



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 270 025**

51 Int. Cl.:
A61K 31/085 (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03725238 .4**
86 Fecha de presentación : **14.05.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1509215**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.03.2005**

54 Título: **Tratamiento o prevención de atrofia urogenital y sus síntomas en mujeres.**

30 Prioridad: **06.06.2002 US 385904 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

73 Titular/es: **Hormos Medical Ltd.**
Itäinen Pitkätatu 4 B
20520 Turku, FI

72 Inventor/es: **Blom, Taru;**
Grönroos, Paula;
Hälonen, Kaija y
Häkonen, Pirkko

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Tratamiento o prevención de atrofia urogenital y sus síntomas en mujeres.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a un método para la inhibición de la atrofia urogenital, en mujeres, especialmente en mujeres durante o después de la menopausia. La invención está relacionada también con la prevención o el tratamiento de los síntomas relacionados con la atrofia urogenital en mujeres, especialmente mujeres durante o después de la menopausia.

Antecedentes de la invención

Durante y después de la menopausia, las mujeres de edad desarrollan comúnmente síntomas que son debidos a la deficiencia de estrógenos. Estos síntomas incluyen sofocos, sudoración, insomnio, depresión, sequedad vaginal, incontinencia urinaria, náuseas, dolor, osteoporosis, cardiopatía isquémica, mastalgia, edema, fatiga, disminución de la actividad sexual, así como los problemas psicosociales subsiguientes (Payer, 1990; Rekers, 1990). Además, se sugiere que los estrógenos tienen efectos neuroprotectores. De esta forma, la disminución de la concentración de estrógenos puede afectar negativamente las actividades mentales de las mujeres que envejecen (Schneider & Finch, 1997; Wickelgren, 1997). Se sabe que el estradiol es excelente en el tratamiento de los síntomas del climaterio, y su uso en el tratamiento de estos síntomas está aumentando rápidamente. Sin embargo, los estrógenos causan un aumento en el riesgo de padecer cáncer de endometrio y de mama. Es posible disminuir la carcinogenia de cáncer de endometrio mediante la administración secuencial de progestágeno, pero los progestágenos no disminuyen el riesgo de padecer cáncer de mama. El riesgo de carcinogenia limita la duración de la terapia sustitutiva con estrógenos, aunque sería muy útil continuar con la terapia a largo plazo, debido a los efectos protectores de los estrógenos sobre el hueso, sobre el sistema cardiovascular, sobre el sistema nervioso central, y sobre los síntomas urinarios.

Los "SERM"s (por sus siglas en inglés, moduladores del receptor selectivo de estrógeno) tienen tanto propiedades similares a las de los estrógenos como antiestrogénicas (Kauffman & Bryant, 1995). Los efectos pueden ser específicos de los tejidos como en el caso del tamoxifeno y toremifeno que tienen efectos similares a los de los estrógenos en el hueso, un efecto parcialmente similar al de los estrógenos en el útero y el hígado, y un efecto antiestrogénico puro sobre el cáncer de pecho. El raloxifeno y el droloxifeno son similares al tamoxifeno y toremifeno, excepto porque dominan sus propiedades antiestrogénicas. Basándose en la información publicada, es más probable que todos los SERMs causen síntomas menopáusicos que los eviten. Presentan, sin embargo, otros importantes beneficios en las mujeres de edad: disminuyen el colesterol total y el LDL, disminuyendo de esta forma el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, y pueden prevenir la osteoporosis e inhibir el crecimiento del cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas. Existen también antiestrogénos casi puros en desarrollo. Están principalmente dirigidos al tratamiento del cáncer de mama (Wakeling & Bowler, 1988).

El compuesto (desaminohidroxi)toremifeno, que se conoce también con el código FC-1271a o el nombre genérico ospemifeno, tiene efectos estrogénicos y antiestrogénicos relativamente débiles en las pruebas hormonales clásicas (Kangas, 1990). Tiene acciones antiosteoporosis y disminuye los niveles de colesterol total y LDL tanto en modelos experimentales como en voluntarios humanos (Publicaciones de patentes internacionales WO 96/07402 y WO 97/32574). También tiene actividad antitumoral en las etapas tempranas del desarrollo del cáncer de mama en un modelo animal de cáncer de mama. El ospemifeno es el primer SERM que ha demostrado tener efectos beneficiosos en los síndromes climatéricos en mujeres sanas.

La solicitud de patente europea EP 664124 A1 sugiere el uso de raloxifeno o compuestos relacionados para la inhibición de la atrofia cutánea o la atrofia vaginal, especialmente en mujeres posmenopáusicas.

El documento WO 02/07718 describe que el ospemifeno, es decir, el (desaminohidroxi)toremifeno, es eficaz en el tratamiento de la sequedad vaginal. Sin embargo, el documento no enseña que el ospemifeno sería eficaz contra cualquier síntoma urinario o contra otros síntomas vaginales.

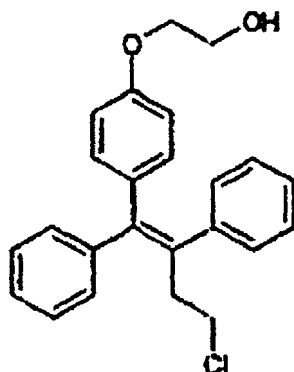
El documento US 5.352.699 describe un método para tratar la atrofia vaginal mediante la administración tópica de ácido retinoico.

El documento US 5.747.059 enseña que el 1-centocromano tiene un efecto ventajoso sobre la mucosa vaginal en pruebas en animales. Existen sin embargo diferencias básicas en las estructuras entre el compuesto (I) de la presente invención y el 1-centocromano: el compuesto (I) es un compuesto de trifenilalqueno (más específicamente trifenilbuteno) mientras que los compuestos descritos en el documento citado son compuestos de trifenilalcano en los que la cadena de alcano ha creado un anillo junto con un sustituyente hidroxilo en un grupo fenilo. Además, no se dice que los compuestos descritos en la referencia citada sean SERMs.

El documento US 2001034340 A1 se refiere a un método para el tratamiento de la atrofia vaginal administrando estrógenos conjugados; especialmente estrógenos de equinos conjugados, USP, y acetato de medroxiprogesterona. Los SERMs no se recomiendan para este propósito.

Compendio de la invención

Según un aspecto, esta invención está relacionada con el uso del compuesto de fórmula (I)



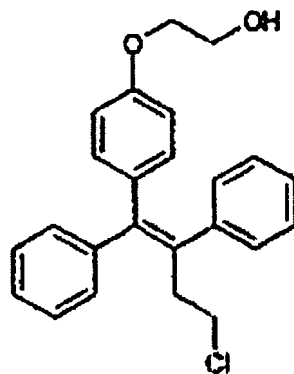
(I)

o un isómero geométrico, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un metabolito del mismo seleccionado del grupo que consiste en TORE VI (4-hidroxi(desaminohidroxi)toremifeno), TORE VII (4,4'-dihidroxi(desaminohidroxi)-toremifeno), TORE XVIII ((desaminocarboxi)toremifeno), TORE VIII (4-hidroxi(desaminocarboxi)toremifeno) y TORE XIII (toremifeno monofenol), para la fabricación de una composición farmacéutica para la inhibición de la atrofia urogenital en las mujeres, en la que dicha atrofia urogenital está relacionada con

i) síntomas urinarios seleccionados del grupo que consiste en trastornos de micción, disuria, hematuria, frecuencia urinaria, sensación de necesidad imperiosa de orinar, infecciones del tracto urinario, inflamación del tracto urinario, nicturia, incontinencia urinaria, incontinencia imperiosa y pérdida involuntaria de orina, o

ii) síntomas vaginales seleccionados del grupo que consiste en irritación, prurito, ardor, flujo maloliente, infección, leucorrea, prurito vulvar, sensación de presión y sangrado poscoital.

Según otro aspecto, la invención está relacionada con el uso del compuesto de fórmula (I)



(I)

o un isómero geométrico, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un metabolito del mismo seleccionado del grupo que consiste en TORE VI (4-hidroxi(desaminohidroxi)toremifeno), TORE VII (4,4'-dihidroxi(desaminohidroxi)-toremifeno), TORE XVIII ((desaminocarboxi)toremifeno), TORE VIII (4-hidroxi(desaminocarboxi)toremifeno) y TORE XIII (toremifeno monofenol), para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de síntomas relacionados con la atrofia urogenital en las mujeres, en la que dichos síntomas son:

i) síntomas urinarios seleccionados del grupo que consiste en trastornos de micción, disuria, hematuria, frecuencia urinaria, sensación de necesidad imperiosa de orinar, infecciones del tracto urinario, inflamación del tracto urinario, nicturia, incontinencia urinaria, incontinencia imperiosa y pérdida involuntaria de orina, o

ii) síntomas vaginales seleccionados del grupo que consiste en irritación, prurito, ardor, flujo maloliente, infección, leucorrea, prurito vulvar, sensación de presión y sangrado poscoital.

Breve descripción de las figuras

Las figuras 1A a 1D muestran los cambios (desde el comienzo hasta las 12 semanas de tratamiento) en los índices de cariopcnosis para las células superficiales del epitelio vaginal para los individuos tratados diariamente con 30 mg de ospemifeno, es decir, FC-1271a (1A), 60 mg de FC-1271a (1B), 90 mg de FC-1271a (1C), y 60 mg de raloxifeno (1D).

Descripción detallada de la invención

Los usos según esta invención son especialmente útiles para las mujeres durante o después de la menopausia. Sin embargo, el uso según esta invención no está restringido a las mujeres en este grupo de edad.

Esta invención se refiere especialmente al uso del modulador del receptor de estrógeno ospemifeno en mujeres durante o después de la menopausia. El ospemifeno es el isómero Z del compuesto de fórmula (I) y es uno de los metabolitos principales del toremifeno, se conoce por ser un agonista y antagonista de los estrógenos (Kangas 1990, publicaciones de patentes internacionales WO 96/07402 y WO 97/32574).

Se entenderá que el término “metabolito” cubre los metabolitos de oxidación mencionados por Kangas (1990) en la página 9 (TORE VI, TORE VII, TORE XVIII, TORE VIII, TORE XIII), especialmente TORE VI y TORE XVIII.

El uso de mezclas de isómeros del compuesto (I) se debe incluir también en esta invención.

La atrofia a ser inhibida es la atrofia urogenital. Los síntomas relacionados con la atrofia urogenital pueden dividirse en dos subgrupos: síntomas urinarios y síntomas vaginales.

Como ejemplos de los síntomas urinarios se pueden mencionar los trastornos de micción, disuria, hematuria, frecuencia urinaria, sensación de necesidad imperiosa de orinar, infecciones del tracto urinario, inflamación del tracto urinario, nicturia, incontinencia urinaria, incontinencia imperiosa y pérdida involuntaria de orina.

Como ejemplos de los síntomas vaginales se pueden mencionar la irritación, prurito, ardor, flujo maloliente, infección, leucorrea, prurito vulvar, sensación de presión y sangrado poscoital.

El efecto de atrofia de la piel es cosmético, pero puede estar asociado también con estados patológicos tal como la disminución de la capacidad de la piel para experimentar la curación de heridas. La atrofia o envejecimiento de la piel se manifiesta como cambio de suavidad y textura lo que causa apariencia y sensación de aspereza en la superficie externa de la piel, cambio de elasticidad de la piel que afecta las propiedades mecánicas de la piel, y cambios en la pigmentación de la piel. El envejecimiento de la piel en las mujeres posmenopáusicas puede medirse también como la disminución en la tasa mitótica de los queratinocitos, cambios en el espesor de la dermis y disminución de los glucosaminoglucanos y colágeno soluble que están unidos al contenido de humedad de la piel.

El nuevo y sorprendente efecto del ospemifeno se descubrió en un estudio clínico. En este estudio se administró raloxifeno (60 mg/día) u ospemifeno a dosis diferentes, a voluntarios femeninos de edad durante un periodo de tres meses. A los niveles de dosis de 30, 60 y 90 mg de ospemifeno diarios, se observó una disminución significativa de la atrofia vaginal. Estas propiedades son nuevas y únicas entre los moduladores del receptor selectivo de estrógeno (SERMs) conocidos e indica que el ospemifeno a dosis que van de 25 mg a ligeramente por debajo de 100 mg diarios, especialmente de 30 a 90 mg diarios, puede usarse de forma exitosa para aliviar síntomas derivados de la atrofia, especialmente de la atrofia urogenital en mujeres durante o después de la menopausia. Además, el ospemifeno presenta un perfil superior de efectos estrogénicos y antiestrogénicos cuando se compara con cualquier compuesto antiestrogénico o SERM conocido.

El compuesto (I), conforme a esta invención, se puede administrar por diversas rutas tales como la vía oral, tópica, transdérmica, intravaginal o subcutánea, de las cuales las más preferibles son la ruta de administración oral o transdérmica.

Formas de preparación adecuadas incluyen por ejemplo comprimidos, cápsulas, granulados, polvos, suspensiones, jarabes y formulaciones transdérmicas, pomadas, cremas, o geles. Los implantes subcutáneos pueden ser también útiles para uso prolongado. Para administración local vaginal se prefieren cremas vaginales, geles, vagitorios, comprimidos vaginales, óvulos vaginales o anillos vaginales.

Experimentos

Se realizó un estudio clínico en fase I-II para estudiar los efectos del ospemifeno en el espesor vaginal, la patología endometrial, (se tomaron biopsias por legrado como describen Vuopala *et al.*, 1982) y la secreción cervical en voluntarios femeninos sanos posmenopáusicos con un intervalo de edades de 55 a 69 años. Se valoraron también la tolerabilidad y farmacocinética. El raloxifeno (60 mg diarios) se usó como referencia. El ospemifeno se administró de forma oral a las dosis de 30, 60 y 90 mg diarios. Hubo 29 voluntarios tanto en cada nivel de dosis, como en el grupo del raloxifeno. El ospemifeno se administró en cápsulas de gelatina que contenían 30, 60 ó 90 mg de ospemifeno. Se evaluó el grosor del endometrio por ecografía usando un instrumento Hitachi EUB-405. Se valoró el epitelio vaginal

mediante el índice de cariopícnosis, que es un método muy conocido de valoración entre los expertos en la técnica. En este método, la fracción vaginal de las secreciones cervicales se estimó como el porcentaje del número de células de diferentes capas: la capa parabasal de células; la capa intermedia de células; y la capa superficial de células. La estrogénica se observó como un desplazamiento hacia la fracción superficial de células. En mujeres posmenopáusicas esta fracción está normalmente cercana a cero y el tratamiento con estradiol aumenta la fracción hasta cerca de 100. Se tomaron muestras antes y después del tratamiento (a los tres meses).

Valoración del efecto estrogénico vaginal del ospemifeno (Ejemplo de referencia)

La Tabla 1 siguiente muestra el cambio en el índice de madurez para las células parabasales (MI 1) y en el índice de madurez para las células superficiales (MI 3), después de la administración durante 3 meses de diversas dosis de ospemifeno o raloxifeno.

TABLA 1

Cambio en el índice de madurez para las células parabasales (MI1) y en el índice de madurez para las células superficiales (MI 3), después de la administración durante 3 meses de diversas dosis de ospemifeno o raloxifeno. (MI 1: índice 100, no estrogénica; índice 0, estrogénica total, y MI 3: índice 100, estrogénica total; índice 0, no estrogénica)

Compuesto y dosis	MI 1 media	MI 1 Desviación estándar	MI 3 media	MI 3 Desviación estándar
Ospemifeno, 30 mg (n= 21)	-40	42	+12,4	13,6
Ospemifeno, 60 mg (n= 20)	-26	39	+5,5	13,4
Ospemifeno, 90 mg (n= 22)	-48	44	+12,5	14,0
Raloxifeno, 60 mg (n= 19)	-2	34	-0,3	4,1

En las Figuras 1A a 1D se muestran también cambios (desde el comienzo hasta las 12 semanas de tratamiento) en el índice de cariopícnosis para las células superficiales del epitelio vaginal para los individuos tratados diariamente con 30 mg de ospemifeno (1A), 60 mg de ospemifeno (1B), 90 mg de ospemifeno (1C), y 60 mg de raloxifeno (1D). En las Figuras el código FC-1271a se usa en lugar del nombre genérico ospemifeno.

Las valoraciones de la secreción cervical indican que nadie del grupo del raloxifeno (Fig. 1D) tuvo un cambio significativo en el índice de cariopícnosis para las células superficiales desde la línea base hasta después del tratamiento. La mayoría de los individuos en los grupos del ospemifeno tuvieron ligeros aumentos en el índice, aunque en el resto de casos el efecto estrogénico fue muy débil, si es que fue medible. En todos los casos el aumento fue pequeño (<40 excepto para un caso que fue 45 en el grupo de 90 mg) cuando se compara con el estradiol que se sabe que aumenta el índice hasta prácticamente 100. Se documentó por lo tanto un débil aunque estadísticamente significativo efecto estrogénico en la secreción cervical. No se observaron cambios patológicos en ninguna muestra.

Valoración del efecto estrogénico endometrial del ospemifeno (Ejemplo de referencia)

El ospemifeno tuvo un débil efecto estrogénico en la histología endometrial. Este efecto es claramente más débil que el que se observa con la terapia sustitutiva con estrógenos. No hubo hallazgos malignos en el endometrio. El espesor del endometrio valorado por ecografía mostró sólo un aumento menor, estadísticamente no significativo, en el grosor (0,2 mm, 0,5 mm y 0,5 mm de promedio) a los niveles de dosis de 30, 60 y 90 mg, respectivamente. Los valores medidos fueron siempre menores de 8 mm, que se considera que es un espesor indicativo de una estrogénica fisiológicamente significativa de SERMs como tamoxifeno (Hann *et al.*, 1997; Latí *et al.*, 1993).

Efecto en la atrofia urogenital y síntomas relacionados con ella

En los estudios clínicos en fase I y II, se han tratado con ospemifeno 241 mujeres posmenopáusicas. 77 se trataron con dosis de 25 - 30 mg, 78 con 50 - 60 mg, 78 con 90 - 100 mg y 8 con 200 mg diarios de ospemifeno. En los grupos de control, se trataron 47 con placebo y 29 con raloxifeno. Algunos de los sujetos informaron de alivio espontáneo de los síntomas asociados con la atrofia urogenital. Los síntomas incluían tanto síntomas vaginales como urinarios tal como molestia vaginal con irritación, prurito, ardor, escozor, sangrado poscoital, prurito vulvar y/o flujo maloliente y leucorrea. Los síntomas urinarios que se aliviaron en casos individuales incluyen incontinencia urinaria, infecciones recurrentes del tracto urinario, trastornos en la micción, frecuencia urinaria, nicturia, sensación de necesidad imperiosa de orinar, incontinencia imperiosa y pérdida involuntaria de orina. Los médicos internos informaron también de casos en los que los signos de atrofia urogenital, tales como palidez vaginal, petequia, friabilidad, atrofia de la mucosa vaginal y ulceración fueron aliviados por el ospemifeno.

Basándonos en los datos presentes, se espera que la dosis clínica óptima sea mayor de 25 mg diarios y menor de 100 mg diarios. Una dosis diaria especialmente preferible se encuentra en el intervalo de 30 a 90 mg. A las dosis mayores (100 y 200 mg diarios), el ospemifeno muestra propiedades más similares a las del tamoxifeno y toremifeno. El ospemifeno es un fármaco especialmente valioso debido a que tiene una tolerabilidad excelente. Además, el ospemifeno disminuye el colesterol total y el LDL, aumenta el colesterol HDL, y previene la osteoporosis y el cáncer de mama en estadios iniciales. La presente invención sugiere que el ospemifeno y otros compuestos de fórmula (I) pueden usarse también durante la menopausia como terapia hormonal sustitutiva en lugar de los estrógenos, que se sabe que aumentan el riesgo de los cánceres de mama y endometrio.

Se apreciará que los métodos de la presente invención se pueden incluir en forma de diversas realizaciones, sólo unas pocas de las cuales se describen en la presente memoria. Será evidente para el experto en la técnica que existen otras realizaciones y no se apartan del espíritu de la invención. De esta forma, las realizaciones descritas son ilustrativas y no se deberían interpretar como restrictivas.

Referencias

- Delmas PJ, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C:** Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 337: 1641 - 1647, 1997.
- Ettinger B, Genant HK, Cann CE:** Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann. Intern. Med.* 102: 319 - 324, 1985.
- Hann LE, Giess CS, Bach AM, Tao Y, Baum HJ, Barakat RR:** Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: correlation with clinical and pathological findings. *Am. J. Roentgenol* 168: 657 - 661, 1997.
- Gustafsson J-Å:** Estrogen receptor β - getting in on the action? *Nature Medicine* 3: 493 - 494, 1997.
- Kangas L:** Biochemical and pharmacological effects of toremifene metabolites. *Cancer Chemoter Pharmacol.* 27: 8 - 12, 1990.
- Kauffman RF, Bryant HU:** Selective estrogen receptor modulators. *Drug News Perspect* 8: 531 - 539, 1995.
- Lahti E, Blanco G, Kauppila A, Apaja-Sarkkinen M, Taskinen PJ, Laatikainen T:** Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet. Gynecol.* 81: 660 - 664, 1993.
- Palkowitz AD, Glasebrook AL, Thraser KJ, Hauser KL, Short LL, Phillips DL, Muchi BS, Sato M, Shetler PK, Cullinan GJ, Pell TR, Bryant HU:** Discovery and synthesis of [6-hydroxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-2-(4-hydroxyphenyl)]-benzo[b]thiophene: a novel, highly potent, selective estrogen receptor modulator. *Med. Chem.* 40: 1407 - 1416, 1997.
- Payer L:** The menopause in various cultures. In: A portrait of the menopause. Expert reports on medical and therapeutic strategies for the 1990s. Ed. Burger H & Boulet M, Parthenon Publishing, Park Ridge, NJ, USA, 1991, páginas 3 - 22.
- Rekers H:** Maturing the menopause. In: A portrait of the menopause. Expert reports on medical and therapeutic strategies for the 1990s. Ed. Burger H & Boulet M, Parthenon Publishing, Park Ridge, NJ, USA, 1991, páginas 23 - 43.
- Schneider LS, Finch CE:** Can estrogens prevent neurodegeneration. *Drugs & Aging* 11: 87 - 95, 1997.
- Spector IP, Carey MP:** Incidence and prevalence of sexual dysfunctions: a critical review of the empirical literature. *Archives of Sexual Behaviour* 19: 389 - 408, 1990.

ES 2 270 025 T3

Vuopala S, Kauppila A, Mikkonen M, Stenbäck F: Screening of asymptomatic postmenopausal women for gynecological malignancies, with special reference to endometrial sampling methods. *Arch. Gynecol.* 231: 119 - 127, 1982.

5 **Wakeling AE, Bowler J:** Biology and mode of action of pure antiestrogens. *J. Steroid Biochem.* 30: 1 - 6, 1988.

Wickelgren I: Estrogen stakes claim to cognition. *Science* 276: 675 - 678, 1997.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

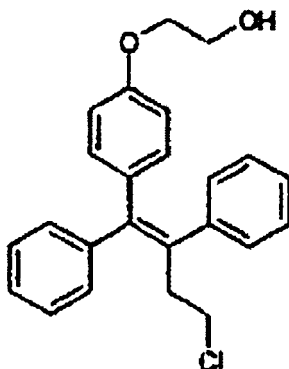
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. El uso del compuesto de fórmula (I)



(I)

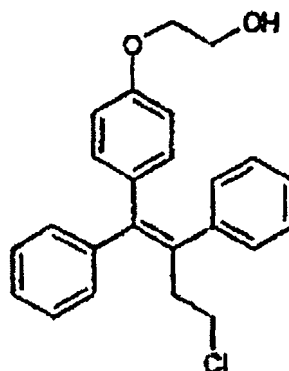
o un isómero geométrico, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un metabolito del mismo seleccionado del grupo que consiste en TORE VI (4-hidroxi(desaminohidroxi)toremifeno), TORE VII (4,4'-dihidroxi(desaminohidroxi)-toremifeno), TORE XVIII ((desaminocarboxi)toremifeno), TORE VIII (4-hidroxi-(desaminocarboxi)toremifeno) y TORE XIII (toremifeno monofenol), para la fabricación de una composición farmacéutica para la inhibición de la atrofia urogenital en las mujeres, en la que dicha atrofia urogenital está relacionada con

i) síntomas urinarios seleccionados del grupo que consiste en trastornos de micción, disuria, hematuria, frecuencia urinaria, sensación de necesidad imperiosa de orinar, infecciones del tracto urinario, inflamación del tracto urinario, nicturia, incontinencia urinaria, incontinencia imperiosa y pérdida involuntaria de orina, o

ii) síntomas vaginales seleccionados del grupo que consiste en irritación, prurito, ardor, flujo maloliente, infección, leucorrea, prurito vulvar, sensación de presión y sangrado poscoital.

2. El uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto (I) es ospemifeno.

3. El uso del compuesto de fórmula (I)



(I)

o un isómero geométrico, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un metabolito del mismo seleccionado del grupo que consiste en TORE VI (4-hidroxi(desaminohidroxi)toremifeno), TORE VII (4,4'-dihidroxi(desaminohidroxi)-toremifeno), TORE XVIII ((desaminocarboxi)toremifeno), TORE VIII (4-hidroxi-(desaminocarboxi)toremifeno) y TORE XIII (toremifeno monofenol), para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de síntomas relacionados con la atrofia urogenital en las mujeres, en la que dichos síntomas son:

i) síntomas urinarios seleccionados del grupo que consiste en trastornos de micción, disuria, hematuria, frecuencia urinaria, sensación de necesidad imperiosa de orinar, infecciones del tracto urinario, inflamación del tracto urinario, nicturia, incontinencia urinaria, incontinencia imperiosa y pérdida involuntaria de orina, o

ES 2 270 025 T3

ii) síntomas vaginales seleccionados del grupo que consiste en irritación, prurito, ardor, flujo maloliente, infección, leucorrea, prurito vulvar, sensación de presión y sangrado poscoital.

4. El uso según la reivindicación 3, en el que el compuesto (I) es ospemifeno.

5. El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto se administra de forma oral, tópica, transdérmica, intravaginal o subcutánea.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

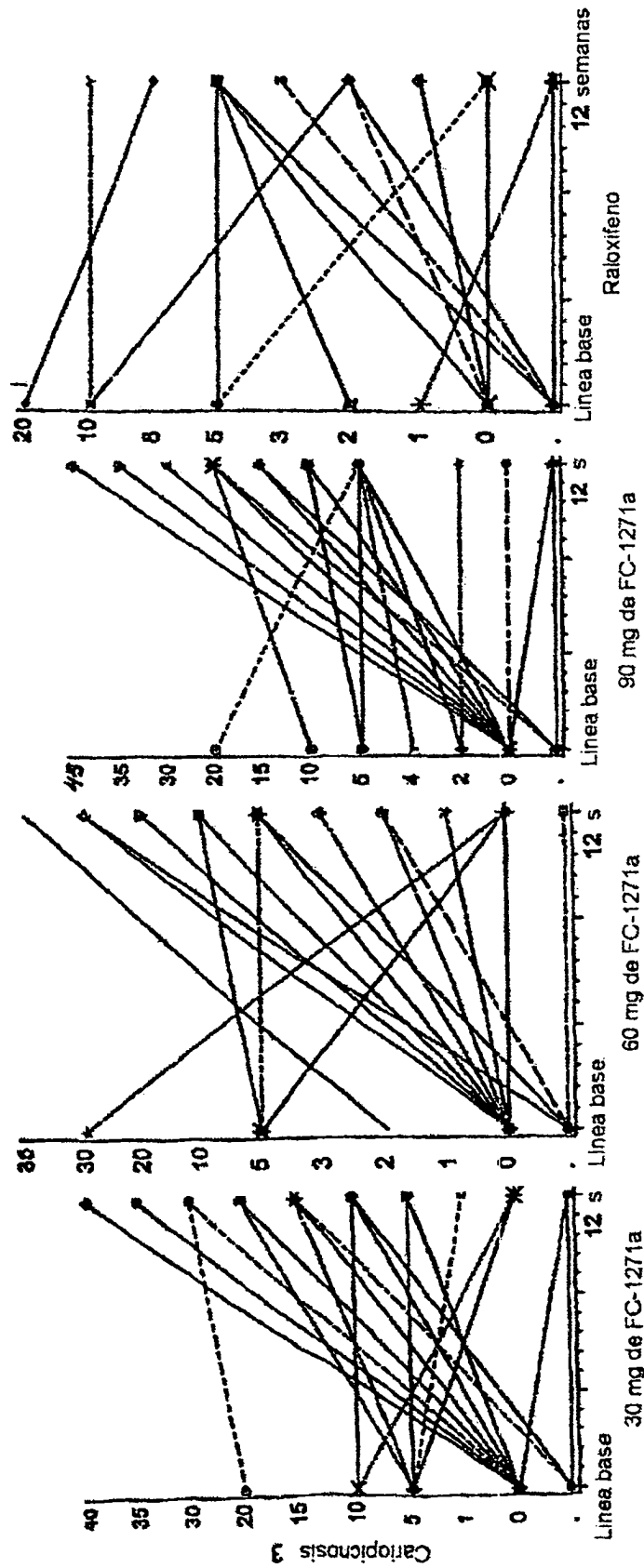


FIG. 1D

FIG. 1C

FIG. 1B

FIG. 1A