

**FORMULACIÓN FARMACÉUTICA PARENTERAL EN SUSPENSIÓN, DE
LIBERACIÓN SOSTENIDA, EN DOSIS BAJA Y ULTRA BAJA, EN
TERAPIA HORMONAL EN EL SÍNDROME CLIMATÉRICO**

5

CAMPO DE LA INVENCION

Una formulación farmacéutica parenteral en suspensión, de liberación sostenida, en dosis baja y ultra baja, para uso terapéutico de terapia hormonal en el síndrome climatérico.

Antecedentes de la Invención

10

El síndrome climatérico o menopausia es un evento fisiológico que marca el fin de la vida reproductiva en la mujer, ocurre universalmente a todas las mujeres que alcanzan su vida media. A nivel global (hombres y mujeres) esto significó en 1990 el 10% de la población del planeta (5-8% en los países subdesarrollados y cerca del 15% en los países industrializados. Hill, K. 1996. The demography of menopause. Maturitas. Vol. 23, No. 2: 113-127). Entre 1990 y 15 2000, unos 24.5 millones de mujeres pasaron por la menopausia cada año, solamente en China fueron cerca de 5 millones anualmente. Para el 2020 será el doble de esa cifra, con la mitad de esas mujeres en Asia. La mediana de la edad a la cual se alcanza la menopausia en Europa y los Estados Unidos es de 50 años 20 (Ginsberg, J. 1991. What determines the age at the menopause? Br. Med. J. Vol. 302, No. 6788: 1288 – 1289), en tanto que en India y Filipinas se alcanza a la edad mediana de 44 años (Goodman, M.J., et al. 1985. Menarche, pregnancy, birth spacing and menopause among the Agta women foragers of Cagayan province, Luzon, the Philippines. Ann. Hum. Biol. Vol. 12, No. 2: 169 – 177; Sharma, V.K., 25 & Saxena, M. S. 1981. Climacteric symptoms: A study in the indian context. Maturitas. Vol. 3, No. 1: 11 – 20), en los Emiratos Árabes Unidos es a los 48 años (Rizk, D. E., et al. 1998. The age and symptomatology of natural menopause

among United Arab Emirates women. *Maturitas*. Vol. 29, No. 3: 197 – 202), lo mismo que en Turquía, Israel, la mayor parte de Asia, México, Nigeria y Ghana (Khwak, K. T. 1992. Epidemiology of the menopause. *Br. Med. Bull.* Vol. 48: 249 – 261). La menopausia se define como el cese permanente de la menstruación debido a la pérdida de la función folicular ovárica, asociados a ella hay diversos síntomas de frecuencia y severidad variables, entre ellos los síntomas vasomotores, bochornos, la sudoración nocturna, sequedad vaginal, mal humor, irritabilidad, nerviosismo, depresión, insomnio, dolor de cabeza, trastornos urinarios, dolor en las articulaciones y fatiga (Ringa, V. 2000. Menopause and treatments. *Quality of life research*. Vol. 9: 695 – 707). La menopausia corresponde al último periodo menstrual que ocurre debido a la pérdida de la actividad del ovario y se identifica cuando han pasado 12 meses de amenorrea (Malacara, J.M. 2003. Menopausia: Nuevas evidencias, nuevos enigmas. *Rev. Endocrinol y Nutr.* Abr. – Jun. Vol. 11, No.2: 61-72). Sólo ocurre en la especie humana, aunque en algunos mamíferos como las leonas y los babuinos, también disminuye la función del ovario (Packer, C., et al. 1998. Reproductive cessation in female animals. *Nature*. Vol. 392: 807-811).

En el tratamiento de la sintomatología y malestares asociados con el climaterio se ha usado la terapia de reemplazo hormonal no obstante, tales tratamientos han sido correlacionados con la aparición de algunas formas de cáncer (Zárate, A., & Hernández Valencia, M. 2002. Terapia de reemplazo hormonal en mujeres menopáusicas tratadas por cáncer mamario. *Rev Med. IMSS* Vol. 40, No. 5: 369 – 371; Cópola, Francisco, et al. 2004. La terapia hormonal en la postmenopausia y las promesas incumplidas. *Rev. Méd. Uruguay*. Vol. 20, No. 2: 130–135; Schairer, C., et al. 2000. Menopausal estrogen and estrogen – progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*. Vol. 283, No. 4: 485 – 491), en

tanto que las otras terapias han mostrado ser mucho menos eficaces. La meta de una composición o formulación efectiva para el fin propuesto es lograr el equilibrio del estradiol (molécula que tiene una acción efectiva en el útero, haciendo que este continúe con su función sin embargo, provoca un aumento en el riesgo de sufrir
5 cáncer de útero), con un protector del útero como lo es la progesterona (sin embargo, parece aumentar la posibilidad de padecer cáncer de mama) es por ello que se pensó en usar dosis bajas y ultra-bajas en terapia de reemplazo.

Estrógenos de dosis bajas y ultra bajas. En la literatura médica actual, esta expresión abarca cualquier producto a base de estrógenos, naturales o
10 de síntesis, que contenga la mitad o menos de la cantidad que habitualmente se utiliza para la terapia hormonal de reemplazo por vía oral o transdérmica en el climaterio o la post-menopausia, en tanto que la dosis ultra baja equivale a la cuarta parte de la dosis estándar, esto es, de 1.0 mg de estradiol y 20.0 mg de progesterona para una dosis baja y, entre 0,25 a 0.50 mg de estradiol y 15.0 mg de progesterona
15 para una dosis ultra baja (Velasco-Murillo V. 2006. Estrógenos a dosis bajas y estrógenos de síntesis. ¿Opciones para el reemplazo hormonal en el climaterio? Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2007; Vol. 45, No. 4: 381-387. Carranza Lira, S. 2008. Dosis baja de terapia hormonal durante el climaterio. Ginecol. Obstet. Mex. Vol. 76, No. 5: 267 – 274). Las dosis hormonales de 1 mg de estradiol y 20 mg de
20 progesterona, o bien, 0.5 mg de estradiol y 15 mg de progesterona para administración mensual por vía intramuscular, propuestas en la presente invención, cumplen los criterios de dosis bajas a utilizar en la terapia de reemplazo hormonal en el climaterio, para ambos tipos de hormonas. La bondad del tratamiento con estrógenos a dosis bajas se puede apreciar con los resultados de la tabla 1 siguiente:

25

Tabla 1. Efectividad y efectos colaterales de los estrógenos a dosis estándar y a

dosis bajas

	Dosis estándar	Dosis baja
Efectividad		
Supresión de trastornos vasomotores	80 a 90%	60 a 70%
Tiempo para máxima efectividad	4 semanas	8 a 12 semanas
Remisión de la atrofia vaginal	Efecto favorable	Efecto favorable
Aumento en la densidad mineral ósea	Efecto favorable	Efecto favorable
Efectos colaterales		
Incidencia de sangrado irregular	23%	12%
Incidencia de manchado o goteo	44%	22%
Incidencia de hiperplasia endometrial con estrógenos solos	27.3%	3.2%

(Velasco-Murillo V. 2006. Op. Cit.)

Existen diversas tentativas para tratar de solucionar este problema, por ejemplo, la patente US 3 733 407 divulga un método de terapia de reemplazo hormonal para aliviar o prevenir los síntomas de la menopausia, con la desventaja de que la dosificación diaria propicia que la paciente abandone el tratamiento.

La patente US 4 425 339 divulga un método de tratamiento para aliviar los síntomas de la menopausia administrando estrógeno y progestágeno en una secuencia de cuatro fases, durante un periodo de unos 100 días, con la desventaja de que se favorece el abandono del tratamiento.

La patente US 4 900 734 divulga una composición farmacéutica que contiene estradiol y progesterona para su administración oral, el estradiol está contenido en un vehículo oleoso que contiene una suspensión de progesterona micronizada que se administra en una cápsula.

La patente US 4 945 103 divulga un método de tratamiento para

mujeres que sufren de síndrome premenstrual, mediante la administración de melatonina y un progestágeno, con la desventaja de que se debe administrar diariamente lo cual favorece el abandono del tratamiento.

La patente US 5 514 382 divulga un suplemento mineral y vitamínico de toma diaria que contiene vitamina α -, β -caroteno, niacina, riboflavina, ácido pantoténico, piridoxina, cianocobalamina, biotina, ácido para amino benzoico, inositol, calcio, cromo, iodo, hierro, magnesio, manganeso, molibdeno, selenio, zinc y bioflavonoides para aliviar los síntomas de la menopausia, se debe administrar cada día con la desventaja de favorecer que se abandone el tratamiento.

La patente US 6 346 267 divulga el uso de un compuesto para el tratamiento de los síntomas de la menopausia, donde el compuesto consta de un fitoestrógeno y al menos cuatro extractos vegetales, se debe administrar una o varias veces al día lo que hace difícil que se complete el tratamiento.

Es un objeto de la presente invención, proporcionar una composición o formulación farmacéutica, efectiva para el uso terapéutico de terapia hormonal en mujeres con útero para mitigar la sintomatología y malestares asociados al síndrome climatérico.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica, efectiva para el uso terapéutico hormonal en mujeres con útero, en el tratamiento de sintomatología y para mitigar los malestares asociados al síndrome climatérico.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica, efectiva para terapia hormonal en mujeres con útero, para el síndrome climatérico, con una forma de dosificación tal que permita el apego al tratamiento, por ejemplo mensual cuando se aplica por la vía transdérmica.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación

farmacéutica, efectiva para terapia hormonal en mujeres con útero, en el tratamiento de sintomatología y malestares asociados al síndrome climatérico, en dosis baja para minimizar el riesgo de la aparición de efectos indeseables, tales como cáncer de mama.

5 Un objeto más de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica, efectiva en terapia hormonal en mujeres con útero para tratar sintomatología y malestares asociados al síndrome climatérico, en dosis ultra-bajas para minimizar el riesgo de la aparición de efectos indeseables tales como por ejemplo, cáncer de mama.

10 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una composición o formulación farmacéutica que puede aplicarse parenteralmente es decir, vía intramuscular, o subcutánea.

Breve Descripción de las Figuras

La figura 1 es una gráfica de una evaluación de los bochornos por
15 meses en un período de seis meses.

La figura 2 es una gráfica relativa a la evolución de los bochornos durante los 6 meses del estudio (bochornos severos).

La figura 3 es una gráfica relativa a la evolución de los bochornos durante los 6 meses del estudio (bochornos moderados).

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención consiste en una composición o formulación farmacéutica parenteral que puede administrarse por la vía intramuscular en suspensión, de liberación sostenida, de partículas suspendidas de estradiol y progesterona para el reemplazo hormonal en mamíferos hembras, en dosis baja y
25 ultra baja. La formulación contiene partículas de estradiol en un intervalo de 5 a 100 micras, partículas de progesterona de 5 a 100 micras, un agente tensoactivo, un

agente isosmótico, un agente viscosante y uno o más conservadores.

Se selecciona cualquier agente tensoactivo capaz de modificar la tensión superficial para humectar las partículas hidrofóbicas de estradiol y progesterona.

- 5 El agente isosmótico se elige siempre y cuando tenga la capacidad de proveer la misma isotonicidad de las células.

Se selecciona un agente viscosante siempre que sea capaz de modificar la viscosidad del vehículo para que las partículas puedan suspenderse y resuspenderse.

- 10 Se elige un conservador siempre que sea capaz de inhibir el crecimiento microbiano.

El agente para ajusta el pH es elegido siempre que equilibre el pH de la composición en condiciones fisiológicas.

- 15 La composición farmacéutica puede inyectarse y se libera de manera sostenida durante un mes en virtud de lo cual la dosis puede ser mensual.

- La composición se logra mediante el uso de micro-partículas como aquellas preparadas conforme a la patente US 2005/0025827 no obstante, en este caso se trata de una terapia mensual, por medio de una composición inyectable en donde el tamaño de partícula del estradiol y de la progesterona estable es de 5 a 100 micras lo cual se consigue mediante.
- 20

A continuación de manera enunciativa, más no limitativa se dan una serie de ejemplos enfocados a preparar el producto, se proporciona la forma de obtener las partículas de estradiol y de progesterona de la formulación así como de la obtención del inyectable.

- 25 **Ejemplos para preparar partículas de estradiol y progesterona.**

Obtención de las partículas de estradiol.

El estradiol es fundido y atomizado por centrifugación en un atomizador por congelamiento a una temperatura entre los 165 a los 190°C. En el mismo equipo, las micro gotas formadas se congelan a una temperatura entre los -20 a los -5°C.

5 Las partículas sólidas obtenidas se cristalizan de acuerdo al procedimiento descrito en la solicitud de patente US 2005/0025827, lográndose formas estables de este principio activo.

Posteriormente, las partículas sólidas obtenidas se clasifican en función de su tamaño mediante un tamizador ultrasónico, considerando como
10 adecuadas aquellas tengan un tamaño entre 1 y 100 micras.

Las partículas obtenidas del paso anterior, se esterilizan con óxido de etileno.

Obtención de las partículas de progesterona.

La progesterona se funde y se atomiza por centrifugación, en un
15 atomizador por congelamiento, a una temperatura entre los 130 y los 170°C. En el mismo equipo, las micro gotas formadas se congelan a una temperatura entre los -60 y los -20°C.

Las partículas sólidas así obtenidas se clasifican en función del tamaño de partícula, en un tamizador ultrasónico, considerando como adecuadas
20 aquellas que tengan un tamaño entre 1 y 100 micras.

Posteriormente, las partículas de interés se cristalizan en un horno, a una temperatura entre los 50 y los 105°C, lográndose formas estables de este principio activo.

Las partículas obtenidas del paso anterior se esterilizan con óxido de
25 etileno.

Para lograr el producto final, estas partículas estables de estradiol y de

progesterona se mezclan con un tensoactivo, un agente isosmótico y un conservador, en una modalidad preferida, de acuerdo a como se ilustra en los ejemplos siguientes:

Los componentes utilizados pueden ser:

5	Tensoactivo	Polisorbato 20, polisorbato 80, dioctil sulfosuccinato de sodio, aceite de ricino polioxietilén.
	Agente isosmótico	Cloruro de sodio, lactosa, tetralosa, manitol, glicerina, sacarosa.
10	Agente viscosante	Carboximetil celulosa sódica, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 3350.
	Conservador	Metilparabeno, propilparabeno, fenol, timerosal, m-cresol, clorobutanol, cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, 2-fenoxietanol.
15	Agente para ajustar el pH	Ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido maléico, hidróxido de sodio, ácido sulfúrico.

Ejemplos de la Formulación Incluyendo el Estradiol y la Progesterona.

Ejemplo 1.

Jeringa con polvo:

- 20 0.25 mg de partículas estériles de estradiol y 15.0 mg de partículas estériles de progesterona obtenidas de acuerdo al anterior procedimiento, se mezclan asépticamente en un mezclador en V, hasta obtener una mezcla homogénea. El producto obtenido se deposita asépticamente en jeringas, empleando una máquina llenadora - taponadora de jeringas.

- 25 Vehículo acuoso.

Se dispone de los siguientes componentes:

	Componente	Fórmula unitaria
	Metilparabeno	0.69 mg
	Propilparabeno	0.08 mg
	Manitol	24.00 mg
5	Carboximetilcelulosa de sodio	0.38 mg
	Polisorbato 80	0.10 mg
	Agua para inyectables	0.50 ml
	Ácido clorhídrico 1.0 N	Para ajustar el pH, en caso de necesitarse

Todas las materias primas son grado farmacéutico.

10 Se disuelven los parabenos en agua para inyectables, caliente, y en esta misma solución se disuelven el manitol y la carboximetilcelulosa de sodio.

 Por separado se disuelve el polisorbato en agua para inyectables y se incorporan ambas soluciones.

 Se ajusta el pH de la solución a un valor entre 5.0 y 6.5. Esta solución
15 se esteriliza por filtración y se llena asépticamente en ampollita en una máquina para este propósito.

 El producto, un polvo para dispersar, se compone de la jeringa con el polvo y la ampollita con el vehículo. Estos componentes se incorporan en un solo producto al momento de su administración.

20 Se logra la obtención de una forma estable, lo que significa una composición inyectable, intramuscular o subcutánea, de dosis única que mantiene sus características físicas, fisicoquímicas y microbiológicas al menos durante dos años, de tal manera que no se ven afectados los efectos terapéuticos.

Ejemplo 2.

25 Jeringa con polvo: 0.50 mg de partículas estériles de estradiol y 15.0 mg de partículas estériles de progesterona obtenidas de acuerdo al anterior

procedimiento, se mezclan asépticamente en un mezclador en V, hasta obtener una mezcla homogénea. El producto obtenido se deposita asépticamente en jeringas, en una máquina llenadora - taponadora de jeringas.

Vehículo acuoso.

- 5 Se dispone de los siguientes componentes:

	Componente	Fórmula unitaria
	Metilparabeno	0.69 mg
	Propilparabeno	0.08 mg
	Manitol	24.00 mg
10	Carboximetilcelulosa de sodio	0.38 mg
	Polisorbato 80	0.10 mg
	Agua para inyectables	0.50 ml
	Ácido clorhídrico 1.0 N	Para ajustar el pH, en caso de necesitarse

Todas las materias primas son grado farmacéutico.

- 15 Se disuelven los parabenos en agua para inyectables caliente y en esta misma solución, se disuelven el manitol y la carboximetilcelulosa de sodio.

Por separado se disuelve el polisorbato en agua para inyectables y se incorporan ambas soluciones.

- 20 Se ajusta el pH de la solución a un valor entre 5.0 y 6.5. Esta solución se esteriliza por filtración y se llena asépticamente en ampollita en una máquina para este propósito.

El producto, un polvo para dispersar, se compone de la jeringa en polvo y la ampollita con el vehículo. Estos componentes se incorporan en un solo producto al momento de su administración.

- 25 Se logra la obtención de una forma estable, lo que significa una composición inyectable, intramuscular o subcutánea, de dosis única que mantiene

sus características físicas, fisicoquímicas y microbiológicas al menos durante dos años, de tal manera que no se ven afectados los efectos terapéuticos.

Ejemplo 3.

Jeringa con polvo:

5 1.00 mg de partículas estériles de estradiol y 20.0 mg de partículas estériles de progesterona obtenidas de acuerdo al anterior procedimiento, se mezclan asépticamente en un mezclador en V, hasta obtener una mezcla homogénea. El producto obtenido se deposita asépticamente en jeringas, en una máquina llenadora - taponadora de jeringas.

10 Vehículo acuoso.

Se dispone de los siguientes componentes

	Componente	Fórmula unitaria
15	Metilparabeno	1.37 mg
	Propilparabeno	0.15 mg
	Manitol	48.00 mg
	Carboximetilcelulosa de sodio	0.75 mg
	Polisorbato 80	0.20 mg
	Agua para inyectables	1.0 ml
20	Ácido clorhídrico 1.0 N	Para ajustar el pH, en caso de necesitarse

Todas las materias primas son grado farmacéutico.

Se disuelven los parabenos en agua para inyectables, caliente y en esta misma solución se disuelven el manitol y la carboximetilcelulosa de sodio.

Por separado se disuelve el polisorbato en agua para inyectables y se
25 incorporan ambas soluciones.

Se ajusta el pH de la solución a un valor entre 5.0 y 6.5. Esta solución

se esteriliza por filtración y se llena asépticamente en ampolleta en una máquina para este propósito.

El producto, un polvo para dispersar, se compone de la jeringa con polvo y la ampolleta con el vehículo. Estos componentes se incorporan en un solo producto al momento de su administración.

Se logra la obtención de una forma estable, lo que significa una composición inyectable, intramuscular o subcutánea, de dosis única que mantiene sus características físicas, físicoquímicas y microbiológicas al menos durante dos años, de tal manera que no se ven afectados los efectos terapéuticos.

10 Ejemplo 4.

Jeringa con polvo:

0.25 mg de partículas estériles de estradiol y 15.0 mg de partículas estériles de progesterona obtenidas de acuerdo al anterior procedimiento, se mezclan asépticamente en un mezclador en V, hasta obtener una mezcla homogénea. El producto obtenido se deposita asépticamente en jeringas, empleando una máquina llenadora - taponadora de jeringas.

Vehículo acuoso. Se dispone de los siguientes componentes:

Componente	Fórmula unitaria
Polietilenglicol 400	200 mg
Polisorbato 80	2.41 mg
Manitol	16.0 mg
Agua para inyectables	1.0 ml
Ácido clorhídrico 1.0 N	Para ajustar el pH, en caso de necesitarse

Todas las materias primas son grado farmacéutico.

Se disuelven el polietilenglicol, el manitol y el polisorbato en agua para inyectables.

Se ajusta el pH de la solución a un valor entre 5.0 y 6.5. Esta solución se esteriliza por filtración y se llena asépticamente en ampollita en una máquina para este propósito.

El producto, un polvo para dispersar, se compone de la jeringa con polvo y la ampollita con el vehículo. Estos componentes se incorporan en un solo producto al momento de su administración.

Se logra la obtención de una forma estable, lo que significa una composición inyectable, intramuscular o subcutánea, de dosis única que mantiene sus características físicas, físicoquímicas y microbiológicas al menos durante dos años, de tal manera que no se ven afectados los efectos terapéuticos.

Ejemplo 5.

Jeringa con polvo.

1.00 mg de partículas estériles de estradiol y 20.0 mg de partículas estériles de progesterona obtenidas de acuerdo al anterior procedimiento, se mezclan asépticamente en un mezclador en V, hasta obtener una mezcla homogénea. El producto obtenido se deposita asépticamente en jeringas, en una máquina llenadora - taponadora de jeringas.

Vehículo acuoso.

Se dispone de los siguientes componentes:

20

Componente	Fórmula unitaria
Polietilenglicol 3350	28.9 mg
Polisorbato 80	2.41 mg
Manitol	8.68 mg
Agua para inyectables	1.0 ml
Ácido clorhídrico 1.0 N	Para ajustar el pH, en caso de necesitarse

25

Todas las materias primas son grado farmacéutico. Se disuelven en polietilenglicol, el manitol y el polisorbato en agua para inyectables.

Se ajusta el pH de la solución a un valor entre 5.0 y 6.5. Esta solución se esteriliza por filtración y se llena asépticamente en ampollita en una máquina
5 para este propósito.

El producto, un polvo para dispersar, se compone de la jeringa con polvo y la ampollita con el vehículo. Estos componentes se incorporan en un solo producto al momento de su administración.

Se logra la obtención de una forma estable, lo que significa una composición inyectable intramuscular o subcutánea, de dosis única que mantiene sus características físico-químicas y microbiológicas al menos durante dos años, de tal manera que no se ve
10 afectados los efectos terapéuticos.

ESTUDIOS CLINICOS.

15 Eficacia

Se realizó un estudio de eficacia y seguridad en 103 mujeres peri y post-menopáusicas con sintomatología vasomotora y vulvovaginal, administrando tres diferentes dosis de suspensión de Microesferas de Estradiol:Colesterol/ Progesterona administradas cada 30 ± 3 días, durante 6 meses consecutivos:

20 0.5 mg de Estradiol/ 15 mg de Progesterona

1.0 mg de Estradiol/ 20 mg de Progesterona

1.0 mg de Estradiol/ 30 mg de Progesterona

Los resultados de eficacia y seguridad se presentan a continuación.

Efecto sobre los síntomas vasomotores

25 La eficacia de los tres niveles de dosis de Estradiol (E2)/Progesterona (P4): 0.5 mg de E2/15 mg de P4, 1 mg de E2/20 mg de P4, 1 mg de E2/30 mg de

P4, administrados cada 30 ± 3 días, en el alivio de los síntomas vasomotores en frecuencia e intensidad (moderados y severos) en mujeres peri y post-menopáusicas entre 40 y 65 años fue evaluada en un estudio de seis meses ($n = 103$). Los tres niveles de dosis evaluados no presentaron entre ellos, diferencias estadísticamente significativas en la disminución del número de bochornos a la tercera y sexta administración *, **($p > 0.05$).

Tabla 2. Número, promedio y porcentaje de descenso en los bochornos totales por tratamiento y por dosis administrada.

Tipo de tratamiento	Análisis	Evaluaciones (mes)							Valor de p
		Basal	1	2	3*	4	5	6**	
A 0.5 mg E ₂ /15 mg P ₄	n	38	38	38	37	35	34	34	p<0.05
	Promedio (DE)	165.84 (112.95)	104.68 (72.91)	60.34 (55.78)	49.11 (47.89)	39.97 (54.16)	39.29 (48.22)	27.09 (41.27)	
	Porcentaje de descenso	0%	37%	64%	70%	76%	76%	84%	-
B 1.0 mg E ₂ /20 mg P ₄	n	29	27	26	25	24	24	24	p<0.05
	Promedio (DE)	174.76 (221.31)	102.93 (114.72)	50.73 (51.77)	23.36 (23.98)	27.46 (50.20)	23.42 (58.72)	18.54 (40.32)	
	Porcentaje de descenso	0%	41%	71%	87%	84%	87%	89%	-
C 1.0 mg E ₂ /30 mg P ₄	n	36	33	32	29	26	26	26	p<0.05
	Promedio (DE)	220.19 (222.52)	124.33 (105.03)	67.28 (70.13)	39.21 (42.17)	32.88 (49.17)	21.00 (34.24)	16.23 (24.04)	
	Porcentaje de descenso	0%	44%	69%	82%	85%	90%	93%	-

Prueba de Friedman ($p \leq 0.05$)

* $p = 0.056$ al comparar entre los tres grupos en la dosis 3.

** $p = 0.478$ al comparar entre los tres grupos en la dosis 6.

La intensidad de los bochornos evaluada a los 6 meses presentó una disminución estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en los tres niveles de dosis. En la evaluación a los 3 meses el descenso de bochornos moderados fue mayor en el

tratamiento B (1.0 mg de E2/20 mg de P4) al compararlos con los tratamientos A y C (0.5 mg E2/15 mg de P4 y 1.0 mg de E2/30 mg de P4 respectivamente) ($p < 0.05$)

Al final del seguimiento, no hubo diferencia significativa entre los tres tratamientos en cuanto a las proporciones del descenso.

5

Tabla 3. Cambio en la intensidad de los bochornos en las evaluaciones basal, intermedia y final en cada tipo de tratamiento

Severidad de los bochornos	Tratamientos											
	A				B				C			
	Basal n= 38	Int n= 37	Final n= 34	Valor de p	Basal n= 29	Int n=25	Final n= 24	Valor de p	Basal n= 36	Int n=29	Final n=26	Valor de p
Leves												
Promedio (DE)	73.0 (65.3)	25.9 (29.0)	15.8 (27.0)	$p < 0.05$	78.8 (131.9)	18.7 (20.7)	13.7 (33.3)	$p < 0.05$	108.6 (118.2)	24.2 (29.7)	12.1 (22.2)	$p < 0.05$
Moderados												
Promedio (DE)	69.5 (110.9)	18.5 (24.1)	10.2 (26.7)	$p < 0.05$	64.6 (72.8)	3.9 (6.8)	4.0 (9.2)	$p < 0.05$	54.4 (78.4)	12.6 (22.8)	4.0 (9.0)	$p < 0.05$
Severos												
Promedio (DE)	23.3 (50.3)	4.7 (12.2)	1.2 (4.1)	$p < 0.05$	31.4 (62.8)	0.7 (3.6)	0.9 (3.7)	$p < 0.05$	57.3 (107.1)	2.4 (8.7)	0.1 (0.4)	$p < 0.05$

10

15

Basal (-1 mes), intermedio (3er mes) y final (6to mes); prueba de Friedman ($p \geq 0.05$)

Efecto sobre los síntomas vulvovaginales

Los síntomas vulvovaginales disminuyeron significativamente en los tres grupos ($p < 0.05$).

20

La disuria desapareció en el grupo de 1 mg de Estradiol/30 de Progesterona (P4), aunque no fue estadísticamente significativa en el grupo de 1 mg de Estradiol(E2)/20 mg de Progesterona, probablemente porque en este grupo desde la etapa basal la proporción fue menor que en los grupos A y C.

La dispareunia tuvo también un descenso importante en el grupo B (1.0 mg de E₂/20 mg de P₄) ($p<0.05$).

La proporción de voluntarias con sangrado postcoital fue baja en relación al resto de los síntomas vulvovaginales observados en la etapa basal y
5 desapareció totalmente en los tres grupos de tratamiento.

Tabla 4. Modificaciones en los síntomas de atrofia vulvovaginal.

Síntomas y signos	Tratamientos											
	(A) 0.5 mg E ₂ y 15 mg P ₄				(B) 1.0 mg E ₂ y 20 mg P ₄				(C) 1.0 mg E ₂ y 30 mg P ₄			
	Basal n= 38 %	Int n= 37 %	Final n= 34 %	Valor de p	Basal n= 29 %	Int n= 25 %	Final n= 24 %	Valor de p	Basal n= 36 %	Int n= 29 %	Final n= 26 %	Valor de p
Sequedad vaginal	50.0	24.3	17.6	$p<0.05$	58.6	12.0	8.3	$p<0.05$	36.1	31.0	23.1	$p>0.05$
Irritación y prurito vulvar y vaginal	42.1	24.3	14.7	$p<0.05$	37.9	16.0	4.2	$p<0.05$	30.6	13.8	15.4	$p<0.05$
Disuria	28.9	2.7	2.9	$p<0.05$	10.3	4.0	0.0	$p>0.05$	19.4	10.3	0.0	$p<0.05$
Dispareunia	18.4	5.4	2.9	$p>0.05$	17.2	4.0	0.0	$p<0.05$	8.3	0.0	3.8	$p>0.05$
Sangrado postcoital	2.6	2.7	0.0	$p>0.05$	6.9	0.0	0.0	$p>0.05$	5.6	0.0	0.0	$p>0.05$

Basal: -1 mes, int: 3 meses, final: 6 meses. Prueba de Cochran ($p\leq 0.05$)

Calidad de vida

La evaluación de la calidad de vida se realizó por medio de la Escala de Utian. Los resultados se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Evaluación de la Calidad de Vida (Escala de Utian)

5	Dominio	Valor de referencia promedio	Tratamientos											
			A n= 34				B n= 24				C n= 26			
			Basal	Inter	Final	p	Basal	Inter	Final	p	Basal	Inter	Final	p
10	Ocupacional Mean (SD)	25	26.1 (8.0)	30.7 (5.5)	29.7 (7.0)	0.001	28.0 (8.0)	29.5 (6.1)	29.8 (5.6)	0.481	22.6 (9.6)	27.7 (6.0)	28.5 (5.6)	0.003
	Salud Mean (SD)	21	21.3 (5.4)	22.9 (4.4)	23.1 (4.0)	0.671	22.0 (5.1)	23.3 (4.8)	22.7 (4.2)	0.471	21.8 (6.1)	22.0 (4.3)	21.6 (3.1)	0.674
	Emocional Mean (SD)	20	18.2 (4.7)	17.6 (3.7)	17.0 (3.3)	0.031	19.3 (4.3)	18.6 (3.7)	17.1 (4.1)	0.004	20.2 (5.2)	18.2 (4.2)	18.2 (4.3)	0.104
	Sexual Mean (SD)	8	9.6 (3.5)	10.7 (2.4)	10.4 (2.3)	0.434	9.4 (3.6)	10.2 (3.1)	10.5 (2.7)	0.330	9.1 (2.9)	10.5 (2.1)	10.4 (2.6)	0.198
	Total Mean (SD)	74	75.0 (16.8)	81.8 (10.3)	80.0 (11.9)	0.175	78.6 (12.2)	81.6 (10.5)	80.1 (11.1)	0.867	73.7 (17.7)	78.3 (9.9)	78.6 (10.1)	0.070
15														

Basal (-1 mes), intermedia (3 meses), final (6 meses); Friedman test ($p \leq 0.05$).

La calidad de vida (Escala de Utian) de las participantes mostraron una mejoría significativa ($p < 0.05$) en los dominios ocupacional (tratamientos A y C) y emocional (tratamientos A y B), los dominios de salud y sexual no mostraron una mejoría significativa ($p > 0.05$)

Seguridad

En un estudio de seguimiento a 6 meses realizado en 103 mujeres peri y post-menopáusicas (con útero intacto) quienes fueron tratadas cada 30 ± 3 días con una inyección IM de una suspensión acuosa de microesferas de Estradiol/ Progesterona, se evaluó la seguridad endometrial utilizando los siguientes parámetros: espesor endometrial identificado a través de ultrasonido endovaginal y

biopsia de endometrio.

Resultado de estudios de ultrasonido.

El espesor endometrial basal en el grupo de peri-menopáusicas fue de 5.4 mm y el valor final de 4.9 mm. En el grupo de post-menopáusicas, el espesor
5 endometrial basal fue de 3.4 mm y el valor final de 3.0 mm.

Resultado de la Biopsia de Endometrio

Se efectuaron un total de 55 biopsias de endometrio en las cuales después de 6 meses de tratamiento continuo no se encontró ningún reporte histológico de hiperplasia endometrial.

10 En la Tabla 6 se presentan los resultados de esta evaluación.

Tabla 6. Incidencia de hiperplasia endometrial después de 6 meses de tratamiento. Población ITT

15	Características	(A) 0.5 mg E2/15 mg P4 n = 38	(B) 1.0 mg E2/20 mg P4 n = 29	(C) 1.0 mg E2/30 mg P4 n = 36
	No. voluntarias con biopsias evaluables a los 6 meses	22	15	18
	No. (%) de voluntarias con hiperplasia a los 6 meses	0.0	0.0	0.0

20

Efecto sobre el patrón de sangrado uterino o manchado (spotting)

Los efectos de la suspensión inyectable de microesferas de Estradiol/Progesterona sobre el sangrado o manchado uterino (spotting), fueron registrados durante 6 meses consecutivos en el diario del paciente y reportados en
25 las visitas programadas. Los resultados se muestran en la Tabla 7 y 8.

En 58 mujeres peri-menopáusicas, la duración de los días de

manchado (spotting)/sangrado de su patrón menstrual basal, se mantuvo sin cambios a lo largo de los seis ciclos de tratamiento con las tres dosis.

Tabla 7. Días promedio de manchado (spotting) /sangrado en cada evaluación por tipo de tratamiento, en mujeres peri-menopáusicas.

5	Variables	Análisis	Evaluaciones (mes)						
			Basal e inicio de tratamiento	1ra	2da	3ra	4ta	5ta	6ta
10	Tratamiento A n= 22								
	Manchado	n	9	11	11	10	10	9	8
		días promedio	3.0	3.2	5.1	3.3	2.5	2.7	2.1
		(min-max)	(1.0-6.0)	(2.0-5.0)	(2.0-18.0)	(1.0-9.0)	(1.0-4.0)	(1.0-4.0)	(1.0-4.0)
	Sangrado	n	8	11	12	12	10	6	9
		días promedio	3.4	4.1	3.9	4.0	3.8	3.2	4.0
		(min-max)	(1.0-5.0)	(1.0-8.0)	(1.0-10.0)	(2.0-7.0)	(3.0-7.0)	(1.0-5.0)	(3.0-7.0)
	Tratamiento B n= 15								
	Manchado	n	8	11	11	7	11	9	9
días promedio		3.6	4.4	3.4	4.3	3.1	3.1	2.6	
(min-max)		(2.0-8.0)	(2.0-13.0)	(2.0-5.0)	(2.0-12.0)	(2.0-6.0)	(2.0-5.0)	(1.0-4.0)	
Sangrado	n	8	11	9	8	10	9	11	
	días promedio	3.0	3.5	2.9	3.3	2.9	3.0	3.8	
	(min-max)	(1.0-5.0)	(1.0-7.0)	(1.0-5.0)	(2.0-4.0)	(1.0-4.0)	(1.0-7.0)	(1.0-9.0)	
15	Tratamiento C n= 21								
	Manchado	n	7	10	11	9	9	10	10
		días promedio	4.9	4.5	4.2	5.6	5.2	5.3	4.0
		min-max	(3.0-6.0)	(1.0-14.0)	(1.0-9.0)	(1.0-14.0)	(1.0-19.0)	(1.0-21.0)	(1.0-11.0)
	Sangrado	n	7	8	8	7	10	7	8
		días promedio	3.4	3.8	3.9	3.9	3.7	2.6	2.9
		min-max	(1.0-5.0)	(2.0-7.0)	(3.0-7.0)	(2.0-7.0)	(1.0-6.0)	(1.0-4.0)	(1.0-7.0)
	20								

De las 45 mujeres post-menopáusicas, las que presentaron la mayor proporción de episodios de manchado (spotting)/sangrado fueron las que recibieron el tratamiento de 1 mg de Estradiol/30 mg de Progesterona (6 de 15 mujeres) con

una duración de 1 a 5 días.

Tabla 8. Días promedio de manchado (spotting) /sangrado en cada evaluación por tipo de tratamiento, en post-menopáusicas

5	Tipo	Análisis	Evaluaciones (mes)						
			Basal e inicio de tratamiento	1ra	2da	3ra	4ta	5ta	6ta
10	Tratamiento A n= 16								
	Manchado	n	1	1	-	1	-	-	1
		días promedio	2.0	1.0	-	2.0	-	-	3.0
		(min-max)	(2.0)	(1.0)	-	(2.0)	-	-	(3.0)
	Sangrado	n	-	-	-	1	-	-	1
		días promedio	-	-	-	4.0	-	-	1.0
		(min-max)	-	-	-	(4.0)	-	-	(1.0)
	Tratamiento B n= 14								
	Manchado	n	1	-	1	3	2	3	1
		días promedio	5.0	-	3.0	2.3	3.5	2.3	5.0
		(min-max)	(5.0)	-	(3.0)	(1.0-5.0)	(1.0-6.0)	(1.0-4.0)	(5.0)
Sangrado	n	-	-	1	1	-	1	-	
	días promedio	-	-	4.0	1.0	-	2.0	-	
	(min-max)	-	-	(4.0)	(1.0)	-	(2.0)	-	
15	Tratamiento C n= 15								
	Manchado	n	-	2	3	6	4	5	6
		días promedio	-	2.5	2.0	4.8	3.0	3.6	3.2
		(min-max)	-	(2.0-3.0)	(1.0-3.0)	(3.0-6.0)	(2.0-4.0)	(2.0-5.0)	(1.0-9.0)
	Sangrado	n	-	-	2	2	2	2	6
		días promedio	-	-	3.5	1.0	3.0	3.0	2.2
		(min-max)	-	-	(2.0-5.0)	(1.0)	(2.0-4.0)	(3.0)	(1.0-4.0)

Seguridad local y sistémica

Los tres tratamientos mostraron una tolerabilidad local y sistémica satisfactoria después de la administración de 545 inyecciones mensuales. Los eventos adversos observados con frecuencia Muy común ($\geq 10\%$) y común (≥ 1

%, < 10 %) se presentan en la Tabla 9.

En la tolerabilidad local, el dolor en el sitio de inyección fue el evento clasificado como muy común y la inflamación en el sitio de inyección fue observada como evento común en los tres tratamientos evaluados.

- 5 En relación a los eventos adversos sistémicos, la cefalea, seguida de mastalgia fueron los eventos observados como muy común; la irritabilidad, mareo, nerviosismo y visión borrosa se observaron como evento común durante el estudio.

Tabla 9 Eventos adversos con clasificación muy común y común.

	Sistema afectado	Eventos	Muy común (≥ 10%)			Común (≥ 1% a <10%)		
			A n= 38	B n= 29	C n= 36	A n= 38	B n= 29	C n= 36
5	General	Calambres	--	--	--	✓	--	--
		Cefalea	✓	✓	✓	--	--	--
	Cardiovascular	Palpitaciones	--	--	--	--	✓	--
		Insuficiencia vascular periférica	--	--	--	--	--	✓
		Taquicardia	--	--	--	--	✓	--
Digestivo	Cólico hipogástrico	--	--	--	✓	--	--	
	Anorexia	--	--	--	--	✓	--	
	Apetito aumentado	--	--	--	--	✓	--	
	Nausea	--	--	--	--	--	✓	
10	Metabólico nutricional	Dislipidemia	--	--	--	✓	--	✓
		Hiperlipidemia	--	--	--	--	--	✓
Musculo-esquelético	Artralgia	--	--	--	✓	--	✓	
	Mialgias	--	--	--	✓	--	✓	
	Dolor óseo	--	--	--	--	--	✓	
15	Nervioso	Depresión	--	--	--	✓	--	--
		Agresividad	--	--	--	--	--	✓
		Angustia	--	--	--	--	--	✓
		Ansiedad	--	--	--	--	--	✓
		Fobias nocturnas	--	--	--	--	--	✓
		Insomnio	--	--	--	✓	--	✓
		Irritabilidad	--	--	--	✓	✓	✓
		Mareo	--	--	--	✓	✓	✓
		Nerviosismo	--	--	--	✓	✓	✓
Dermatológico (en el sitio de aplicación)	Ardor	--	--	--	--	✓	✓	
	Aumento	--	--	--	✓	✓	✓	
	Dolor	✓	✓	✓	--	--	--	
	Equimosis	--	--	--	--	--	✓	
	Induración	--	--	--	--	--	✓	
	Edema	--	--	--	✓	--	--	
	Eritema	--	--	--	--	✓	--	
20	Órganos de los sentidos	Visión borrosa	--	--	--	✓	✓	✓
		Alteraciones visuales	--	--	--	--	--	✓
25	Urogenital	Aumento de espesor endometrial	--	--	--	✓	✓	--
		Aumento de sangrado menstrual	--	--	--	--	--	✓
		Cólico menstrual	--	--	--	--	✓	--
		Cambios fibroquísticos de mamas	--	--	--	✓	--	--
		Degeneración quística	--	--	--	--	✓	--
		Inflamación pélvica	--	✓	--	✓	--	✓
		Mastalgia	✓	--	✓	--	✓	--
		Retención de líquido	--	--	--	✓	✓	--

RESUMEN DE EFICACIA Y SEGURIDAD

Eficacia

Los resultados muestran que los tres tratamientos fueron eficaces para reducir la sintomatología climatérica en un período aproximado de 1 mes, dicha
5 reducción se mantuvo con una tendencia descendente hasta el final del estudio.

La reducción de la sintomatología vasomotora al final del sexto mes de tratamiento fue de:

84% con la dosis de 0.5 mg de E2/15 mg de P4

89% con la dosis de 1 mg de E2/20 mg de P4

10 93% con la dosis de 1 mg de E2/30 mg de P4

El tratamiento con 1 mg de E2/20 mg de P4 mantuvo un mejor equilibrio de eficacia y seguridad en comparación con los otros dos tratamientos.

La sintomatología vulvovaginal mostró tendencia a la disminución con los 3 tratamientos, con diferencia estadísticamente significativa en el
15 tratamiento con 1 mg de E2/20 mg de P4.

La calidad de vida (medida en la escala de UTIAN) de las mujeres que participaron en el estudio tuvo mejoría significativa ($p < 0.05$) en los dominios ocupacional (tratamientos A y C) y emocional (tratamientos A y B) y en los dominios salud y sexual no hubo una mejoría significativa ($p > 0.05$).

20 Seguridad

Se evaluó a través del registro de los patrones de manchado/sangrado y de los efectos adversos reflejados en la tolerabilidad local, sistémica y del cambio de las condiciones endometriales.

Las mujeres peri-menopáusicas conservaron un patrón menstrual
25 normal con los tres tratamientos. La frecuencia de episodios de manchado/sangrado fue menor en el grupo de mujeres post-menopáusicas que recibieron los

tratamientos con la dosis de 0.5 mg de E2/15 mg de P4 y 1.0 mg de E2/20 mg de P4 en comparación con la dosis de 1.0 mg de E2/30 mg de P4.

Los 3 tratamientos tuvieron aceptable tolerabilidad local y sistémica, evaluada en un total de 545 administraciones intramusculares.

5 En la evaluación de tolerabilidad local el síntoma más común fue dolor en el sitio de aplicación, en el tratamiento 1.0 mg de E2/30 mg de P4 en un 6.29%, en el tratamiento 1.0 mg de E2+ 20 mg de P4 en 5.26% y en el tratamiento 0.5 mg de E2/15 mg de P4 en 4.1%, pero en ningún caso fue motivo de abandono.

10 Los eventos adversos sistémicos con relación definitiva 8 de 317 totales, representaron un 2.5% del total de los eventos registrados. En primer lugar de frecuencia se registraron: mialgia (3 de 317=0.95%) en referencia al grupo abdomino/pélvico y en segundo lugar mastalgia (2 de 317=0.63%), como los eventos más frecuentes con relación a Estradiol y Progesterona.

15 Los eventos que causaron abandono del estudio fueron cefalea/trastornos visuales (4/103 voluntarias) y un caso de exacerbación probable de insuficiencia venosa.

20 No se observó compromiso de la seguridad endometrial con la utilización de los tratamientos en la muestra analizada. La evaluación de la seguridad endometrial se realizó por ultrasonido y en una sub-muestra de voluntarias a través de biopsia de endometrio. El resultado del ultrasonido mostró que el promedio de espesor endometrial fue inferior a 5 mm tanto en mujeres peri-menopáusicas como en post-menopáusicas y en las biopsias de endometrio no se reportó aparición de hiperplasia.

 No se observó ninguna hiperplasia después de seis meses de administración continua de los tres tratamientos.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica parenteral en suspensión, de liberación sostenida, conteniendo partículas suspendidas de estradiol y progesterona para el reemplazo hormonal en mamíferos hembras en dosis baja y ultra baja, en forma de una suspensión inyectable compuesta por partículas de estradiol, partículas de progesterona, un agente tensoactivo, un agente isosmótico, un agente viscosante y uno o más conservadores.

2. La formulación farmacéutica parenteral de conformidad con la reivindicación 1, en donde las partículas de estradiol se encuentran un tamaño entre 1 y 100 micras.

3. La formulación farmacéutica parenteral de conformidad con la reivindicación 1, en donde las partículas de progesterona tienen un tamaño entre 1 y 100 micras.

4. La formulación farmacéutica parenteral de conformidad con la reivindicación 1, en donde el producto obtenido es una suspensión.

5. La formulación farmacéutica parenteral de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, en donde el producto es aplicado en forma farmacéutica parenteral.

6. La formulación farmacéutica parenteral de conformidad con la reivindicación 5, en donde la forma farmacéutica parenteral es intramuscular.

7. La formulación farmacéutica parenteral de conformidad con la reivindicación 5, en donde la forma farmacéutica parenteral es subcutánea.

8. La formulación farmacéutica parenteral de conformidad con la reivindicación 5, en donde la forma farmacéutica parenteral es intradérmica.

9. La formulación farmacéutica parenteral de conformidad con la reivindicación 1, en donde los tensoactivos se seleccionan a partir del grupo que

consiste de: polisorbato 20 polisorbato 80, dioctil sulfosuccinato de sodio y aceite de ricino polioxietileno.

10. La formulación farmacéutica parenteral de conformidad con la reivindicación 1, en donde los agente isosmóticos se seleccionan a partir del grupo
5 que consiste de ser: cloruro de sodio, lactosa, tetralosa, manitol, glicerina, sacarosa.

11. La formulación farmacéutica parenteral de conformidad con la reivindicación 1, en donde los conservadores se seleccionan a partir del grupo que consiste de: metilparabeno, propilparabeno, fenol, timerosal, m-cresol, clorobutanol, cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, 2-fenoxi-etanol.

10 12. La formulación farmacéutica parenteral de conformidad con la reivindicación 1, en donde los agentes viscosantes se seleccionan a partir del grupo que consiste de: carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 3350.

15 13. La formulación farmacéutica parenteral de conformidad con la reivindicación 12, en donde el pH del inyectable se encuentra entre 4 y 7.

14. La formulación farmacéutica parenteral de conformidad con la reivindicación 1, en donde la dosis es de 0.25 a 0.50 mg de estradiol y 15.0 mg de progesterona para una dosis ultra baja.

20 15. La formulación farmacéutica parenteral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la dosis baja es de 0.5 mg de estradiol y 75 mg de progesterona a 1.0 mg de estradiol y 20 mg de progesterona.