo diferencia significativa en pulsatilidad arterial entre grupos de TH y placebo en cualquier punto de tiempo para cualquiera de los vasos evaluados.

CUADRO 20

10

15

Consulta	Grupo	N	Media de la línea basal	σ	Cambio de media ajustada	Error est.	95% de confianza		Valor P dentro del grupo	Valor P entre el grupo
							Lím. inf.	Lím. sup.		
Línea basal	Placebo	14	1.54	1.63						
	Premarin	16	1.53	1.58						
Ciclo 3	Placebo	12	1.55	1.77	-0.26	0.47	-1.23	0.71	.584	
	Premarin	15	1.51	1.63	-0.98	0.42	-1.85	-0.12	.028	.262
Ciclo 6	Placebo	12	1.55	1.77	-1.26	0.35	-1.99	-0.54	.002	
	Premarin	14	1.62	1.63	-0.18	0.33	-0.85	0.49	.583	.033

CUADRO 21

20

Variable	Ciclo	Valor P entre el grupo	Valor P en el sitio	Valor P de Shapiro-Wilk	Valor P de Levene
Qué tan excitada o estimulada ha estado usted durante la actividad sexual	Ciclo 3	.326	.002	.153	.358
	Ciclo 6	.211	.496	.019	.189
	UOLC	.173	.665	.015	.128
Qué tan seguido tuvo usted lubricación vaginal insuficiente	Ciclo 3	.435	.024	.006	.931
	Ciclo 6	.033	.002	.001	.476
	UOLC	.075	.001	.000	.612

5

Qué tan seguido tuvo usted un orgasmo durante la relación sexual	Ciclo 3	.060	.684	.147	.314
	Ciclo 6	.042	.049	.493	.146
	UOLC	.030	.028	.663	.231
Qué tan seguido tuvo usted dolor durante la relación sexual	Ciclo 3	.009	.057	.001	.158
	Ciclo 6	.000	.001	.000	.098
	UOLC	.001	.001	.000	.256
Frecuencia de su actividad sexual	Ciclo 3	.303	.293	.000	.773
	Ciclo 6	.266	.087	.001	.723
	UOLC	.190	.094	.004	.679
Qué tanto disfrutó la relación sexual	Ciclo 3	.047	.115	.340	.498
	Ciclo 6	.050	.197	.236	.684
	UOLC	.064	.305	.171	.761
Nivel de interés sexual	Ciclo 3	.084	.010	.612	.160
	Ciclo 6	.001	.174	.547	.720
	UOLC	.000	.100	.402	.562
Qué tan placentero fue el orgasmo durante la relación sexual	Ciclo 3	.774	.156	.047	.730
	Ciclo 6	.005	.075	.117	.239
	UOLC	.018	.088	.077	.803
Con qué frecuencia tuvo usted pensamientos sexuales durante las 4 últimas semanas	Ciclo 3	.267	.085	.305	.420
	Ciclo 6	.391	.589	.002	.583
	UOLC	.235	.636	.001	.751

10

CUADRO 22 -

15

Prueba	Consulta	Valor P entre el grupo	Valor P en el sitio	Valor P de Shapiro-Wilk	Valor P de Levene
Estimulación	Ciclo 3	.986	.155	.311	.470
	Ciclo 6	.158	.009	.256	.455
	UOLC	.123	.024	.239	.208
Frecuencia de actividad sexual	Ciclo 3	.345	.007	.275	.069
	Ciclo 6	.713	.025	.509	.489
	UOLC	.601	.009	.611	.588
Placer/Orgasmo	Ciclo 3	.080	.581	.211	.413
	Ciclo 6	.076	.280	.447	.778
	UOLC	.091	.289	.441	.552
Problemas que afectan la función sexual	Ciclo 3	.543	.185	.134	.425
	Ciclo 6	.057	.029	.105	.261
	UOLC	.120	.032	.142	.755
Receptividad/Inicio	Ciclo 3	.074	.127	.375	.426
	Ciclo 6	.008	.450	.028	.517
	UOLC	.033	.563	.062	.690

20

Satisfacción de relación	Ciclo 3	.062	.106	.004	.703
	Ciclo 6	.002	.326	.357	.453
	UOLC	.001	.320	.386	.221
Pensamientos/Deseo	Ciclo 3	.329	.066	.002	.890
	Ciclo 6	.619	.642	.000	.599
	UOLC	.628	.315	.000	.654

5

CUADRO 23

Prueba	Consulta	Valor P entre el grupo	Valor P en el sitio	Valor P de Shapiro-Wilk	Valor P de Levene
Temores de ansiedad	Ciclo 3	.0115	0.085	0.222	0.499
	Ciclo 6	0.278	0.665	0.001	0.996
	UOLC	0.332	0.708	0.001	0.860
Atracción	Ciclo 3	0.470	0.673	0.000	0.012
	Ciclo 6	0.061	0.250	0.003	0.144
	UOLC	0.136	0.276	0.002	0.137
Animo deprimido	Ciclo 3	0.043	0.001	0.005	0.901
	Ciclo 6	0.009	0.030	0.001	0.047
	UOLC	0.016	0.038	0.001	0.061
Concentración de memoria	Ciclo 3	0.011	0.093	0.340	0.923
	Ciclo 6	0.009	0.752	0.356	0.754
	UOLC	0.007	0.553	0.408	0.896
Síntomas menstruales	Ciclo 3	0.476	0.976	0.000	0.186
	Ciclo 6	0.318	0.672	0.084	0.327
	UOLC	0.336	0.631	0.045	0.718
Conducta sexual	Ciclo 3	0.000	0.092	0.004	0.372
	Ciclo 6	0.000	0.048	0.171	0.008
	UOLC	0.000	0.080	0.102	0.064
Problemas de sueño	Ciclo 3	0.258	0.058	0.566	0.904
	Ciclo 6	0.272	0.723	0.757	0.622
	UOLC	0.414	0.831	0.504	0.815
Síntomas somáticos	Ciclo 3	0.118	0.148	0.932	0.535
	Ciclo 6	0.021	0.006	0.148	0.805
	UOLC	0.024	0.002	0.135	0.696
Problemas vasomotores	Ciclo 3	0.000	0.123	0.012	0.973
	Ciclo 6	0.000	0.113	0.000	0.002
	UOLC	0.000	0.248	0.000	0.001

10

15

20

Resultados de seguridad

El resumen de seguridad se basa en 285 sujetos distribuidos en forma aleatoria en dos grupos de tratamiento: TH o placebo. Los eventos

adversos (AEs) habrían de ser recolectados en todas las consultas a lo largo del período de estudio después de haberse obtenido el consentimiento informado, y durante 15 días después del último día de medicamento del estudio.

5 Los eventos más frecuentemente reportados fueron: dolor abdominal: 33 [grupo de placebo 10, grupo de TH 23], dolor de espalda: 31 [grupo de placebo 9, grupo de TH 22], dolor de mama: 29 [grupo de placebo 6, grupo de TH 23], vaginitis monilial: 17 [grupo de placebo 2, grupo de TH 15], mareo: 14 [grupo de placebo 9, grupo de TH 5], leucorrea 12: [grupo de placebo 9, grupo de TH 3], otras vaginitis: 12 [grupo de placebo 9, grupo de TH 3], prurito: 11 [grupo de placebo 2, grupo de TH 9], y dolor de huesos: 8 [grupo de placebo 7, grupo de TH 1].

Hubo 6 eventos adversos severos [SAEs] reportados. Dos de estos incidentes se evaluaron como no relacionados, mientras que cuatro se evaluaron como probablemente no relacionados. Todos los eventos fueron finalmente resueltos.

Conclusiones

Este estudio evaluó la eficacia de crema vaginal Premarin® (1 g, 0.625CE/g) más Premarin® de dosis baja/MPA (0.45 mg de EC/1.5 mg de MPA) en el tratamiento de atrofia urogenital y su efecto sobre experiencia sexual percibida en mujeres postmenopásicas sexualmente activas. El TH proveyó una mejora estadísticamente significativa en dispareunia *versus*

placebo. También hubo una mejora estadísticamente significativa en citología, pH vaginal, y evaluación física subjetiva de la mucosa vaginal. El TH también mejoró varias áreas de experiencia sexual y calidad de vida como se midió en este estudio. En este estudio, el TH mejoró los parámetros de percepción sexual, lubricación vaginal y calidad de vida auto-reportados cuando se comparó con la terapia con placebo. Aunque la receptividad, deseo sexual y placer sexual auto-reportados por una mujer mejoraron, esto no se tradujo en un incremento en la frecuencia de relación sexual. En el subestudio, no hubo efecto clínicamente significativo de TH sobre el flujo sanguíneo en los genitales o pulsatilidad arterial pélvica como se midió por formación de imagen de flujo de color Doppler. No se identificaron problemas de seguridad inesperados.

Se pretende que cada una de las patentes, solicitudes y publicaciones impresas incluyendo los libros mencionados en este documento de patente se incorporen aquí por referencia en su totalidad.

Como lo apreciarán los expertos en la técnica, se pueden hacer numerosos cambios y modificaciones a las modalidades preferidas de la invención sin apartarse del espíritu de la invención. Se pretende que todas esas variaciones caigan dentro del alcance de la invención.

Esta solicitud reclama el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de E.U.A. No. 60/789,517, presentada el 5 de abril de 2007, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Un método para prevenir o tratar una condición que surge de deficiencia de estrógeno local que comprende administrar sistémicamente a un paciente que necesita el mismo: (a) un estrógeno; y (b) un progestágeno; y contemporáneamente administrar localmente al paciente: (c) un estrógeno.

 2.- El método de conformidad con la reivindicación 1,
10 caracterizado además porque el estrógeno sistémicamente administrado (a), el progestágeno sistémicamente administrado (b), y el estrógeno localmente administrado (c), son cada uno independientemente administrados en un régimen de dosis continuo, intermitente o interrumpido, en donde: la dosis
15 diaria del estrógeno sistémicamente administrado es equivalente a una dosis de aproximadamente 0.15 mg a aproximadamente 2.5 mg de estrógenos conjugados; la dosis diaria del progestágeno sistémicamente administrado es
equivalente a una dosis de aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 10 mg de acetato de medroxiprogesterona, o de aproximadamente 5 mg a
aproximadamente 500 mg de progesterona; y la dosis diaria del estrógeno
20 localmente administrado es equivalente a una dosis de aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 2.5 mg de estrógenos conjugados.

 3.- El método de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado además porque el estrógeno (a), y el

progestágeno (b), se administran por vía oral.

4.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque el estrógeno sistémicamente administrado comprende estrógenos conjugados.

5 5.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque el progestágeno sistémicamente administrado comprende una progestina.

10 6.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque el progestágeno sistémicamente administrado comprende acetato de medroxiprogesterona.

7.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque el progestágeno sistémicamente administrado comprende progesterona.

15 8.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque el estrógeno localmente administrado comprende estrógenos conjugados.

20 9.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque: el estrógeno sistémicamente administrado comprende estrógenos conjugados; el progestágeno sistémicamente administrado comprende acetato de medroxiprogesterona; y el estrógeno localmente administrado comprende estrógenos conjugados.

10.- El método de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 9, caracterizado además porque el estrógeno sistémicamente administrado y el progestágeno sistémicamente administrado, se administran en una forma de dosis individual.

11.- El método de conformidad con la reivindicación 10,
5 caracterizado además porque la forma de dosis individual comprende aproximadamente 0.45 mg de estrógenos conjugados, y aproximadamente 1.5 mg de acetato de medroxiprogesterona.

12.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado además porque: el estrógeno
10 localmente administrado se administra en uno o más de crema, solución, suspensión, supositorio, pesario o vehículo mecánico.

13.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado además porque el estrógeno localmente administrado se administra en una crema.

14.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado además porque el estrógeno localmente administrado se aplica a la vagina, o a la vulva, o tanto a la vagina como a la
15 vulva.

15.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado además porque la administración se
20 lleva a cabo de conformidad con un régimen de dosis que comprende: dosis diaria del estrógeno sistémicamente administrado y del progestágeno sistémicamente administrado; y dosis diaria del estrógeno localmente

administrado.

16.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado además porque la administración se lleva a cabo de conformidad con un régimen de dosis que comprende: dosis
5 diaria del estrógeno sistémicamente administrado y del progestágeno sistémicamente administrado; y dosis intermitente o interrumpida del estrógeno localmente administrado.

17.- El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque la dosis intermitente del estrógeno localmente
10 administrado se realiza en días alternos, cada tercer día, cada cuarto día, cada quinto día, cada sexto día o cada semana.

18.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado además porque la administración se lleva a cabo de conformidad con un régimen de dosis que comprende: la dosis
15 intermitente o interrumpida del estrógeno sistémicamente administrado y del progestágeno sistémicamente administrado; y dosis diaria del estrógeno localmente administrado.

19.- El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque la dosis intermitente del estrógeno
20 sistémicamente administrado y del progestágeno sistémicamente administrado, se realiza en días alternos, cada tercer día, cada cuarto día, cada quinto día, cada sexto día o cada semana.

20.- El método de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 14, caracterizado además porque la administración se lleva a cabo de conformidad con un régimen de dosis que comprende: la dosis intermitente o interrumpida del estrógeno sistémicamente administrado y del progestágeno sistémicamente administrado; y dosis intermitente o
5 interrumpida del estrógeno localmente administrado.

21.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque la dosis intermitente del estrógeno sistémicamente administrado y del progestágeno sistémicamente administrado; y la dosis intermitente del estrógeno localmente administrado,
10 se realiza cada una independientemente en días alternos, cada tercer día, cada cuarto día, cada quinto día, cada sexto día o cada semana.

22.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado además porque la condición que surge de deficiencia de estrógeno local se selecciona de dispareunia, atrofia vulvar, atrofia vaginal, resequedad vaginal, comezón vulvar, comezón vaginal, ardor
15 vulvar, ardor vaginal, distrofia vulvar, vaginitis atrófica, disfunción sexual menopáusica, y cambios atróficos de la vagina, vulva, vejiga, intestino u otros órganos pélvicos.

23.- Un método para prevenir o tratar una condición que surge
20 de deficiencia de estrógeno local, que comprende administrar a un paciente que necesita el mismo un componente oralmente administrado y un componente localmente administrado, en donde: el componente oralmente administrado comprende: (i) estrógenos conjugados; y (ii) acetato de

medroxiprogesterona; y el componente localmente administrado comprende:
(iii) estrógenos conjugados; en donde: el componente oralmente administrado
y el componente localmente administrado se administran cada uno
independientemente en un régimen continuo, intermitente o interrumpido, en
5 donde: los estrógenos conjugados oralmente administrados se administran en
una dosis de aproximadamente 0.15 mg a aproximadamente 2.5 mg; el
acetato de medroxiprogesterona oralmente administrado se administra en una
dosis de aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 10 mg; y los
estrógenos conjugados localmente administrados se administran en una dosis
10 de aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 2.5 mg de estrógenos
conjugados.

24.- El método de conformidad con la reivindicación 23,
caracterizado además porque: los estrógenos conjugados oralmente
administrados se administran en una dosis de aproximadamente 0.45 mg; y el
15 acetato de medroxiprogesterona oralmente administrado se administra en una
dosis de aproximadamente 1.5 mg.

25.- El método de conformidad con la reivindicación 23,
caracterizado además porque: los estrógenos conjugados oralmente
administrados se administran en una dosis de aproximadamente 0.3 mg; y el
20 acetato de medroxiprogesterona oralmente administrado se administra en una
dosis de aproximadamente 1.5 mg.

26.- El método de conformidad con la reivindicación 23,
caracterizado además porque: los estrógenos conjugados oralmente

administrados se administran en una dosis de aproximadamente 0.625 mg; y el acetato de medroxiprogesterona oralmente administrado se administra en una dosis de aproximadamente 2.5 mg.

27.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, caracterizado además porque los estrógenos conjugados localmente administrados se administran en una dosis de aproximadamente 0.3 mg.

28.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, caracterizado además porque los estrógenos conjugados localmente administrados se administran en una dosis de aproximadamente 0.45 mg.

29.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 28, caracterizado además porque la condición que surge de deficiencia de estrógeno local que se selecciona de dispareunia, atrofia vulvar, atrofia vaginal, sequedad vaginal, comezón vulvar, comezón vaginal, ardor vulvar, ardor vaginal, distrofia vulvar, vaginitis atrófica, disfunción sexual menopáusica, y cambios atróficos de la vagina, vulva, vejiga, intestino u otros órganos pélvicos.

30.- El método de conformidad con la reivindicación 23 a 29, caracterizado además porque el componente localmente administrado se aplica a la vagina, o a la vulva, o tanto a la vagina como a la vulva.

31.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 30, caracterizado además porque el componente

localmente administrado se administra en una crema, en una solución, en una suspensión, en un supositorio, por pesario, mediante un dispositivo intrauterino, o en un vehículo mecánico.

32.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 30, caracterizado además porque el componente localmente administrado se administra en una crema.

33.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 32, caracterizado además porque los estrógenos conjugados oralmente administrados y el acetato de medroxiprogesterona oralmente administrado se administran en una forma de una sola dosis.

34.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque: los estrógenos conjugados localmente administrados se administran en una crema que se aplica a la vagina, o a la vulva, o tanto a la vagina como a la vulva; y los estrógenos conjugados oralmente administrados, y el acetato de medroxiprogesterona oralmente administrado, se administran en una forma de una sola dosis.

35.- Un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 34, caracterizado además porque el componente oralmente administrado, y el componente localmente administrado, se administran cada uno en un régimen de dosis diario.

36.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 34, caracterizado además porque el componente oralmente administrado se administra en un régimen de dosis diario, y el

componente localmente administrado se administra en un régimen de dosis intermitente o interrumpido.

37.- El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque el régimen de dosis intermitente comprende
5 días alternos, cada tercer día, cada cuarto día, cada quinto día, cada sexto día o cada semana.

38.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 34, caracterizado además porque el componente oralmente administrado se administra en un régimen de dosis intermitente o
10 interrumpido, y el componente localmente administrado se administra en un régimen de dosis diario.

39.- El método de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado además porque el régimen de dosis intermitente comprende días alternos, cada tercer día, cada cuarto día, cada quinto día, cada sexto día
15 o cada semana.

40.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 34, caracterizado además porque el componente oralmente administrado, y el componente localmente administrado, se administran cada uno en un régimen de dosis intermitente o interrumpido.

20 41.- El método de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque cada uno de los regímenes de dosis intermitente independientemente comprende días alternos, cada tercer día, cada cuarto día, cada quinto día, cada sexto día o cada semana.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a métodos para la prevención y tratamiento de condiciones que surgen de deficiencia de estrógeno local, tales
5 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,
10 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.

15

20 9B

P08/1487F

(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 31/565, A61K 31/57, A61P 15/00	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) WYETH	
(30) Prioridad	(31) No. 60/789,517	32) Fecha 05/04/06	(33) País US
		(72) Inventor(es) GAST, Michael, J. HELZNER, Eileen	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 05/11/08	(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 18/10/07	
	Fecha de presentación de la solicitud: 05/04/07	N° publicación: WO/2007/118135	
	No. de solicitud PCT/US2007/066042		
(54) Título: METODOS PARA LA PREVENCION Y TRATAMIENTO DE CONDICIONES QUE SURGEN DE DEFICIENCIA DE ESTROGENO LOCAL			

Reivindicaciones:

1.- Un método para prevenir o tratar una condición que surge de deficiencia de estrógeno local que comprende administrar sistémicamente a un paciente que necesita el mismo: (a) un estrógeno; y (b) un progestágeno; y contemporáneamente administrar localmente al paciente: (c) un estrógeno.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

95

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : A61K 31/565, A61K 31/57, A61P 15/00

(71) Solicitante(s)

WYETH

(72) Inventor(es) GAST, Michael, J. y HELZNER, Eileen

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad 32)

60/789,517

Fecha

05/04/06

(33) País

US

(85) Fecha inicio fase nacional: 05/11/08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 18/10/07

Fecha de presentación de la solicitud: 05/04/07

N° publicación: WO/2007/118135

No. de solicitud PCT/US2007/066042

(54) Título:

METODOS PARA LA PREVENCION Y TRATAMIENTO DE CONDICIONES QUE SURGEN DE DEFICIENCIA DE ESTROGENO LOCAL



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

96

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ **PCT** ☒ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **DISEÑO INDUSTRIAL** ☐

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : A61K 31/565, A61K 31/57, A61P 15/00

(71) Solicitante(s)

WYETH

(72) Inventor(es) GAST, Michael, J. y HELZNER, Eileen

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**
60/789,517

32)

Fecha
05/04/06

(33) **País**
US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 05/11/08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 05/04/07

No. de solicitud **PCT/US2007/066042**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 18/10/07

No. Publicación : WO/2007/118135

(54) Título: **METODOS PARA LA PREVENCION Y TRATAMIENTO DE CONDICIONES QUE SURGEN DE DEFICIENCIA DE ESTROGENO LOCAL**

(57) Resumen: La presente invención 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, resequead 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.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-100147-00000-0000



Fecha: 2008-09-22 16:31:03 Dep 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 96

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	(X)	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(X)	()
-Descripción de la invención.	(X)	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	(X)	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	(X)	()
COMPLETA (X) INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Sandra Rodríguez

Fecha:

SEPTIEMBRE 22 2008

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 98

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No.	8 100147
	Solicitud internacional	PCT/US2007/066042
	Fecha inicio fase nacional	05/11/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	7011
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

07 NOV. 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 08-100147

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 600 DE

FECHA 30 DE ENERO DE 2009 EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 29 DE ABRIL DE 2009

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

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI X

NO