

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 204**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/565</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/57</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/10</b>	(2006.01)
<b>A61P 5/34</b>	(2006.01)
<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)
<b>A61P 5/30</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2010 PCT/MX2010/000154**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2011 WO11074931**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2010 E 10837927 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2520301**

54 Título: **Formulación farmacéutica parenteral en suspensión, de liberación sostenida, en dosis baja y ultrabaja, en terapia hormonal durante el síndrome climatérico**

30 Prioridad:

**15.12.2009 MX 2009013768**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.08.2017**

73 Titular/es:

**TECHSPHERE, S.A. DE CV. (100.0%)  
Heriberto Frías No. 1035 Col. del Valle  
CP. 03100 México D.F., MX**

72 Inventor/es:

**ÁNGELES URIBE, JUAN y  
SAVOIR VILBOEUF, JOHN CLAUDE**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 629 204 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Formulación farmacéutica parenteral en suspensión, de liberación sostenida, en dosis baja y ultrabaja, en terapia hormonal durante el síndrome climatérico

**Campo de la invención**

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

**Técnica anterior**

10 El síndrome climatérico o menopausia es un evento fisiológico que marca el final de la vida reproductiva en las mujeres, le ocurre universalmente a todas las mujeres que alcanzan la mediana edad. Globalmente (hombres y mujeres), esto representaba 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 2000, unas 24,5 millones de mujeres atravesaron la menopausia cada año, solamente en China; fueron cerca de 5 millones por año. En el año 2020 esta cantidad será doblada, con la mitad de esas mujeres en Asia. La mediana de la edad a la que se alcanza la menopausia en Europa y Estados Unidos es 50 años (Ginsberg, J. 1991. What determines the age at the menopause? *Br. Med. J.* Vol. 302, No. 6788:1288-1289), mientras que en India y las Filipinas se alcanza a la mediana de edad 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 Phillipines. *Ann. Hum. Biol.* Vol. 12, No. 2: 169-177; Sharma, V.K., & Saxena, M. S. 1987. Climacteric symptoms: A study in the Indian context. *Maturitas*. Vol. 3, No. 1:11-20), en los Emiratos Árabes Unidos es 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), la misma que Turquía, Israel y 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 función ovárica folicular, hay muchos síntomas asociados a ella, de frecuencia y severidad variables, entre ellos, síntomas vasomotores, sofocos, sudoración nocturna, sequedad vaginal, mal humor, irritabilidad, ansiedad, depresión, insomnio, dolores de cabeza, trastornos urinarios, dolor en 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 se produce debido a la pérdida de actividad ovárica, y se identifica cuando han transcurrido 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 se produce en la especie humana, aunque en algunos mamíferos tales como leones o babuinos, la función ovárica disminuye (Packer, C., et al. 1998. Reproductive cessation in female animals. *Naure*. Vol. 392: 807-811).

35 En el tratamiento de la sintomatología e incomodidad asociadas con el climaterio, se ha usado 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 post-menopausia 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), mientras que otras terapias han demostrado ser mucho menos eficaces. El objetivo de un compuesto o formulación eficaz para los fines pretendidos es conseguir un equilibrio del estradiol (una molécula que tiene una acción eficaz en el útero, haciéndolo continuar con su función, sin embargo, causa un aumento en el riesgo de padecer cáncer uterino), con un protector del útero tal como la progesterona (no obstante, ésta parece aumentar la posibilidad de padecer cáncer de mama), por este motivo, los autores de la invención pensaron en usar dosis bajas y ultrabajas en terapia de reemplazo.

50 Estrógeno en dosis baja y ultrabaja. En la bibliografía médica actual, esta expresión abarca cualquier producto preparado a partir de estrógeno, natural o sintético, que contiene la mitad o menos de la cantidad que se usa habitualmente para terapia hormonal de reemplazo, bien oral o bien transdérmica, durante el climaterio o la post-menopausia, mientras que la dosis ultrabaja es equivalente a la cuarta parte de la dosis estándar, esto es, 1,0 mg de estradiol y 20,0 mg de progesterona para una dosis baja y entre 0,25 y 0,50 mg de estradiol y 15,0 mg de progesterona para una dosis ultrabaja (Velasco-Murillo V. 2006. Estrógenos a dosis bajas y estrógenos de síntesis. ¿Opciones para el reemplazo hormonal en el climaterio? *Rev Med Inst 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 progesterona, o 0,5 mg de estradiol y 15 mg de progesterona para administración mensual intramuscular, propuestas en esta invención, cumplen con los criterios para dosis bajas para uso en terapia de reemplazo hormonal durante el climaterio, para ambos tipos de hormonas. Los beneficios del tratamiento con estrógeno a dosis bajas se aprecian con los resultados en la tabla 1 a continuación:

## ES 2 629 204 T3

Tabla 1. Eficacia y efectos secundarios del estrógeno a dosis estándar y baja.

	Dosis estándar	Dosis baja
Eficacia		
Supresión de los trastornos vasomotores	80 a 90%	60 a 70%
Tiempo para la eficacia máxima	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 secundarios		
Incidencia de sangrado irregular	23%	12%
Incidencia de manchado o secreción	44%	22%
Incidencia de hiperplasia endometrial con estrógeno único	27,3%	3,2%

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

- 5 Hay varias opciones para tratar y curar este problema, por ejemplo, la patente de EE.UU. 3.733.407 describe un método para un método de reemplazo hormonal para aliviar o prevenir los síntomas de la menopausia, con la desventaja de que la dosis diaria causa que el paciente abandone el tratamiento.
- La patente de EE.UU. 4.425.339 describe 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 100 días, con la desventaja de favorecer el abandono del tratamiento.
- 10 La patente de EE.UU. 4.900.734 describe compuestos farmacéuticos que contienen estradiol y progesterona para su administración oral, el estradiol está contenido en una disolución de dosificación que contiene una suspensión de progesterona micronizada administrada en una cápsula.
- 15 La patente de EE.UU. 4.945.103 describe un método de tratamiento para mujeres con síndrome premenstrual, mediante la administración de melatonina y progestágeno, con la desventaja de que tiene que ser administrado en una base diaria, lo que favorece el abandono del tratamiento.
- 20 La patente de EE.UU. 5.514.382 describe un suplemento de minerales y vitaminas de ingesta diaria que contiene vitamina  $\alpha$ -,  $\beta$ -caroteno, niacina, riboflavina, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, ácido aminobenzoico, inositol, yodo, hierro, magnesio, manganeso, molibdeno, selenio, cinc y bioflavonoides para aliviar los síntomas de la menopausia, tiene que ser administrado todos los días, con la desventaja de favorecer el abandono del tratamiento.
- El objeto de esta invención es proporcionar un compuesto o formulación farmacéutica, para el uso terapéutico de terapia hormonal en mujeres con útero para mitigar la sintomatología e incomodidad asociadas con el síndrome climatérico.
- 25 Otro objeto de esta invención es proporcionar una formulación farmacéutica eficaz, para el uso terapéutico hormonal en mujeres con útero, durante el tratamiento de la sintomatología y para mitigar la incomodidad asociada con el síndrome climatérico.
- Otro objeto de esta invención es proporcionar una formulación farmacéutica eficaz, para el uso terapéutico hormonal en mujeres con útero, para el síndrome climatérico, con una forma de dosificación que permite el cumplimiento del tratamiento, por ejemplo, mensualmente en el caso de aplicación transdérmica.
- 30 Otro objeto de esta invención es proporcionar una formulación farmacéutica eficaz para terapia hormonal en mujeres con útero, en el tratamiento de la sintomatología e incomodidad asociadas con el síndrome climatérico, en una dosis baja a fin de minimizar el riesgo de aparición de efectos secundarios, tales como cáncer de mama.
- 35 Otro objeto de esta invención es proporcionar una formulación farmacéutica eficaz para terapia hormonal en mujeres con útero para tratar la sintomatología e incomodidad asociadas con el síndrome climatérico,

en dosis ultrabajas a fin de minimizar el riesgo de efectos indeseables tales como cáncer de mama.

Un objeto adicional de esta invención es proporcionar un compuesto o formulación farmacéutica que puede ser aplicada por vía parenteral, es decir, de una manera intramuscular o subcutánea.

#### **Breve descripción de los dibujos**

5 La Figura 1 es un gráfico de una evaluación de sofocos por mes en un periodo de seis meses.

La Figura 2 es un gráfico relativo de la evolución de los sofocos durante los 6 meses del análisis (sofocos severos).

La Figura 3 es un gráfico relacionado con la evolución de los sofocos durante los 6 meses del análisis (sofocos moderados).

#### **10 Descripción detallada de la invención**

15 La presente invención consiste en un compuesto o formulación farmacéutica parenteral que puede ser administrada por vía intramuscular en una suspensión, de liberación sostenida, de partículas de estradiol y de progesterona suspendidas para reemplazo hormonal en hembras de mamíferos, en dosis bajas y ultrabajas. La formulación contiene partículas de estradiol en un intervalo de 5 a 100 micrómetros, partículas de progesterona en 5 a 100 micrómetros, un agente tensioactivo, un agente isosmótico, un agente para el aumento de la viscosidad y uno o más conservantes.

Se selecciona cualquier agente tensioactivo capaz de modificar la tensión superficial a fin de humedecer las partículas hidrófobas de estradiol y progesterona.

20 El agente isosmótico se elige sólo si tiene la capacidad de proporcionar la misma isotonicidad que la de las células.

Se elige un agente para el aumento de la viscosidad sólo si es capaz de modificar la viscosidad del vehículo para que las partículas puedan suspenderse y resuspenderse.

Se elige un conservante sólo si es capaz de inhibir el crecimiento microbiano.

El agente para ajustar el pH se elige sólo si equilibra el pH del compuesto en condiciones fisiológicas.

25 El compuesto farmacéutico puede ser inyectado, y es liberado de una manera sostenida durante un mes, en virtud de lo cual la dosis podría ser mensual.

30 El compuesto se consigue mediante el uso de micropartículas tales como las preparadas de acuerdo con la solicitud de patente de EE.UU. 2005/0025827, sin embargo, en este caso ésta es una terapia mensual, mediante un compuesto inyectable en el que el tamaño del estradiol y la progesterona estable es de 5 a 100 micrómetros, que se alcanza.

A continuación, de una manera explicativa, pero no limitada, los autores de la invención dan una serie de ejemplos centrados en la preparación del producto, se proporciona la forma de obtención de las partículas de estradiol y progesterona para la formulación, así como la obtención del inyectable.

#### **Ejemplos**

35 Ejemplos para preparar partículas de estradiol y progesterona

Obtención de partículas de estradiol

Se funde y atomiza estradiol por centrifugación en un atomizador por congelación a una temperatura entre 165 y 190°C. En el mismo equipo, las microgotas formadas se congelan a una temperatura entre -20 y -5°C.

40 Las partículas sólidas obtenidas son cristalizadas de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente de EE.UU. 2005/0025827, consiguiendo formas estables de este principio activo.

Después, las partículas sólidas obtenidas se clasifican de acuerdo con su tamaño mediante un tamiz ultrasónico, considerando como adecuadas las que tienen un tamaño entre 1 y 100 micrómetros.

Las partículas obtenidas de la etapa anterior se esterilizan con óxido de etileno.

45 Obtención de partículas de progesterona

Se funde y atomiza progesterona por centrifugación en un atomizador por congelación, a una temperatura entre 130 y 170°C. En el mismo equipo, las microgotas formadas se congelan a una temperatura entre 60 y -20°C.

## ES 2 629 204 T3

Las partículas sólidas obtenidas se clasifican de acuerdo con su tamaño mediante un tamiz ultrasónico, considerando como adecuadas las que tienen un tamaño entre 1 y 100 micrómetros.

Después, las partículas de interés se cristalizan en una estufa, a una temperatura entre 50 y 105°C, consiguiendo formas estables de este principio activo.

5 Las partículas obtenidas de la etapa anterior se esterilizan con óxido de etileno.

A fin de conseguir el producto final, estas partículas estables de estradiol y progesterona se mezclan con un agente tensioactivo, un agente isosmótico y un conservante, en una modalidad preferida, como se ilustra en los siguientes ejemplos.

Los componentes usados podrían ser:

Agente tensioactivo	Polisorbato 20, polisorbato 80, sulfosuccinato de dioctilsodio, aceite de resina de polioxietileno.
Agente isosmótico	Cloruro de sodio, lactosa, trehalosa, manitol, glicerina, sacarosa
Agente para el aumento de la viscosidad	Carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 3350
Conservante	Metilparabeno, propilparabeno, fenol, tiomersal, m-cresol, clorobutanol, cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, 2-fenoxietanol
Agente para el ajuste del pH	Ácido clorhídrico, ácido fosfórico, hidróxido de sodio, ácido sulfúrico

10

Ejemplos de formulación que incluyen estradiol y progesterona

Ejemplo 1

Jeringuilla con polvo:

15 0,25 mg de partículas de estradiol estériles y 1,50 mg de partículas de progesterona estériles, obtenidas de acuerdo con el procedimiento anterior, se mezclan asépticamente en un mezclador V, obteniendo una mezcla homogénea. El producto obtenido se deposita asépticamente en jeringuillas, usando una máquina de llenado - tapón para jeringuillas.

Vehículo acuoso

Se prepara a partir de los siguientes componentes:

Componente	Fórmula unitaria
Metilparabeno	0,69 mg
Propilparabeno	0,08 mg
Manitol	24,00 mg
Carboximetilcelulosa sódica	0,38 mg
Polisorbato 80	0,10 mg
Agua para inyectables	0,50 ml
Ácido clorhídrico 1,0 N	Para ajustar el pH, si se necesita

20

Todas las materias primas son de grado farmacéutico.

Se disuelven los parabenos en agua para inyectables, caliente, y en la misma disolución se disuelven el manitol y la carboximetilcelulosa sódica.

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

## ES 2 629 204 T3

El pH de la disolución se ajusta a un valor entre 5,0 y 6,5. Esta disolución se esteriliza por filtración y se llena asépticamente con ella un vial en una máquina para este fin.

El producto, un polvo en dispersión, está compuesto de la jeringuilla con el polvo y el vial con el vehículo. Estos componentes se incorporan en un único producto en el momento de su administración.

- 5 Se consigue la obtención de una forma estable, lo que significa un compuesto inyectable, intramuscular o subcutáneo, de dosis única, que mantiene sus características físicas, fisico-químicas y microbiológicas durante al menos dos años, de una manera tal que los efectos terapéuticos no son afectados.

### Ejemplo 2

Jeringuilla con polvo:

- 10 0,50 mg de partículas de estradiol estériles y 15,0 mg de partículas de progesterona estériles, obtenidas de acuerdo con el procedimiento anterior, se mezclan asépticamente en un mezclador V, obteniendo una mezcla homogénea. El producto obtenido se deposita asépticamente en jeringuillas, usando una máquina de llenado - tapón para jeringuillas.

Vehículo acuoso

- 15 Se usan los siguientes componentes:

Componente	Fórmula unitaria
Metilparabeno	0,69 mg
Propilparabeno	0,08 mg
Manitol	24,00 mg
Carboximetilcelulosa sódica	0,38 mg
Polisorbato 80	0,10 mg
Agua para inyectables	0,50 ml
Ácido clorhídrico 1,0 N	Para ajustar el pH, si se necesita

Todas las materias primas son de grado farmacéutico.

Se disuelven los parabenos en agua para inyectables, caliente, y en la misma disolución se disuelven el manitol y la carboximetilcelulosa sódica.

- 20 Por separado, se disuelve el polisorbato en agua para inyectables y ambas disoluciones se incorporan.

El pH de la disolución se ajusta a un valor entre 5,0 y 6,5. Esta disolución se esteriliza por filtración y se llena asépticamente con ella un vial en una máquina para este fin.

El producto, un polvo en dispersión, está compuesto de la jeringuilla con el polvo y el vial con el vehículo. Estos componentes se incorporan en un único producto en el momento de su administración.

- 25 Se consigue la obtención de una forma estable, lo que significa un compuesto inyectable, intramuscular o subcutáneo, de dosis única, que mantiene sus características físicas, fisico-químicas y microbiológicas durante al menos dos años, de una manera tal que los efectos terapéuticos no son afectados.

### Ejemplo 3

Jeringuilla con polvo:

- 30 1,00 mg de partículas de estradiol estériles y 20,0 mg de partículas de progesterona estériles, obtenidas de acuerdo con el procedimiento anterior, se mezclan asépticamente en un mezclador V, obteniendo una mezcla homogénea. El producto obtenido se deposita asépticamente en jeringuillas, usando una máquina de llenado – tapón para jeringuillas.

Vehículo acuoso

- 35 Se usan los siguientes componentes:

## ES 2 629 204 T3

Componente	Fórmula unitaria
Metilparabeno	1,37 mg
Propilparabeno	0,15 mg
Manitol	48,00 mg
Carboximetilcelulosa sódica	0,75 mg
Polisorbato 80	0,20 mg
Agua para inyectables	1,0 ml
Ácido clorhídrico 1,0 N	Para ajustar el pH, si se necesita

Todas las materias primas son de grado farmacéutico.

Se disuelven los parabenos en agua para inyectables, caliente, y en la misma disolución se disuelven el manitol y la carboximetilcelulosa sódica.

- 5 Por separado, se disuelve el polisorbato en agua para inyectables y ambas disoluciones se incorporan.

El pH de la disolución se ajusta a un valor entre 5,0 y 6,5. Esta disolución se esteriliza por filtración y se llena asépticamente con ella un vial en una máquina para este fin.

El producto, un polvo en dispersión, está compuesto de la jeringuilla con el polvo y el vial con el vehículo. Estos componentes se incorporan en un único producto en el momento de su administración.

- 10 Se consigue la obtención de una forma estable, lo que significa un compuesto inyectable, intramuscular o subcutáneo, de dosis única, que mantiene sus características físicas, fisico-químicas y microbiológicas durante al menos dos años, de una manera tal que los efectos terapéuticos no son afectados.

Ejemplo 4

Jeringuilla con polvo:

- 15 0,25 mg de partículas de estradiol estériles y 15,0 mg de partículas de progesterona estériles obtenidas de acuerdo con el procedimiento anterior, se mezclan asépticamente en un mezclador V, obteniendo una mezcla homogénea. El producto obtenido se deposita asépticamente en jeringuillas, usando una máquina de llenado – tapón para jeringuillas.

Vehículo acuoso

- 20 Se usan 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, si se necesita

Todas las materias primas son de grado farmacéutico.

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

- 25 El pH de la disolución se ajusta a un valor entre 5,0 y 6,5. Esta disolución se esteriliza por filtración y se llena asépticamente con ella un vial en una máquina para este fin.

El producto, un polvo en dispersión, está compuesto de la jeringuilla con el polvo y el vial con el vehículo. Estos componentes se incorporan en un único producto en el momento de su administración.

## ES 2 629 204 T3

Se consigue la obtención de una forma estable, lo que significa un compuesto inyectable, intramuscular o subcutáneo, de dosis única, que mantiene sus características físicas, fisico-químicas y microbiológicas durante al menos dos años, de una manera tal que los efectos terapéuticos no son afectados.

Ejemplo 5

### 5 Jeringuilla con polvo:

1,00 mg de partículas de estradiol estériles y 20,0 mg de partículas de progesterona estériles, obtenidas de acuerdo con el procedimiento anterior, se mezclan asépticamente en un mezclador V, obteniendo una mezcla homogénea. El producto obtenido se deposita asépticamente en jeringuillas, usando una máquina de llenado – tapón para jeringuillas.

### 10 Vehículo acuoso

Se usan los siguientes componentes:

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, si se necesita

Todas las materias primas son de grado farmacéutico.

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

### 15 El pH de la disolución se ajusta a un valor entre 5,0 y 6,5. Esta disolución se esteriliza por filtración y se llena asépticamente con ella un vial en una máquina para este fin.

El producto, un polvo en dispersión, está compuesto de la jeringuilla con el polvo y el vial con el vehículo. Estos componentes se incorporan en un único producto en el momento de su administración.

### 20 Se consigue la obtención de una forma estable, lo que significa un compuesto inyectable, intramuscular o subcutáneo, de dosis única, que mantiene sus características físicas, fisico-químicas y microbiológicas durante al menos dos años, de una manera tal que los efectos terapéuticos no son afectados.

## Estudios clínicos

Eficacia

### 25 Se llevó a cabo un estudio clínico de eficacia y seguridad en 103 mujeres peri- y post-menopáusicas con sintomatología vasomotora y vulvovaginal, administrando tres dosis en suspensión de microesferas de Estradiol:Colesterol/Progesterona diferentes, administradas cada $30 \pm 3$ días, durante 6 meses consecutivos:

0,5 mg de estradiol / 15 mg de Progesterona

1,0 mg de estradiol / 20 mg de Progesterona

### 30 1,0 mg de estradiol / 30 mg de Progesterona

Los resultados de eficacia y seguridad se presentan a continuación.

Efecto sobre los síntomas vasomotores

### 35 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 $30 \pm 3$ 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 6 meses ( $n = 103$ ). Los tres niveles de dosis evaluados no presentaron entre ellos diferencias estadísticamente significativas en la disminución en el número de sofocos en la tercera y sexta administración \*, \*\* ( $p > 0,05$ ).

## ES 2 629 204 T3

Tabla 2. Número, media y porcentaje en la disminución de los sofocos totales por tratamiento y dosis administrada.

Tipo de tratamiento	Análisis	Evaluaciones (mensuales)							Valor p
		Basal	1	2	3*	4	5	6**	
A 0,5 mg E2 / 15 mg P4	n Media (DE)	38 165,84 (112,95)	38 104,68 (72,91)	38 60,34 (55,78)	37 49,11 (47,89)	35 39,97 (54,16)	34 39,29 (48,22)	34 27,09 (41,27)	p<0,05
	Porcentaje de disminución	0%	37%	64%	70%	76%	76%	84%	
B 1,0 mg E2 / 20 mg P4	n Media (DE)	29 174,76 (221,31)	27 102,93 (114,72)	26 50,73 (51,77)	25 23,36 (23,98)	24 27,46 (50,20)	24 23,42 (58,72)	24 18,54 (40,32)	p<0,05
	Porcentaje de disminución	0%	41%	71%	87%	84%	87%	89%	
C 1,0 mg E2 / 30 mg P4	n Media (DE)	36 220,19 (222,52)	33 124,33 (105,03)	32 67,28 (70,13)	29 39,21 (42,17)	26 32,88 (49,17)	26 21,00 (34,24)	26 16,23 (24,04)	p<0,05
	Porcentaje de disminución	0%	44%	69%	82%	85%	90%	93%	

Test de Friedman ( $p \leq 0,05$ )

\* $p=0,056$  tras la comparación de los tres grupos en la dosis 3.

5 \*\* $P=0,478$  tras la comparación de los tres grupos en la dosis 6.

La intensidad de los sofocos evaluada en el mes 6 presentó una disminución estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) a los tres niveles de dosis. En la evaluación a 3 meses, la disminución de sofocos moderados fue mayor en el tratamiento B (1,0 mg de E2/20 mg de P4) cuando se compara con los tratamientos A y C (0,5 mg de E2/15 mg de P4 y 1.0 mg de E2/30 mg de P4 respectivamente) ( $p \leq 0,05$ ).

10 Al final del procedimiento, no hubo diferencia significativa entre los tres tratamientos con respecto a las proporciones de disminución.

Tabla 3. Cambio en la intensidad de los sofocos en evaluaciones basales, intermedias y finales en cada tipo de tratamiento.

Severidad de los sofocos	Tratamientos											
	A				B				C			
	Basal n=38	Int n=37	Final n=34	Valor p	Basal n=29	Int n=25	Final n=24	Valor p	Basal n=36	Int n=29	Final n=26	Valor p
Ligeros, Media (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, Media (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, Media (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

Basal (-1 mes), intermedio (3<sup>er</sup> mes) y final (6<sup>o</sup> mes); Test de Friedman (p<0,05)

5 Efecto sobre los síntomas vulvovaginales

Los síntomas vulvovaginales disminuyeron considerablemente en los tres grupos (p<0,05).

La disuria desapareció en el grupo de 1 mg de Estradiol/30 mg de Progesterona (P4), aunque ello no fue estadísticamente relevante en el grupo de 1 mg de Estradiol (E2)/20 mg de Progesterona, probablemente porque en este grupo, a partir de la fase basal, la proporción fue más baja que en los grupos A y C.

10 La dispareunia tuvo una importante disminución en el grupo B (1,0 mg de E2/20 mg de P4) (p<0,05).

La proporción de voluntarias con sangrado post-coital fue baja en relación al resto de síntomas vulvovaginales en la fase basal, y 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 de E2 y 15 mg de P4				(B) 1,0 mg de E2 y 20 mg de P4				C 1,0 mg de E2 y 30 mg de P4			
	Basal n=38 %	Int n=37 %	Final n=34 %	Valor p	Basal n=29 %	Int n=25 %	Final n=24 %	Valor p	Basal n=36 %	Int n=29 %	Final n=26 %	Valor 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 vulvar y vaginal y prurito	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 post-coital	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. Test de Cochran (p<0,05).

Calidad de vida

La evaluación de la calidad de vida se hizo mediante la Escala de Utian. Los resultados se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Evaluación de la calidad de vida (Escala de Utian)

Dominio	Valor de referencia medio	Tratamientos											
		(A)				(B)				C			
		0,5 mg de E2 y 15 mg de P4				1,0 mg de E2 y 20 mg de P4				1,0 mg de E2 y 30 mg de P4			
		Basal	Int	Final	p	Basal	Int	Final	p	Basal	Int	Final	p
Media ocupacional (SD)	25	26,1 (8,0)	30,7 (5,5)	29,7 (7,0)	0,00 1	28,0 (8,0)	29,5 (6,1)	29,8 (5,6)	0,48 1	22,6 (9,6)	27,7 (6,0)	28,5 (5,6)	0,00 3
Media de salud (SD)	21	21,3 (5,4)	22,9 (4,4)	23,1 (4,0)	0,67 1	22,0 (5,1)	23,3 (4,8)	22,7 (4,2)	0,47 1	21,8 (6,1)	22,0 (4,3)	21,6 (3,1)	0,67 4
Media emocional (SD)	20	18,2 (4,7)	17,6 (3,7)	17,0 (3,3)	0,03 1	19,3 (4,3)	18,6 (3,7)	17,1 (4,1)	0,00 4	20,2 (5,2)	18,2 (4,2)	18,2 (4,3)	0,10 4
Media sexual (SD)	8	9,6 (3,5)	10,7 (2,4)	10,4 (2,3)	0,43 4	9,4 (3,6)	10,2 (3,1)	10,5 (2,7)	0,33 0	9,1 (2,9)	10,5 (2,1)	10,4 (2,6)	0,19 8
Media total (SD)	74	75,0 (16,8)	81,8 (10,3)	80,0 (11,9)	0,17 5	78,6 (12,2)	81,6 (10,5)	80,1 (11,1)	0,86 7	73,7 (17,7)	78,3 (9,9)	78,6 (10,1)	0,07 0

5 Basal: (-1 mes), int: (3 meses), final: 6º mes). Test de Friedman ( $p \leq 0,05$ ).

La Calidad de Vida (escala de Utian) de los participantes mostró un aumento significativo ( $p \leq 0,05$ ) en los dominios ocupacionales (tratamientos A y C) y emocionales (tratamientos A y B), los dominios de salud y sexual no mostraron una mejora significativa ( $p > 0,05$ ).

Seguridad

10 En un estudio de monitorización a 6 meses llevado a cabo en 103 mujeres peri- y post-menopáusicas (con útero intacto) que fueron tratadas cada  $30 \pm 3$  días con una inyección intramuscular de una suspensión acuosa de microesferas de Estradiol/Progesterona, la seguridad endometrial se evaluó usando los siguientes parámetros: grosor endometrial, identificado mediante ultrasonidos endovaginales, y biopsia endometrial.

15 Resultado de los estudios de ultrasonidos.

El grosor endometrial basal en el grupo peri-menopáusico fue 5,4 mm, y el valor final 4,9 mm. En el grupo post-menopáusico, el grosor endometrial basal fue 3,4 mm y el valor final 3,0 mm.

Resultado de la biopsia endometrial

20 Se llevaron a cabo un total de 55 biopsias endometriales, en las que, después de 6 meses de tratamiento continuo, no se encontró reporte histológico de hiperplasia endometrial.

La Tabla 6 presenta los resultados de esta evaluación.

## ES 2 629 204 T3

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

Características	(A)	(B)	(C)
	0,5 mg de E2/15 mg de P4 n=38	1,0 mg de E2/20 mg de P4 n=29	1,0 mg de E2/30 mg de P4 n=36
Nº de 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

Efecto sobre el patrón de sangrado o manchado uterino.

5 Los efectos de la suspensión inyectable de microesferas de Estradiol/Progesterona sobre el sangrado o manchado uterino se registraron durante 6 meses consecutivos en el diario de la paciente, y se reportaron en las visitas programadas. Los resultados se muestran en las Tablas 7 y 8.

En 58 mujeres peri-menopáusicas, la duración de los días de manchado/sangrado de su patrón basal, se mantuvo sin cambios en todos los ciclos de seis tratamientos con las tres dosis.

10 Tabla 7. Días de manchado/sangrado en cada evaluación por tipo de tratamiento en mujeres peri-menopáusicas.

Variables	Análisis	Evaluación (mes)						
		Basal y comienzo del tratamiento	1º	2º	3º	4º	5º	6º
Tratamiento A n=22								
Manchado	n	9	11	11	10	10	9	8
	días de media	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 de media	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 de media	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)

ES 2 629 204 T3

Sangrado	n	8	11	9	8	10	9	11
	días de media	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)
Tratamiento C n=21								
Manchado	n	7	10	11	9	9	10	10
	días de media	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)	(1,0-9,0)	(1,0-21,0)	(1,0-11,0)
Sangrado	n	7	8	8	7	10	7	8
	días de media	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)

De las 45 mujeres post-menopáusicas, el grupo que presentó la proporción más grande de episodios de manchado/sangrado fue el de las que recibieron el tratamiento de 1 mg de Estradiol/30 mg de Progesterona (6 de cada 15 mujeres) con duración de 15 días.

5 Tabla 8. Días de manchado/sangrado medios en cada evaluación por tipo de tratamiento en mujeres post-menopáusicas.

Variables	Análisis	Evaluación (mes)						
		Basal y comienzo del tratamiento	1°	2°	3°	4°	5°	6°
Tratamiento A n=16								
Manchado	n	1	1	-	1	-	-	1
	días de media	2,0	1,0	-	2,0	-	-	3,0
	(min-max)	(2,0)	(1,0)	-	(2,0)	-	-	(3,0)
Sangrado	n	-	-	-	1	-	-	1
	días de media	-	-	-	4,0	-	-	1,0
	(min-max)	-	-	-	(4,0)	-	-	(1,0)
Tratamiento B n=14								

ES 2 629 204 T3

Manchado	n	1	-	1	3	2	3	1
	días de media	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 de media	-	-	4,0	1,0	-	2,0	-
	(min-max)	-	-	(4,0)	(1,0)	-	(2,0)	-
Tratamiento C n=15								
Manchado	n	-	2	3	6	4	5	6
	días de media	-	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 de media	-	-	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

5 Los tres tratamientos mostraron tolerabilidad local y sistémica exitosa después de la administración de 545 inyecciones mensuales. Los eventos adversos observados con frecuencia muy común ( $\geq 10\%$ ) y común ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ) se presentan en la Tabla 9.

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 se observó como un evento común en los tres tratamientos evaluados.

10 En relación a los eventos sistémicos adversos, el dolor de cabeza, seguido de la mastalgia, fueron los eventos observados como muy comunes; la irritabilidad, náuseas, ansiedad y visión borrosa se observaron como eventos comunes en todo el estudio.

Tabla 9 Efectos secundarios con clasificación de muy comunes y comunes

Sistema afectado	Eventos	Muy comunes ( $\geq 10\%$ )			Comunes ( $\geq 1\%$ a $< 10\%$ )		
		A n=38	B n=29	C n=36	A n=38	B n=29	C n=36
General	Calambres	--	--	--	✓	--	--
	Dolor de cabeza	✓	✓	✓	--	--	--
Cardiovascular	Palpitaciones	--	--	--	--	✓	--
	Insuficiencia vascular periférica	--	--	--	--	--	✓
	Taquicardia	--	--	--	--	✓	--

ES 2 629 204 T3

Digestivo	Cólico hipogástrico	--	--	--	✓	--	--
	Anorexia	--	--	--	--	✓	--
	Apetito aumentado	--	--	--	--	✓	--
	Náusea	--	--	--	--	--	✓
Nutricional Metabólico	Dislipidemia	--	--	--	✓	--	✓
	Hiperlipidemia	--	--	--	--	--	✓
Músculo-esquelético	Artralgia	--	--	--	✓	--	✓
	Mialgia	--	--	--	✓	--	✓
	Dolor de huesos	--	--	--	--	--	✓
Nervioso	Depresión	--	--	--	✓	--	--
	Agresividad	--	--	--	--	--	✓
	Angustia	--	--	--	--	--	✓
	Ansiedad	--	--	--	--	--	✓
	Fobia nocturna	--	--	--	--	--	✓
	Insomnio	--	--	--	✓	--	✓
	Irritabilidad	--	--	--	✓	✓	✓
	Náusea	--	--	--	✓	✓	✓
	Nerviosismo	--	--	--	✓	✓	✓
Dermatológico (en el sitio de la aplicación)	Ardor	--	--	--	--	✓	✓
	Crecimiento	--	--	--	✓	✓	✓
	Dolor	✓	✓	✓	--	--	
	Equimosis	--	--	--	--	--	✓
	Endurecimiento	--	--	--	--	--	✓
	Edema	--	--	--	✓	--	--
	Eritema	--	--	--	--	✓	--
Órganos sensoriales	Visión borrosa	--	--	--	✓	✓	✓
	Alteraciones visuales	--	--	--	--	--	✓
Genitourinario	Aumento del grosor endometrial	--	--	--	✓	✓	--
	Aumento del sangrado menstrual	--	--	--	--	--	✓
	Cólico menstrual	--	--	--	--	✓	--
	Cambios fibroquísticos de las mamas	--	--	--	✓	--	--
	Decaimiento quístico	--	--	--	--	✓	--

	Inflamación pélvica	--	✓	--	✓	--	✓
	Mastalgia	✓		✓	--	✓	--
	Retención de líquidos	--	--	--	✓	✓	--

Resumen de eficacia y seguridad

Eficacia

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

La reducción de los síntomas vasomotores el final del sexto mes de tratamiento fue:

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.

Los síntomas vulvovaginales mostraron tendencia a disminuir con los 3 tratamientos, con diferencia estadística significativa en el tratamiento con 1 mg de E2/20 mg de P4.

15 La Calidad de Vida (medida en la escala de UTLAN) de las mujeres que participaron en el estudio tiene una mejora significativa ( $p < 0,05$ ) en los dominios ocupacional (tratamientos A y C) y emocional (tratamientos A y B) y en el dominio de salud y sexo no hubo mejora significativa ( $p > 0,05$ ).

Seguridad

20 Se evaluó mediante el registro de patrones de manchado/sangrado y los efectos adversos reflejados en tolerabilidad; local, sistémica, y al cambio de las condiciones endometriales.

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

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

30 En la evaluación de la tolerabilidad, el síntoma más común fue el dolor en el sitio de la aplicación, en el tratamiento de 1,0 mg de E2/30 mg de P4 en 6,29%, en el tratamiento de 1,0 mg de E2+20 mg de P4 en 5,26% y en el tratamiento de 0,5 mg de E2/15 mg de P4 en 4,1%, pero en ningún caso fue ello una razón para el abandono.

Los eventos adversos sistémicos con relación definida, 8 de 317 en total, representaron el 2,5% del total de los eventos registrados. En el primer lugar de frecuencia se registraron: Mialgia (3 de 317 = 0,95%) en referencia al grupo del abdomen/pélvico, y en segundo lugar mastalgia (2 de 317 = 0,63%), como los eventos más frecuentes con relación al Estradiol y Progesterona.

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

40 No se observó compromiso de la salud endometrial con el uso de los tratamientos en la muestra analizada. La evaluación de la seguridad endometrial se llevó a cabo mediante ultrasonidos en una submuestra de voluntarias mediante biopsia endometrial. El resultado de los ultrasonidos mostró que el grosor endometrial medio fue inferior a 5 mm, tanto en las mujeres peri-menopáusicas como post-menopáusicas, y las biopsias endometriales no reportaron aparición de hiperplasia.

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

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una formulación farmacéutica parenteral en suspensión, de liberación sostenida, que contiene partículas de estradiol y progesterona suspendidas adecuadas para el reemplazo hormonal en hembras de mamíferos en dosis baja o ultrabaja, en la forma de una suspensión inyectable formada por partículas de estradiol, partículas de progesterona, un agente tensioactivo, un agente isosmótico, un agente para el aumento de la viscosidad y uno o más conservantes, caracterizada por que:
- la formulación de dosis baja comprende entre 0,5 mg de estradiol y 75 mg de progesterona y 1,0 mg de estradiol y 20 mg de progesterona, y
- la formulación de dosis ultrabaja comprende 0,25 a 0,50 mg de estradiol y 15,0 mg de progesterona.
- 10 2. Una formulación farmacéutica parenteral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las partículas de estradiol son de un tamaño entre 1 y 100 micrómetros.
3. Una formulación farmacéutica parenteral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las partículas de progesterona tienen un tamaño entre 1 y 100 micrómetros.
- 15 4. Una formulación farmacéutica parenteral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el producto obtenido es una suspensión.
5. Una formulación farmacéutica parenteral de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en la que el producto se aplica en una forma farmacéutica parenteral.
6. Una formulación farmacéutica parenteral de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la forma farmacéutica parenteral es intramuscular.
- 20 7. Una formulación farmacéutica parenteral de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la forma farmacéutica parenteral es subcutánea.
8. Una formulación farmacéutica parenteral de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la forma farmacéutica parenteral es intradérmica.
- 25 9. Una formulación farmacéutica parenteral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los agentes tensioactivos se seleccionan del grupo que consiste en: polisorbato 20, polisorbato 80, sulfosuccinato de dioctilsodio y aceite de ricino de polioxietileno.
10. Una formulación farmacéutica parenteral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los agentes isosmóticos se seleccionan del grupo que consiste en: cloruro de sodio, lactosa, trehalosa, manitol, glicerina y sacarosa.
- 30 11. Una formulación farmacéutica parenteral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los conservantes se seleccionan del grupo que consiste en: metilparabeno, propilparabeno, fenol, tiomersal, m-cresol, clorobutanol, cloruro de benzalconio, alcohol bencilico y 2-fenoxietanol.
- 35 12. Una formulación farmacéutica parenteral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los agentes para el aumento de la viscosidad se eligen del grupo que consiste en: carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 3350.
13. Una formulación farmacéutica parenteral de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el pH de la forma inyectable está entre 4 y 7.
- 40 14. Un procedimiento para obtener partículas de estradiol, procedimiento que comprende:
- fundir y atomizar estradiol por centrifugación en un atomizador de pulverización-congelación a una temperatura entre 165 y 190°C;
- en el mismo equipo, las microgotas formadas se congelan a una temperatura entre -20 y -5°C;
- cristalizar las partículas sólidas obtenidas;
- clasificar las partículas sólidas obtenidas según el tamaño mediante un tamiz ultrasónico y separar las partículas sólidas que tienen un tamaño entre 1 y 100 micrómetros; y
- 45 esterilizar las partículas obtenidas de la etapa anterior con óxido de etileno.
15. Un procedimiento para obtener partículas de progesterona, procedimiento que comprende:
- fundir y atomizar progesterona por centrifugación en un atomizador de pulverización-congelación a una temperatura entre 130 y 170°C;

## ES 2 629 204 T3

en el mismo equipo, las microgotas formadas se congelan a una temperatura entre -60 y -20°C;

clasificar las partículas sólidas obtenidas según el tamaño mediante un tamiz ultrasónico y separar las partículas sólidas que tienen un tamaño entre 1 y 100 micrómetros;

cristalizar las partículas de interés en una estufa a una temperatura entre 50 y 105°C; y

5 esterilizar las partículas obtenidas de la etapa anterior con óxido de etileno.

16. Los procedimientos de la reivindicación 14 o bien la reivindicación 15, en donde estas partículas estables de estradiol y progesterona se mezclan con un agente tensioactivo, un agente isosmótico y un conservante.

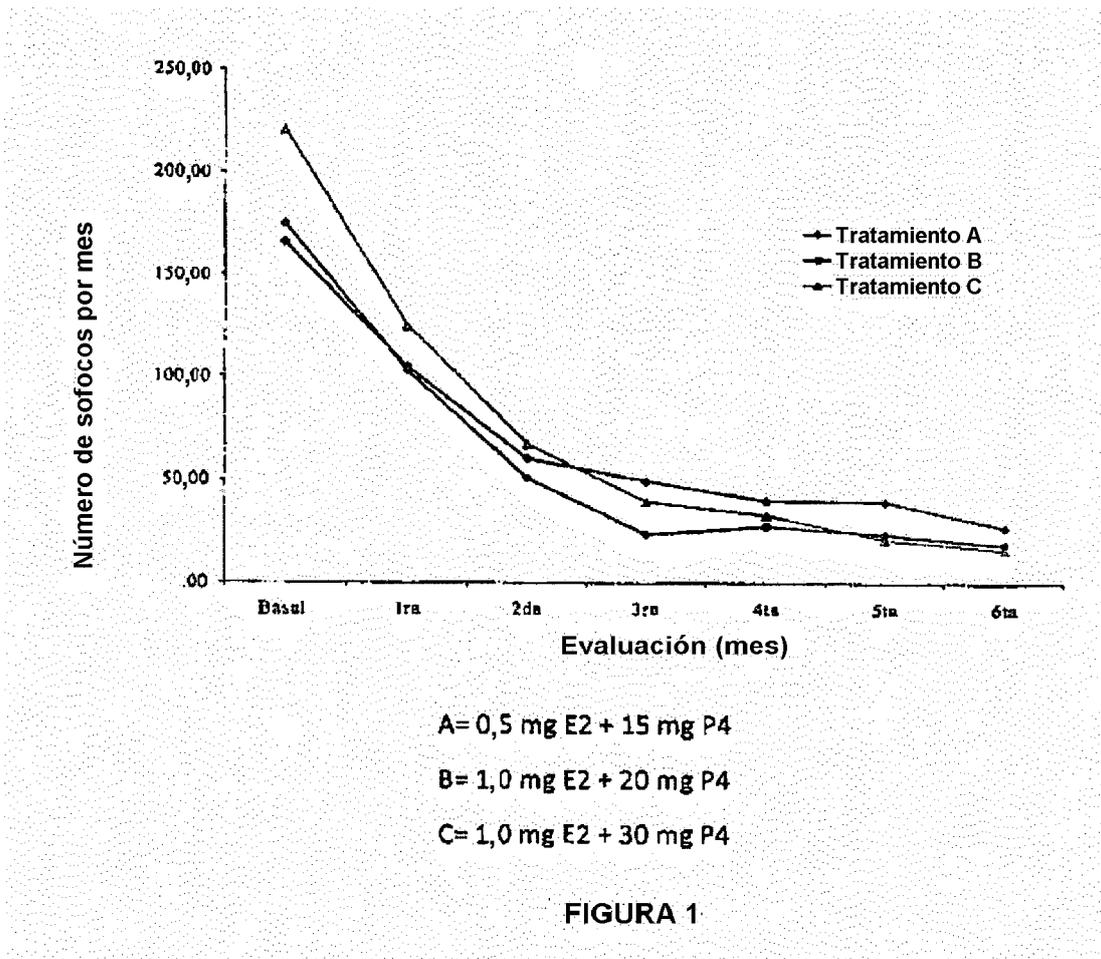
17. El procedimiento de la reivindicación 16, en donde los componentes son uno cualquiera o más de:

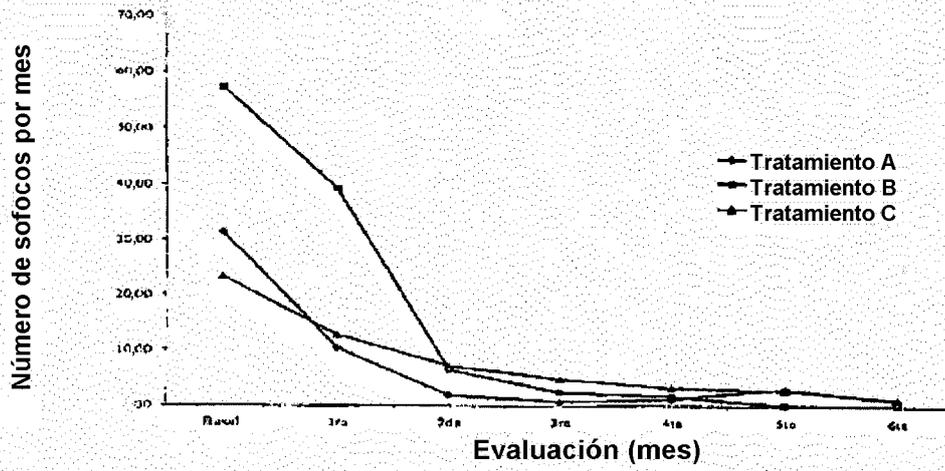
10 A. Agente tensioactivo: polisorbato 20, polisorbato 80, sulfosuccinato de dioctilsodio y/o aceite de ricino de polioxietileno;

B. Agente isosmótico: cloruro de sodio, lactosa, trehalosa, manitol, glicerina y/o sacarosa;

C. Conservante: metilparabeno, propilparabeno, fenol, tiomersal, m-cresol, clorobutanol, cloruro de benzalconio, alcohol bencílico y 2-fenoxietanol.

15



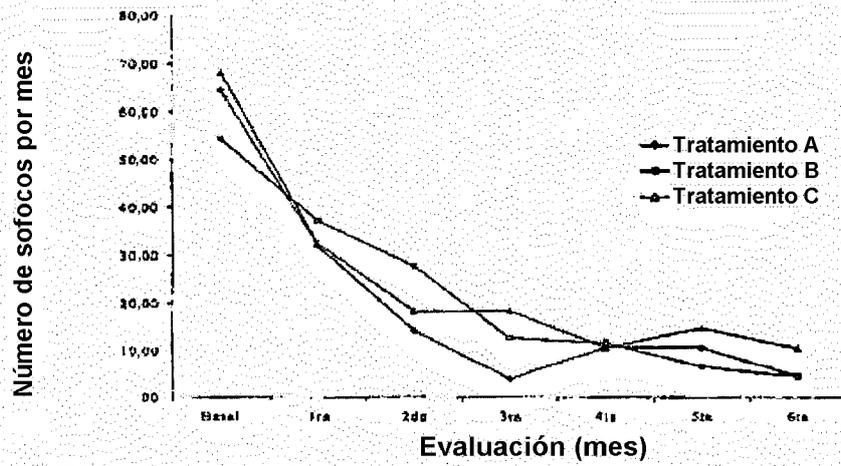


A= 0,5 mg E2 + 15 mg P4

B= 1,0 mg E2 + 20 mg P4

C= 1,0 mg E2 + 30 mg P4

**FIGURA 2**



A= 0,5 mg E2 + 15 mg P4

B= 1,0 mg E2 + 20 mg P4

C= 1,0 mg E2 + 30 mg P4

**FIGURA 3**