

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombre y Apellidos o Razón Social

SCHERING AKTIENGES. LLSCHAFT

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ALEMANIA

Departamento o Estado

Ciudad

13342 BERLIN

Dirección

MULLERSTRASSE 178

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

DRA. MARGARITA CASILLANOS ABONDANO

Dirección

CRA 9 No. 93 09, BOGOTÁ COLOMBIA

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

(VER ANEXO No 1) (Fol 3)

Dirección y Domicilio

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

**DROSPIRENONA PARA TERAPIA DE REPLAZO DE
HORMONAS**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI



NO



(33) País

EP

(32) Fecha

18/01/00

(31) No. Solicitud

00200183 2

SE REIVINDICA BRIEFEMENTE LA PRIORIDAD DERIVADA DE ESTA SOLICITUD DE CONFORMIDAD CON EL ART. 4
DEL CONVENIO DE PARÍS VIGENTE EN LA LEY 178 DEL 28 DE DICIEMBRE DE 1994

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/56

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende como un primer ingrediente activo un estrógeno, tal como estradiol o valerato de estradiol, en cantidades suficientes para tratar desórdenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes de estrógeno en mujeres, y como un segundo ingrediente activo ~~6β~~, ~~7β~~; ~~15β~~; ~~16β~~-dimetilen-3-oxo-17α-preg-4-eno-21, 17-carbolac-tona (drospirenona, DRSP) en cantidades suficientes para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno es útil para, entre otros, tratar mujeres peri-menopáusicas, menopáusicas y post-menopáusicas. Esta composición puede ser utilizada para terapia de reemplazo de hormonas puede ser administrada como una preparación farmacéutica multi-fásica. Esta terapia de combinación puede comprender administración continua, secuencial o interrumpida, o combinaciones de las mismas, de DRSP y estrógeno cada uno opcionalmente en forma micronizada.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C.	☐
Recibo de la tasa respectiva	☒
Si reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)	☐
Traducción oficial	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo proplearios según formato	☒
T arjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para resumen o para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

Margarita Cardona
FIRMA DEL APODERADO

CC.39 '779.654 Usequen

T.P.A No. 70819 del Consejo

Superior de la Judicatura

1521 ENE 2001

ANEX No.1

INVENTORES

- | | |
|--------------------------|---|
| 1. Wolfgang HEIL | Münchener Strasse 26/27
D-10825 Berlin
ALEMANIA |
| 2. Jürgen HILMANN | Ugandastrasse 9
D-13351 Berlin
ALEMANIA |
| 3. Ralph LIPP | Holzungsweg 63 D
D-14169 Berlin
ALEMANIA. |
| 4. Rolf SCHÜRMANN | Schottmüllerstr. 54, D.
D-14167 Berlin
ALEMANIA. |



4802
3A
4

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 899176000 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 1,056
FECHA : ENERO 16 DE 2001

Superintendencia de Industria y Comercio
Calle 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: 382 0840 Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ALJANDRO MESA GONZALEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3032637	676,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	676,000.00
		TOTAL :	\$ 676,000.00

SOL: SEISCIENTOS OCHOCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

MEMORIA DESCRIPTIVA

DE LA

PATENTE DE INVENCION

SOBRE

**"DROSPIRENONA PARA TERAPIA DE REEMPLAZO
DE HORMONAS"**

SOLICITADA POR : SCHERING

AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO : MÜLLERSTRASSE 178

13342 BERLIN

ALEMANIA

APODERADA: DRA.: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

BOGOTÁ - COLOMBIA

DROSPIRENONA PARA TERAPIA DE REEMPLAZO DE HORMONAS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende drospirenona y estrógeno, y a métodos de terapia de reemplazo de hormonas mediante la administración de drospirenona y estrógeno a mujeres deficientes en estrógeno.

ANTECEDENTES GENERALES DE LA INVENCION

El incremento en la expectativa de vida y consecuente incremento en el número de mujeres peri- y post-menopáusicas ha conducido a un incremento en la conciencia pública y médica sobre el período de transición climatérico en la fase de reproducción de la mujer. La menopausia, la última menstruación, ocurre entre las edades de 45 y 55 en la mayoría de las mujeres. Muchos factores, incluyendo raza, genética, nutrición, altitud, el fumar, número de nacimientos vivos, el uso de anticoncepción hormonal, longitud del ciclo menstrual y la edad de desarrollo en la pubertad, han sido atribuidos, correctamente o erróneamente, como afectando la edad del último período menstrual.

Durante estas fases de la vida, la actividad endocrina femenina sufre una serie de cambios, con el resultado de que el bienestar físico y psicológico de muchas mujeres es afectado adversamente. La terapia de reemplazo de hormonas ha tenido como objetivo mejorar la calidad de vida de las mujeres durante este proceso de envejecimiento natural para aliviar los síntomas asociados con este tiempo de transición y reducir la probabilidad o disminuir la progresión de desórdenes y enfermedades asociadas con actividad hormonal reducida.

La drospirenona es conocida a partir de la DE 26 52 761 en la cual se describe su uso como un diurético.

La actividad del tipo gestágeno de la drospirenona y su consecuente utilidad como un agente anticonceptivo a niveles de dosis de 0,5-50 mg está descrita en la DE 30 22 337.

El uso y rol de progestógenos en formas opuestas de terapia de reemplazo de hormonas ha sido estudiado por la comunidad científica (Lobo R.A., 1992; Sobel N.B., 1994) como lo han sido los regímenes que comprenden estrógenos y progestógenos (Corson S.L., 1993; Jones K.P., 1992).

- 5 El uso de una preparación para terapia de sustitución y para anticoncepción oral que comprende al menos un progestágeno y al menos un estrógeno, en donde la dosis de estrógeno varía con una periodicidad tal que la pérdida de sangre es evitada sustancialmente, está descripta en la PCT/EP94/02997.

RESUMEN DE LA INVENCION

- 10 La invención se refiere en un primer aspecto a una composición farmacéutica que comprende como un primer agente activo, un estrógeno (o un derivado natural o sintético del mismo) en cantidades suficientes para tratar enfermedades, desórdenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes de estrógeno en mujeres, y como un segundo agente activo, $6\beta,7\beta;15\beta;16\beta$ -dimetilen-3-oxo-17 α -
15 preg-4-eno-21,17-carbolac-tona (drospirenona) en cantidades suficientes para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno, junto con excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

- En un segundo aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende como un primer agente activo estradiol en cantidades correspon-
- 20 dientes a una dosis diaria de 1 a 3 mg para tratar enfermedades, desórdenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes de estrógeno en mujeres, y como un segundo agente activo $6\beta,7\beta;15\beta;16\beta$ -dimetilen-3-oxo-17 α -preg-4-eno-21,17-carbolactona (drospirenona) en cantidades correspondientes a una dosis diaria de 1 a 3,5 mg para proteger el endometrio de los efectos adversos del
25 estrógeno, junto con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de una combinación de estrógeno y drospirenona para la preparación de un medicamento en donde la cantidad de estrógeno es suficiente para tratar enfermedades, desórdenes y síntomas asociados

con niveles endógenos deficientes de estrógeno en y la cantidad de drospirenona es suficiente para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método de tratamiento de enfermedades, desórdenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes de estrógeno en mujeres que comprende administrar estrógeno en cantidades
5 suficientes para aliviar dichos síntomas y drospirenona en cantidades suficientes para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno.

Más aún, la invención se refiere a un método de tratamiento y prevención de enfermedades, desórdenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes
10 de estrógeno en mujeres que comprende administrar estradiol en cantidades correspondientes a dosis diarias de 1 a 3 mg, tales como 1, 2 o 3 mg, y drospirenona en cantidades correspondientes a dosis diarias de 1 a 3,5 mg, tales como 1, 1,5, 2, 2,5, 3 o 3,5 mg.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

15 En el presente contexto, el término ciclo en sí mismo o cuando está asociado con el término menstrual está destinado a significar el número de días entre menstruaciones en una mujer. Puede estar en el rango desde 21-31 días, típicamente 28 días.

En el presente contexto, el término menopausia es entendido como la última
20 menstruación natural (inducida por el ovario). Es un único evento y un resultado de una disfunción dependiente de la edad de los folículos del ovario. La menopausia resulta de la disminución de los ovarios en su producción de las hormonas sexuales estrógeno y progesterona. Cuando el número de folículos cae por debajo de un cierto umbral (un umbral de sangrado), los ovarios no pueden producir más
25 folículos maduros y hormonas sexuales. La capacidad de reproducción cesa con la menopausia.

La fase peri-menopáusica empieza con el comienzo de los síntomas climatéricos cuando el ciclo se torna irregular y termina un año después de la menopausia. El

final de la fase peri-menopáusica puede ser identificado luego de un prolongado período de tiempo sin sangrado. La post-menopausia es la fase que comienza en la menopausia y continúa hasta la muerte.

Un objetivo principal de la terapia de reemplazo de hormonas es restaurar los niveles de las hormonas esteroides sexuales en mujeres naturalmente o prematuramente pre-menopáusicas, menopáusicas y post-menopáusicas o establecer estos niveles en mujeres hipogonádicas.

La monoterapia, también referida como terapia no-opuesta, es el tratamiento con estrógenos solos. Los estrógenos exógenos estimulan la proliferación del endometrio. En la monoterapia con estrógeno, el efecto opuesto de la progesterona, que termina la proliferación, está ausente. La fase de descamación, durante la cual las capas superiores del endometrio son desprendidas, no ocurre y la proliferación del endometrio se produce en un mayor grado que en las fases hasta allí, incluyendo la fase pre-menopáusica. El resultado es hiperplasia, un factor de riesgo para cáncer endometrial.

La terapia de combinación, también referida como terapia opuesta, es un tratamiento en donde un progestágeno es agregado para proteger el endometrio de la hiperplasia.

El uso de progesterona natural en la terapia de combinación está limitado por la baja biodisponibilidad de progesterona natural, incluso en forma micronizada. Significativamente, se ha hallado que la terapia de combinación que comprende el uso de drospirenona como un progestágeno, es destacablemente efectiva. La drospirenona (DRSP), un derivado 17- α -espirolactona, es un progestágeno sintético que tiene un perfil fisiológico sorprendentemente similar a la progesterona pero con notablemente mejor biodisponibilidad. Es el primer progestágeno sintético que tiene un perfil farmacológico similar a la progesterona en el sentido de que es antiestrogénico, antiandrogénico y tiene actividad antimineralcorticoide.

La invención engloba una composición farmacéutica que comprende un estrógeno, o derivado natural o sintético del mismo, en cantidades suficientes para tratar enfermedades, desórdenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes de estrógeno en mujeres, y como un segundo agente activo, $6\beta,7\beta;15\beta;16\beta$ -
5 dimetilen-3-oxo-17 α -preg-4-eno-21,17-carbolactona (drospirenona) en cantidades suficientes para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno, junto con excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

Aparte de las sustancias activas en sí mismas, se prevé que un éster o prodroga de drospirenona puede ser empleado en la presente composición, por ej. un oximinopregnano carbolactona como se describe en la WO 98/24801.
10

Los niveles deficientes de estrógeno pueden ocurrir debido a una variedad de razones. La composición puede ser tal que es adecuada para niveles deficientes de estrógeno, independientemente de la causa. Las causas prevenidas por la terapia son, pero no están limitadas a, menopausia natural, peri-menopausia, post-
15 menopausia, hipogonadismo, castración o falla ovárica primaria.

Los bajos niveles de estrógeno, independientemente de la causa, conducen a una calidad de vida disminuida en su conjunto para las mujeres. Los síntomas, enfermedades y desórdenes comprenden desde meros inconvenientes hasta amenaza a la vida. La composición de esta terapia acelera la efectiva mitigación de todos
20 los signos fisiológicos y psicológicos de la deficiencia en estrógeno.

Los síntomas transitorios, tales como signos vasomotores y síntomas psicológicos están ciertamente incluidos dentro del ámbito de la terapia. Los signos vasomotores comprenden pero no están limitados a acaloramientos, ataques de transpiración tales como sudores nocturnos, y palpitaciones. Los síntomas psicológicos
25 cos de la deficiencia en estrógeno comprenden, pero no están limitados a, insomnio y otros desórdenes del sueño, mala memoria, pérdida de confianza, cambios de humor, ansiedad, pérdida de la libido, dificultades de concentración, difi-

cultad en la toma de decisiones, energía y empuje disminuidos, irritabilidad, y ataques de llanto.

El tratamiento de los síntomas anteriormente mencionados puede estar asociado con la fase peri-menopáusica de la vida de una mujer o después, a veces mucho después de la menopausia. Se anticipa que la invención es aplicable a estos y otros síntomas transitorios durante la fase peri-menopáusica, menopausia, o fase post-menopáusica. Más aún, los síntomas anteriormente mencionados pueden ser mitigados si la causa de la deficiencia de estrógeno es hipogonadismo, castración o falla ovárica primaria.

- 10 En otra realización de la invención, la terapia es utilizada para el tratamiento de los efectos permanentes de la deficiencia en estrógeno. Los efectos permanentes comprenden cambios físicos tales como atrofia urogenital, atrofia de los senos, enfermedad cardiovascular, cambios en distribución del vello, espesor del cabello, cambios en la condición de la piel y osteoporosis.
- 15 La atrofia urogenital, las condiciones asociadas con ella tales como sequedad vaginal, incremento en el pH vaginal y subsecuentes cambios en la flora, o eventos que conducen a tal atrofia, tales como disminución en la vascularidad, fragmentación de fibras elásticas, fusión de fibras de colágeno, o disminución en el volumen celular son síntomas considerados particularmente relevantes para esta terapia. Más aún, la invención es considerada relevante para otros cambios urogenitales asociados con deficiencia de estrógeno tales como disminuciones en la longitud y/o diámetro de la vagina, disminuciones en la producción de mucus, cambios en la población celular, disminuciones en la producción de glicógeno, disminuciones en el crecimiento de lactobacilos o incrementos en el crecimiento de estreptococos, estafilococos o bacilos coliformes. Otros cambios asociados que se consideran prevenibles mediante la invención son aquéllos que pueden tornar a la vagina susceptible de daño o infección, tales como descargas exudativas, vagini-

tis y dispareunia. Más aún, las infecciones del tracto urinario y la incontinencia son otros síntomas comunes asociados con niveles de estrógeno disminuidos.

Otras realizaciones de la invención incluyen la prevención o mitigación de los cambios físicos asociados con deficiencia de estrógeno, tales como cambios en la piel, cambios en la distribución del vello, espesor del cabello, atrofia de los senos, u osteoporosis.

La prevención y control de la osteoporosis, más notablemente la osteoporosis post-menopáusica, es una realización particularmente interesante de la invención. Más aún, la desmineralización de los huesos, la reducción de la masa y densidad óseas, adelgazamiento e interrupción de la trabécula, y/o consecuente incremento en fracturas óseas o deformaciones óseas son consideradas particularmente relevantes. El tratamiento profiláctico de la osteoporosis es una aplicación terapéutica interesante de la invención.

Una realización particularmente interesante de la invención comprende el uso de la composición para disminuir la frecuencia, persistencia, duración y/o severidad de los acaloramientos, ataques de transpiración, palpitaciones, desórdenes del sueño, cambios de humor, nerviosidad, ansiedad, mala memoria, pérdida de confianza, pérdida de libido, pobre concentración, energía disminuida, empuje disminuido, irritabilidad, atrofia urogenital, atrofia de los senos, enfermedad cardiovascular, cambios en la distribución del vello, espesor del cabello, cambios en la condición de la piel y osteoporosis, más notablemente acaloramientos, ataques de transpiración, palpitaciones, desórdenes del sueño, cambios de humor, nerviosidad, ansiedad, atrofia urogenital, atrofia de los senos o para la prevención o control de la osteoporosis.

La composición farmacéutica para Terapia de Reemplazo de Hormonas (HRT) aquí descrita, comprende estrógeno. En las realizaciones preferidas, el estrógeno es seleccionado del grupo que consiste de estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, etinil estradiol, estrona, estriol, succinato

de estriol y estrógenos conjugados, incluyendo estrógenos equino conjugados tal como sulfato de estrona, sulfato de 17 β -estradiol, sulfato de 17 α -estradiol, sulfato de equilino, sulfato de 17 β -dihidroequilino, sulfato de 17 α -dihidroequilino, sulfato de equilenino, sulfato de 17 β -dihidroequilenino y sulfato de 17 α -dihidroequilenino o mezclas de los mismos. Los estrógenos particularmente interesantes están seleccionados del grupo que consiste de estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona, y sulfato de estrona o mezclas de los mismos, notablemente estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol y sulfamatos de estradiol. Mas preferidos son estradiol o sulfamatos de estradiol, particularmente estradiol.

Pensadas como particularmente relevantes son las formas micronizadas de estrógenos, tal como estradiol micronizado, sulfamatos de estradiol micronizados, valerato de estradiol micronizado, benzoato de estradiol micronizado, estrona micronizada, o sulfato de estrona micronizada o mezclas de los mismos, notablemente estradiol micronizado, valerato de estradiol micronizado, benzoato de estradiol micronizado o sulfamatos de estradiol micronizados. Más preferido es estradiol micronizado o sulfamatos de estradiol micronizados, particularmente estradiol micronizado.

En ciertas realizaciones de la invención, en donde la composición comprende más de un estrógeno, uno o más estrógenos pueden estar en forma micronizada, tal como 2 o todo el estrógeno.

Más aún, una interesante realización de la invención comprende una composición en donde la drospirenona (DRSP) está en forma micronizada, tal que uno o ambos estrógeno y DRSP están en forma micronizada, preferiblemente ambos estrógeno y DRSP están en forma micronizada.

La drospirenona, que puede ser preparada sustancialmente como se describe en por ej. US 4.129.564 o WO 98/06738, es una sustancia escasamente soluble en agua y en buffers acuosos a diversos valores de pH. Además, la drospirenona se

reordena a un isómero inactivo bajo condiciones ácidas y se hidroliza bajo condiciones alcalinas. Para asegurar buena biodisponibilidad del compuesto, es por lo tanto provisto ventajosamente en una forma que promueve una rápida disolución del mismo.

- 5 Se ha encontrado que cuando la drospirenona es provista en forma micronizada en una composición farmacéutica, la rápida disolución del compuesto activo a partir de la composición ocurre in vitro. Una sustancia micronizada es tal que un lote de ensayo (aproximadamente 200 mg) de las partículas, partículas de drospirenona en este caso, tienen un área superficial de más de 10.000 cm²/g, y tiene
- 10 la siguiente distribución de tamaño de partículas para drospirenona como se determina bajo el microscopio: no más de 2 partículas en un dado lote (aproximadamente 200 mg) con un diámetro de más de 30 µm, y preferiblemente ≤ 20 partículas con un diámetro de ≥ 10 µm y ≤ 30 µm. El término "disolución rápida" se define como la disolución de al menos 70% en aproximadamente 30 minutos, en
- 15 particular al menos 80% en aproximadamente 20 minutos, de drospirenona a partir de una preparación de tableta que contiene 3 mg de drospirenona en 900 ml de agua a 37°C determinado por el USP XXIII Paddle Method utilizando el aparato 2 para ensayo de disolución USP a 50 rpm.

Como una alternativa para proveer la drospirenona en forma micronizada, es posible disolverla en un solvente adecuado, por ej. metanol o acetato de etilo, y rociarlo sobre la superficie de partículas de un portador inerte seguido por incorporación de las partículas que contienen drospirenona en su superficie, en la composición.

Sin desear limitarse a una teoría en particular, parece que la velocidad de disolución in vitro de la drospirenona está conectada con la velocidad de disolución in vivo dando por resultado la rápida absorción de drospirenona in vivo por administración oral del compuesto. Esta es una ventaja porque la isomerización del com-

puesto en el ambiente gástrico y/o hidrólisis en el intestino son sustancialmente reducidas, conduciendo a una alta biodisponibilidad del compuesto.

Con respecto al estrógeno que puede ser una sustancia escasamente soluble, aunque usualmente menos sensible a la degradación que la drospirenona bajo las condiciones que prevalecen en el tracto gastrointestinal, es también una ventaja proporcionar en forma micronizada o rociado a partir de una solución, por ej. en etanol, sobre la superficie de partículas de portador inerte. Esto tiene la ventaja adicional de facilitar una más homogénea distribución del estrógeno en toda la composición. Cuando el estrógeno es proporcionado en forma micronizada, preferiblemente tiene la siguiente distribución de tamaño de partícula, determinada bajo el microscopio: 100% de las partículas tienen un diámetro de $\leq 15,0 \mu\text{m}$, 99% de las partículas tienen un diámetro de $\leq 12,5 \mu\text{m}$, 95% de las partículas tienen un diámetro de $\leq 10,0 \mu\text{m}$ y 50% de las partículas tienen un diámetro de $\leq 3,0 \mu\text{m}$. Más aún, ninguna partícula es mayor que $20 \mu\text{m}$, y ≤ 10 tienen un diámetro de $\geq 15 \mu\text{m}$ y $\leq 20 \mu\text{m}$.

La distribución de tamaño de partícula para el estradiol o el hemidrato de estradiol es preferiblemente tal que 100% de las partículas en un lote dado tienen un diámetro menor que $15,0 \mu\text{m}$, 99% tienen un diámetro menor que $12,5 \mu\text{m}$, 95% tienen un diámetro menor que $10,0 \mu\text{m}$, 50% tienen un diámetro menor que $3,0 \mu\text{m}$, o 40% tienen un diámetro menor que $1,1 \mu\text{m}$.

Para obtener una más rápida velocidad de disolución, es preferido incluir portadores o excipientes, que actúan para promover la disolución de ambas sustancias activas. Ejemplos de tales portadores y excipientes incluyen sustancias que son fácilmente solubles en agua tales como los derivados de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, almidón gelificado, gelatina o polivinilpirrolidona. En particular, se adelanta que la polivinilpirrolidona puede ser particularmente útil para promover la disolución.

La dosis de la drospirenona en cada composición es preferiblemente tal como para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno. La DRSP, en dosis suficientes, puede ser utilizada como un oponente al estrógeno para proteger el endometrio de hiperplasia o cáncer.

- 5 En algunos casos, sin embargo, la dosis de DRSP puede ser suficiente como para estabilizar el ciclo menstrual y patrón de sangrado. En tales casos, las dosis de estrógeno pueden ser bajas o nulas. La producción de estrógeno del tejido adiposo puede ser tal que no se necesite ninguna dosis o se necesiten dosis muy bajas de estrógeno para estabilizar el ciclo menstrual y patrón de sangrado. Más aún,
- 10 en ciertas realizaciones, en donde la mujer sufre de otros desórdenes no compatibles con el uso de una fuente exógena de estrógeno (tales como para las contraindicaciones absolutas de deficiencias hepáticas severas y embarazo o para las contraindicaciones relativas de carcinoma endometrial y endometriosis, carcinoma mamario, tromboembolia venosa, hipertensión, diabetes mellitus, otosclerosis y
- 15 melanoma) nada o muy bajas cantidades de estrógeno pueden existir en la composición. En tales realizaciones, la dosis de DRSP puede ser tal que el desorden, la enfermedad o el síntoma es mitigado.

En realizaciones preferidas, la dosis de DRSP corresponde a 15 a 70 mg por ciclo, tal como 20 a 60 mg por ciclo, particularmente 40 a 60 mg por ciclo. La longitud

20 del ciclo, como se definió más arriba puede variar desde 21 a 31 días. Visto de otro modo, una composición puede comprender una cantidad de DRSP correspondiente a una dosis diaria que se halla en el rango de desde 0,25 hasta 10, tal como aproximadamente 0,25 a 8, 0,25 a 6, 0,25 a 5, 0,5 a 4,5, 1 a 4 y 1,5 a 3,5 mg.

- 25 La dosis de estrógeno puede variar de mujer a mujer, dependiendo de la fase de su vida (peri-menopáusica o post-menopáusica), niveles endógenos de estrógeno, la severidad del (los) síntoma(s), desorden o enfermedad, el desorden, enferme-

dad o síntoma diana, el uso por parte de la mujer de otros medicamentos para otros propósitos, y otras variables farmacocinéticas.

En otras realizaciones, la dosis de estrógeno y/o DRSP es suficiente para tratar acaloramientos, ataques de transpiración, palpitaciones, desórdenes del sueño, cambios de humor, nerviosidad, ansiedad, mala memoria, pérdida de confianza, pérdida de libido, pobre concentración, energía disminuida, empuje disminuido, irritabilidad, atrofia urogenital, atrofia de los senos, enfermedad cardiovascular, cambios en la distribución del vello, espesor del cabello, cambios en la condición de la piel o para la prevención o control de la osteoporosis.

- 10 La dosis de estrógeno y/o DRSP puede depender del tratamiento, sea para protección endometrial tal como patrón de sangrado, para prevención o control de la osteoporosis, para el tratamiento de síntomas menopáusicos, tal como para la reducción en el número, frecuencia y severidad de los acaloramientos, sudores nocturnos, palpitaciones por vaivenes de humor, insomnio y otros desórdenes del sueño, cambios de humor, nerviosidad, ansiedad, mala memoria, pérdida de confianza, pérdida de libido, poca concentración, energía disminuida, empuje disminuido e irritabilidad.

- 20 En realizaciones en donde el estrógeno es estradiol, la cantidad de estradiol corresponde a una dosis diaria en el rango de desde 0,1 a 5 mg, tal como aproximadamente 0,2 a 4,5, 0,5 a 4, 1 a 3, en particular 1, 2 o 3 mg.

Con respecto a las dosis de derivados de estradiol con mayor potencia, por ej. valerato de estradiol, la dosis comparable puede ser calculada ajustando las dosis anteriormente mencionadas de acuerdo con su potencia relativa.

- 25 En realizaciones en donde la mujer es peri-menopáusica la dosis de estrógeno y/o DRSP puede depender del día del ciclo, esto es, si está en la fase preovulatoria o postovulatoria del ciclo y cuán avanzada dentro de cada fase. En realizaciones en donde la mujer es post-menopáusica o incluso pre-menopáusica, la dosis de estrógeno y/o DRSP puede depender del tiempo desde la última menstruación.

En ciertas realizaciones de la invención, el medicamento es administrado en la forma de un número de unidades de dosificación envasadas separadamente y removibles individualmente, colocadas en una unidad de envase y destinadas para administración oral por un período de al menos 21, tal como al menos 28 días, tal como al menos 30 o 31 días. En tales realizaciones, la dosis de DRSP y/o estrógeno puede ser la misma dentro de cada unidad de dosificación o puede variar. En realizaciones en donde la cantidad de DRSP y/o estrógeno en la unidad de dosificación varía de acuerdo con la fase o día dentro del período de al menos 21 días, tal como al menos 28 días, que dicha unidad de dosificación va a ser administrada, tales composiciones, métodos de tratamiento y preparaciones son llamadas multi-fásicas.

La proporcionalidad de la dosis puede variar de acuerdo con su utilización. En realizaciones preferidas, la proporcionalidad de la dosis de estrógeno y drospirenona para la preparación de un medicamento es tal que las dosis de estrógeno son para tratar enfermedades, desórdenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes de estrógeno y la cantidad de drospirenona es suficiente para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno.

En realizaciones preferidas, la proporcionalidad de la dosis es suficiente para tratar acaloramientos, ataques de transpiración, palpitaciones, desórdenes del sueño, cambios de humor, nerviosidad, ansiedad, mala memoria, pérdida de confianza, pérdida de libido, poca concentración, energía disminuida, empuje disminuido, irritabilidad, atrofia urogenital, atrofia de los senos, enfermedad cardiovascular, cambios en la distribución del vello, espesor del cabello, cambios en la condición de la piel o para la prevención o control de la osteoporosis.

La invención se relaciona con un método para tratar enfermedades, desórdenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes de estrógeno en mujeres que comprende administrar estrógeno en cantidades suficientes para mitigar dichos síntomas y drospirenona en cantidades suficientes para proteger el endome-

trio de los efectos adversos del estrógeno. Preferiblemente, los niveles deficientes de estrógeno a los cuales se aplica el método son causados por menopausia natural, peri-menopausia, post-menopausia, hipogonadismo, castración o falla ovárica primaria.

- 5 Las enfermedades, desórdenes y síntomas a los cuales se aplica el método, comprenden acaloramientos, ataques de transpiración, palpitaciones, desórdenes del sueño, cambios de humor, nerviosidad, ansiedad, mala memoria, pérdida de confianza, pérdida de libido, poca concentración, energía disminuida, empuje disminuido, irritabilidad, atrofia urogenital, atrofia de los senos, enfermedad cardiovascular, cambios en la distribución del vello, espesor del cabello, cambios en la condición de la piel o para la prevención o control de la osteoporosis. Específicamente, se anticipa que el método se aplica a acaloramientos, ataques de transpiración, palpitaciones, desórdenes del sueño, cambios de humor, nerviosidad, ansiedad, atrofia urogenital, atrofia de los senos o para la prevención o control de la osteoporosis.

El método se aplica a la administración de un estrógeno, preferiblemente estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, etinil estradiol, estrona, estriol, succinato de estriol y estrógenos conjugados, incluyendo estrógenos equino conjugados tales como sulfato de estrona, sulfato de 17β -estradiol, sulfato de 17α -estradiol, sulfato de equilino, sulfato de 17β -dihidroequilino, sulfato de 17α -dihidroequilino, sulfato de equilenino, sulfato de 17β -dihidroequilenino y sulfato de 17α -dihidroequilenino o mezclas de los mismos, principalmente estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona y sulfato de estrona o mezclas de los mismos, particularmente estradiol.

Una realización particularmente atractiva de la invención comprende la administración de drospirenona (DRSP) y/o estrógeno en forma micronizada. Más aún, es de particular interés cuando el estrógeno es estradiol en forma micronizada. En

tales realizaciones, uno o ambos ingredientes son administrados en forma micro-nizada.

En ciertas realizaciones, el método comprende la administración de una dosis de DRSP correspondiente a 15 a 70 mg por ciclo, tal como 20 a 60 mg por ciclo, particularmente 40 a 60 mg por ciclo. El método preferiblemente comprende la administración de una dosis de DRSP, correspondiendo la cantidad de DRSP a una dosis diaria en el rango de desde 0,25 a 10 mg, tal como aproximadamente 0,25 a 8, 0,25 a 6, 0,25 a 5, 0,5 a 4,5, 1 a 4 o 1,5 a 3,5 mg.

La cantidad de estradiol administrada puede corresponder a una dosis diaria en el rango de desde 0,1 a 5 mg, tal como aproximadamente 0,2 a 4,5, 0,5 a 4, 1 a 3, en particular 1, 2 o 3 mg.

Una realización particularmente pertinente se relaciona con una composición farmacéutica que comprende, como un primer agente activo, estradiol en cantidades correspondientes a una dosis diaria de 1 a 3 mg para tratar enfermedades, desórdenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes de estrógeno en mujeres y como un segundo agente activo $6\beta,7\beta;15\beta;16\beta$ -dimetilen-3-oxo-17 α -preg-4-eno-21,17-carbolac-tona (drospirenona) en cantidades correspondientes a una dosis diaria de 1 a 3,5 mg cantidades suficientes para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno, junto con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

Ciertas combinaciones preferidas en relación con los ingredientes activos en la composición, en donde el estrógeno es estradiol, comprenden 1 mg de estradiol con 0,5 mg de DRSP, 1 mg de estradiol con 1 mg de DRSP, 1 mg de estradiol con 1,5 mg de DRSP, 1 mg de estradiol con 2 mg de DRSP, 1 mg de estradiol con 2,5 mg de DRSP, 1 mg de estradiol con 3 mg de DRSP, 2 mg de estradiol con 1 mg de DRSP y 2 mg de estradiol con 4 mg de DRSP.

En una realización preferida, una realización preferida de la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende como un primer agente activo

estradiol en cantidades correspondientes a una dosis diaria de 1 a 3 mg, tales como 1, 1,5, 2, 2,5 o 3 mg de estradiol, y un segundo agente activo $6\beta,7\beta;15\beta;16\beta$ -dimetilen-3-oxo-17 α -preg-4-eno-21,17-carbolactona (drospirenona) en cantidades correspondientes a una dosis diaria de 1 a 3,5 mg, tales como 1, 1,5, 2, 2,5, 3 o 3,5 mg de DRSP, junto con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

Concordantemente, una realización preferida de la invención se relaciona con un método de tratamiento y prevención de enfermedades, desórdenes y síntomas asociados con niveles endógenos de estrógeno en mujeres que comprende administrar estradiol en cantidades correspondientes a dosis diarias de 1 a 3 mg, tales como 1, 2 o 3 mg, y drospirenona en cantidades correspondientes a dosis diarias de 1 a 3,5 mg, tales como 1, 1,5, 2, 2,5, 3 o 3,5 mg.

Dado que los niveles endógenos deficientes de estrógenos pueden estar asociados con, entre otras condiciones, menopausia natural, peri-menopausia, post-menopausia, hipogonadismo, castración o falla ovárica primaria, el método de tratamiento y prevención de enfermedades asociadas, desórdenes y síntomas puede persistir hasta la muerte del individuo. Esto es decir que la composición puede ser administrada desde el diagnóstico de la enfermedad, desorden o síntomas durante la totalidad de la vida del individuo. En ciertas realizaciones, el método y la composición pueden estar basados en el ritmo del ciclo menstrual. En otras realizaciones, el método puede estar totalmente desvinculado del ciclo natural.

El método es preferiblemente multi-fásico. El método puede comprender administrar durante 10 a 12 días una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades correspondientes a dosis diarias en el rango de desde 0,1 a 5 mg; y administrar adicionalmente durante 10 a 12 días una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades correspondientes a dosis diarias en el rango de desde 0,1 a 5 mg y drospirenona en cantidades correspondientes a dosis diarias en el rango de desde 0,25 a 6 mg; y administrar adicio-

nalmente durante 4 a 8 días una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades correspondientes a dosis diarias en el rango de desde 0,25 a 5 mg.

5 Similarmente, el método multi-fásico puede comprender administrar durante 10 a 12 días una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades correspondientes a dosis diarias en el rango de desde 0,1 a 5 mg; y administrar adicionalmente durante 10 a 12 días una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades correspondientes a dosis diarias en el rango de desde 0,1 a 5 mg y drospirenona en cantidades correspondientes a dosis diarias en el rango de desde 0,25 a 6 mg; y administración adicional durante 4 a 8 días de una unidad de dosificación diaria que comprende un placebo o blanco.

Un régimen del método puede comprender administrar durante al menos 21 días una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades correspondientes a dosis diarias en el rango de desde 0,1 a 5 mg y drospirenona en 15 cantidades correspondientes a dosis diarias en el rango de desde 0,25 a 6 mg; y administrar adicionalmente durante no más de 7 días una unidad de dosificación diaria que comprende un placebo o blanco. Un régimen similar del método puede comprender administrar durante al menos 21 días una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades correspondientes a dosis diarias en el 20 rango de desde 0,1 a 5 mg y drospirenona en cantidades correspondientes a dosis diarias en el rango de desde 0,25 a 6 mg; y administrar adicionalmente durante no más de 7 días una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades correspondientes a dosis diarias en el rango de desde 0,1 a 5 mg.

Alternativamente, un régimen del método puede comprender administrar durante 25 al menos 21 días una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades correspondientes a dosis diarias en el rango de desde 0,1 a 5 mg y drospirenona en cantidades correspondientes a dosis diarias en el rango de desde

0,25 a 6 mg; y no administrar una unidad de dosificación durante no más de 7 días.

Una realización alternativa del método comprende administrar durante 21 a 28 días una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades co-
5 rrespondientes a dosis diarias en el rango de desde 0,1 a 5 mg y drospirenona en cantidades correspondientes a dosis diarias en el rango de desde 0,25 a 6 mg.

El régimen puede comprender una administración continua; es decir que a través de los 21 a 28 días, se administra una dosis diaria de estrógeno. Del mismo modo, la drospirenona puede ser administrada continuamente, de modo que uno o
10 ambos del estrógeno y la DRSP es/son administrados continuamente.

En otra realización, el estrógeno es administrado continuamente y la drospirenona es administrada secuencialmente. En tal realización, durante la administración continua de estrógeno, la DRSP es administrada a intervalos regulares, durante 1 a 20 días, tales como durante 3 a 15 días, 5 a 14 días, particularmente durante 6
15 a 14 días. En otra realización interesante del régimen del método, la dosificación de estrógeno es inferior durante los 1 a 7 días que siguen inmediatamente a dicha administración secuencial de drospirenona.

Más aún, en una realización de la invención, el método de tratamiento y prevención de enfermedades, desórdenes y síntomas asociados con niveles endógenos
20 deficientes de estrógeno en mujeres comprende la administración continua de estrógeno y administración interrumpida de progestina. Específicamente el método puede comprender administrar estrógeno continuamente durante 21 a 30 días y administrar drospirenona en un ciclo de 3 días sí y 3 días no. Una realización particularmente atractiva dentro de esta alternativa es administrar la drospirenona en
25 los días 4 a 6, 10 a 12, 16 a 18, 22 a 24 y 28 a 30, mientras que el estrógeno, tal como el estradiol, es administrado continuamente.

La composición de la unidad de dosificación puede ser formulada en cualquier manera convencional en el arte farmacéutico. En particular, como se indicó ante-

riormente, la composición puede ser formulada mediante un método que comprende proveer drospirenona y, si se desea, un estrógeno tal como estradiol en forma micronizada en dicha forma de unidad de dosificación, o rociado desde una solución sobre las partículas de un portador inerte en mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que promueven la disolución de la drospirenona y un estrógeno de modo de promover la rápida disolución de drospirenona y preferiblemente estradiol en administración oral.

Los ejemplos de excipientes adecuados incluyen agentes de relleno, por ej. azúcares tales como lactosa, glucosa o sacarosa, alcoholes de azúcar tales como manitol, almidón tal como almidón de maíz o papa o almidón modificado, lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, derivados de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa o gelatina para preparar formas de dosificación oral tales como tabletas, píldoras o cápsulas, las tabletas pueden convenientemente estar recubiertas con un agente formador de película adecuado, por ej. hidroxipropilmetilcelulosa. La presente composición puede también estar formulada en forma líquida, por ej. como soluciones suspensiones o emulsiones, junto con diluyentes o excipientes convencionales de una manera conocida per se en el arte farmacéutico.

Un régimen particularmente interesante de una preparación farmacéutica de multifásica comprende una administración secuencial de ambos estrógeno y drospirenona. Una realización atractiva de tal régimen comprenderá un intervalo libre de tratamiento en el cual no se administra unidad de dosificación, tal como uno que comprende administrar durante 20 a 24 días una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades correspondientes a dosis diarias de desde 0,1 a 5 mg, y drospirenona en cantidades correspondientes a dosis diarias de desde 0,25 a 6 mg durante los últimos 10 a 12 días de dichos 20 a 24 días, y no administrar ninguna unidad de dosificación por 4 a 8 días.

Alternativamente, en cualquier intervalo en donde no se administra ni DRSP ni estrógeno, se administra un blanco o placebo. Tal régimen de terapia de reemplazo de hormonas puede comprender efectivamente un método que comprende administrar por 20 a 24 días una unidad de dosis diaria que comprende estradiol en cantidades correspondientes a dosis diarias en el rango de desde 0,1 a 5 mg, y además administrar drospirenona en cantidades correspondientes a dosis diaria en el rango de desde 0,25 a 6 mg por los últimos 10 o 12 días de dichos 20 a 24 días, y luego administrar durante 4 a 8 días una unidad de dosificación diaria que no comprenda ningún ingrediente activo.

Un régimen alternativo comprende administrar durante 20 a 24 días una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades correspondientes a dosis diarias en el rango de desde 0,1 a 5 mg, y además administrar drospirenona en cantidades correspondientes a dosis diarias en el rango de desde 0,25 a 6 mg durante los últimos 10 a 12 días de dichos 20 a 24 días, seguidos de administración por 4 a 8 días de una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades menores que la unidad de dosificación diaria tomada durante dichos 20 a 24 días de administración de estradiol.

En realizaciones donde el medicamento está en la forma de un número de unidades de dosificación envasadas e individualmente removibles colocadas en una unidad de envase destinadas a administración oral por un período de al menos 21, tal como al menos 28 días y en donde el estrógeno es estradiol, preferiblemente al menos 21 unidades de dosificación diarias comprenden una combinación de estradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg y drospirenona en una cantidad en el rango de desde 0,25 a 6 mg; y 7 o menos unidades de dosificación diarias comprenden estradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg.

Alternativamente, el medicamento puede estar en la forma de un número de unidades de dosificación envasadas separadamente e individualmente removibles

colocadas en una unidad de envase con destino a administración oral durante un período de al menos 28 días y al menos 21 unidades de dosificación diarias comprenden una combinación de estradiol en una cantidad desde aproximadamente 0,1 a 5 mg y drospirenona en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,25 a 6 mg y 7 o menos unidades de dosificación diaria comprenden un blanco o placebo.

Se desprende fácilmente que el medicamento puede estar en la forma de un número de unidades de dosificación envasadas separadamente e individualmente removibles colocadas en una unidad de envase con destino a la administración oral durante un período de al menos 28 días y al menos 21 unidades de dosificación diarias comprenden una combinación de estradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg y drospirenona en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,25 a 6 mg. Puede no haber ninguna unidad de dosificación para los últimos 7 o menos días del régimen.

El cumplimiento del paciente de las muchas realizaciones del régimen puede ser ayudado por medio de una preparación farmacéutica hecha a medida de las necesidades o hábitos de los pacientes. Una de tales preparaciones puede consistir en un número de unidades de dosificación diarias envasadas separadamente e individualmente removibles colocadas dentro de una unidad de envase y destinadas a la administración oral durante un período de al menos 21 días, tal como al menos 28 días, en donde dichas unidades de dosificación diarias comprenden una combinación de estradiol en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg y drospirenona en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,25 a 6 mg.

Además, el cumplimiento del paciente puede ser ayudado mediante un régimen que comprende una preparación farmacéutica multi-fásica.

Todo régimen puede ser fácilmente cumplimentado mediante una preparación farmacéutica multi-fásica tal como una que consiste en un número de unidades

de dosificación diarias separadamente envasadas e individualmente removibles colocadas en una unidad de envase y destinada a administración oral por un período de 28 días en donde dichas unidades de dosificación diarias comprenden una combinación de estradiol en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg y drospirenona en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,25 a 6 mg. En tal preparación, la cantidad de ingrediente activo varía a través del período de 28 días.

Una realización atractiva se refiere a una preparación farmacéutica multi-fásica que consiste en un número de unidades de dosificación diarias separadamente envasadas e individualmente removibles colocadas dentro de una unidad de envase y destinada a administración oral por un período de 21 a 30 días consecutivos en donde 10 a 15 de dichas unidades de dosificación diarias comprenden una combinación de estradiol en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg y drospirenona en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,25 a 6 mg; y 10 a 15 de dichas unidades de dosificación diarias comprenden estradiol en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg. Esta realización es particularmente adecuada para preparaciones en donde el estrógeno es administrado continuamente por 21 a 30 días y la drospirenona es administrada en un ciclo de 3 días sí – 3 días no. Preferiblemente, dentro de esta realización, la preparación está diseñada de modo que la drospirenona es administrada en días 4 a 6, 10 a 12, 16 a 18, 22 a 24, y días 28 a 30.

Más aún, una preparación farmacéutica multi-fásica en donde el número de unidades de dosificación diarias es 21 o 28, o un múltiplo de 21 o 28, tal como 2 a 24, tal como 2 a 12, particularmente 2 a 8, tal como múltiplos de 2 a 6.

Del mismo modo, la invención se refiere a un método para tratar enfermedades, desórdenes, y síntomas asociados con deficiencia de estrógeno que comprende una preparación farmacéutica multi-fásica que comprende unidades de dosifica-

ción diarias las cuales son administradas durante 1 a 12, preferiblemente 2 a 8, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 múltiplos de 28 días.

Una unidad de envase que comprende las unidades de dosificación diarias descritas anteriormente puede ser preparada en una forma análoga a la de fabricación de anticonceptivos orales o de regímenes de reemplazo de hormonas. Esta puede ser por ejemplo un empaque de blister convencional o cualquier otra forma conocida para este propósito, por ejemplo un empaque que comprende el número apropiado de unidades de dosificación (en este caso al menos 28, o para aplicaciones particulares, un múltiplo de 28) en un empaque de blister sellado con un respaldo de cartón, papel, lámina metálica o plástica y encerrado en una cubierta adecuada. Cada contenedor de blister puede ser convenientemente numerado o marcado de otra forma.

Está también contemplado que la presente composición pueda ser de la forma de una formulación parenteral tal como un implante subcutáneo o formulación transdermal. Para realizar implantes, los agentes activos pueden estar formulados adecuadamente en forma conjunta con uno o más polímeros que son gradualmente erosionados o degradados cuando están en uso, por ej. polímeros de silicona, vinilacetato de etileno, polietileno o polipropileno.

Cuando se trata de formulaciones transdermales, ellas pueden ser preparadas en la forma de matrices o membranas o como formulaciones fluidas o viscosas en aceite o hidrogeles. Para parches transdermales, debería ser incluido un adhesivo que es compatible con la piel, tal como poliacrilato, un adhesivo de silicona o poliisobutileno, así como una película hecha de por ej. polietileno, polipropileno, vinilacetato de etileno, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno o poliéster, y una película protectora removible hecha de por ej. poliéster o papel recubierta con silicona o un fluoropolímero. Para la preparación de soluciones transdermales o geles, pueden ser utilizados agua o solventes orgánicos o mezclas de los mismos. Los geles transdermales pueden además contener uno o más agentes gelificantes

o espesantes tal como silicona, tragacanto, almidón o derivados de almidón, celulosa o derivados de celulosa o ácidos poliacrílicos o derivados de los mismos.

Las formulaciones transdermales pueden además contener adecuadamente una o más sustancias que realzan la absorción a través de la piel, tal como sales biliares

5 o derivados de las mismas y/o fosfolípidos. Las formulaciones transdermales adecuadas pueden por ejemplo, ser hechas de una forma análoga a aquella descrita en WO 94/04157 para 3-cetodesogestrel. Alternativamente, las formulaciones transdermales pueden ser preparadas de acuerdo a un método descrito en por ej. BW Barry, "Dermatological Formulations, Percutaneous Absorption" Marcel Dekker Inc., Nueva York – Basilea, 1983, o YW Chien, "Transdermal Controlled Systemic Medications", Marcel Dekker Inc., Nueva York – Basilea, 1987.

La presente invención está demás descrita en los siguiente ejemplos que no pretenden de ningún modo limitar el alcance de la invención tal como se reivindica.

EXPERIMENTOS

15 Ejemplo 1

La preparación de tabletas que contienen drospirenona y estradiol puede ser realizada de la siguiente manera.

Núcleos de tabletas de la siguiente composición

	Drospirenona micronizada	3,00 mg
20	Estradiol micronizado	1,00, 2,00, 3,00 mg
	Lactosa monohidrato	45,2, 46,2, 47,2 mg
	Almidón de maíz	14,40 mg
	Almidón modificado	9,60 mg
	Polivinilpirrolidona 25.000	4,00 mg
25	Estearato de magnesio	0,80 mg

son preparados cargando un granulador de lecho fluidizado con 31,68 kg de almidón de maíz, 21,12 kg de almidón modificado, 6,60 kg de drospirenona micronizada, 2,20, 4,40 o 6,6 kg de estradiol micronizado (para dosis de 1 mg, 2 mg,

y 3 mg, respectivamente) y 99,44, 101,64 o 103,84 kg de lactosa monohidrato (para dosis de 3 mg, 2 mg y 1 mg, respectivamente) y activando el lecho fluidizado. Una solución acuosa de 8,80 kg de polivinilpirrolidona 25.000 en 46,20 kg de agua purificada es pulverizada continuamente sobre el lecho fluidizado mientras se seca mediante calentamiento de la corriente de aire del lecho fluidizado. Al final del proceso 1,76 kg de estearato de magnesio es aspirado dentro del granulador y mezclado con los gránulos mediante mantenimiento del lecho fluidizado. El granulado resultante es comprimido en núcleos de tableta mediante compresión utilizando una prensa rotatoria de tabletas.

- 10 Para tabletas que comprenden 1 mg de estradiol, 2,22464 kg de hidroxipropilmetilcelulosa y 0,44528 de macrogol 6000 se disuelven en 14,67 kg de agua purificada. 0,44528 kg de talco, 1,25906 kg de dióxido de titanio y 0,02575 de pigmento de óxido férrico son suspendidos en 10,26 kg de agua purificada con agitación y homogeneizado. La solución y suspensión son combinados y utilizados para recubrir los núcleos de tabletas mediante aplicación continua de la suspensión de recubrimiento en un recubridor. Para tabletas que comprenden 2 o 3 mg de estradiol, los pesos específicos de los reactivos para la preparación del recubrimiento pueden ser fácilmente calculados.

Una formulación alternativa para los recubrimientos de tabletas de 1 mg comprende 2,22464 kg de hidroxipropilmetilcelulosa, 0,44528 kg de macrogol 600, 0,44528 kg de talco, 1,17326 de dióxido de titanio, 0,07634 kg de pigmento de óxido férrico, amarillo, y 0,03520 kg de pigmento de óxido férrico, rojo. Una formulación posible para los recubrimientos de tabletas de 2 mg comprende 2,22464 kg de hidroxipropilmetilcelulosa, 0,44528 kg de macrogol 600, 0,44528 kg de talco, 1,19636 de dióxido de titanio y 0,08844 kg de pigmento de óxido férrico, rojo. Una posible formulación para recubrimientos de tabletas de 3 mg comprende 2,22464 kg de hidroxipropilmetilcelulosa, 0,44528 kg de ma-

crogol 600, 0,44528 kg de talco, 1,25906 de dióxido de titanio y 0,02574 kg de pigmento de óxido férrico, rojo.

Ejemplo 2: Biodisponibilidad relativa

La evaluación de la biodisponibilidad relativa del estradiol (E2) y de drospirenona (DRSP), en un estudio no-ciego al azar de doble vía cruzado con voluntarios. E2/DRSP luego de tratamiento con tanto tabletas recubiertas de 2 mg de E2 + 2 mg de DRSP, 2 mg de E2 + 6 mg de DRSP por boca versus solución oral de 2 mg de E2 + 2 mg de DRSP.

Ejemplo 3: Dosis Repetida

Se llevó a cabo la evaluación de la farmacocinética (acumulación) de dosis repetidas e interacción potencial entre estradiol y drospirenona. Este estudio cruzado intra-individual, al azar, no-ciego, de dos combinaciones de niveles de dosis con una fase de lavado intermedia (4 semanas), y múltiple aplicación durante 28 días, fue realizado con 4 combinaciones de dosis. Se llevó a cabo un período de observación de 4 semanas luego de la última dosis.

Tratamiento A: 1 mg E2 + 1 mg DRSP, diariamente, por boca.

Tratamiento B: 1 mg E2 + 4 mg DRSP, diariamente, por boca.

Tratamiento C: 2 mg E2 + 1 mg DRSP, diariamente, por boca.

Tratamiento D: 2 mg E2 + 4 mg DRSP, diariamente, por boca.

Evaluación: No se observó interacción significativa estadísticamente entre los dos ingredientes activos.

Ejemplo 4: Protección Endometrial

Objetivo Primario: Evaluar la eficacia de trece, ciclos de 28 días de combinaciones continuas E2-DRSP comparados con E2 continua mediante análisis de protección contra hiperplasia en mujeres post-menopáusicas.

Objetivos Secundarios: Evaluar el efecto de la morfología endometrial, patrones de sangrado, parámetros de laboratorio metabólicos y hemostáticos. El bienestar

de las mujeres post-menopáusicas, como se evalúa según el Women's Health Questionnaire (WHQ) y The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). El efecto en la frecuencia y severidad de los acaloramientos, y el alivio de los síntomas urogenitales. Niveles de droga de DRSP y E2. Evaluación detallada de los parámetros metabólicos en subgrupo.

Sinopsis:

Grupos de Dosis: E2 1 mg; E2 1 mg + DRSP 0,5 mg; E2 1 mg + DRSP 1 mg; E2 1 mg + DRSP 2 mg; E2 1 mg + DRSP 3 mg.

A mujeres post-menopáusicas con o sin síntomas menopáusicos les será asignado 1 de 5 regímenes. Los efectos endometriales serán evaluados mediante biopsia para determinar la incidencia de hiperplasia endometrial. Los síntomas y patrones de sangrado serán evaluados de los diarios de los sujetos. Se evaluará la seguridad general y los efectos sobre parámetros bioquímicos y hematológicos. Se realizará también una evaluación de la calidad de vida post-menopáusica y evaluación de la satisfacción del paciente.

Se llevaron a cabo en ciertos sitios ensayos de tolerancia a la glucosa de dos horas y ensayo de tolerancia a la insulina de 15 minutos.

Análisis de los Datos

Biopsia endometrial en la Visita 1 y en la Visita Final. La información del patrón de sangrado se registra en un diario diariamente a lo largo del estudio.

Se llevarán a cabo dos análisis para la variable de eficacia primaria: i) comparación bilateral de tratamientos y ii) de un lado, con estimación de intervalo de grupo del efecto de la dosis.

Las tablas de frecuencia serán generadas para visitas en las cuales se llevan a cabo biopsias endometriales. Estas tablas mostrarán el número y porcentaje de sujetos en cada categoría de respuesta endometrial para cada grupo de tratamiento (y por centro en caso de interacción tratamiento-por-centro). Se llevará a cabo la comparación en general y entre grupo de la incidencia de hiperplasia entre

los grupos de tratamiento. Este análisis estará destinado a tratar y ensayará la hipótesis nula de no-diferencia en la respuesta a tratamientos (no-opuesto vs. opuesto al estradiol) cuando se ajuste para centro.

Estimación del intervalo de respuesta a la dosis

- 5 La probabilidad π_t será estimada para cada dosis de DRSP (t 0,0; 0,5; 1,0; 2,0; 3,0). Adicionalmente, el límite superior del intervalo de confianza de 95% de un lado será calculado para cada π_t separadamente. Esto significa que los intervalos de confianza serán no-simultáneos.

Ejemplo 5: Prevención de Osteoporosis

- 10 **Objetivo Primario:** Densidad mineral ósea de la cadera después de 104 semanas de tratamiento.

- Objetivos Secundarios:** Densidad mineral ósea (DMO) de la cadera después de 12, 28, 52, y 80 semanas de tratamiento. La DMO de la columna lumbar, de la porción cilíndrica del radio, de todo el cuerpo. Efectos sobre parámetros para el metabolismo óseo. Patrón de sangrado. Seguridad general.

El estudio se llevará a cabo como un ensayo doble ciego, controlado por placebo con 240 mujeres saludables, post-menopáusicas asignadas al azar a uno de 4 grupos de 60 después de que hayan informado su consentimiento.

Los grupos serán como sigue: 1 mg E2 + 1 mg DRSP

20 1 mg E2 + 2 mg DRSP

1 mg E2 + 3 mg DRSP

Sinopsis

- Cuarenta pacientes osteopénicas (Índice T de DMO de cadera entre -1 y -2,5) y 20 pacientes no-osteopénicas deberían ser inscriptas en cada grupo. Todos los tratamientos se aplicarán diariamente per os durante el tratamiento completo de 2 años sin un intervalo libre de tratamiento. Adicionalmente, a las pacientes se les suministrará tabletas de calcio (500 mg de calcio diario). Las mediciones de la densidad mineral ósea de la cadera se medirán en el lado izquierdo utilizando ab-

sorciometría de rayos X de doble energía en el momento de la selección, en el punto de partida, y después de 12, 28, 52, 80 y 104 semanas de tratamiento. Los marcadores bioquímicos de la remodelación ósea se medirán a intervalos. Adicionalmente se evaluarán la fosfatasa alcalina específica de hueso en suero, N-mid osteocalcin en suero, calcio/creatina urinaria (segunda micción de la mañana), y CrossLaps®/creatina urinaria (segunda micción de la mañana).

Ejemplo 6: Síntomas Menopáusicos

Objetivo: Demostrar que la eficacia terapéutica de E2-DRSP respecto de los síntomas menopáusicos es superior al placebo.

10 Objetivo Primario: Acaloramientos

Objetivos Secundarios: Episodios de sudoración, problemas de sueño, estados depresivos, nerviosismo, síntomas urogenitales (sequedad vaginal, polaquisuria, nocturia), patrones de sangrado. Seguridad general.

Sinopsis

15 Ensayo a doble ciego, controlado por placebo con mujeres saludables postmenopáusicas asignadas al azar a uno de 4 grupos

1 mg E2 + 1 mg DRSP

1 mg E2 + 2 mg DRSP

1 mg E2 + 3 mg DRSP

20 placebo

Sinopsis

Principal criterio de inclusión: Un mínimo de 5 acaloramientos moderados a severos por día en al menos 7 días del período de 2 semanas pre-tratamiento.

La duración del tratamiento será de 16 semanas (4 ciclos de 28 días).

25 Los acaloramientos serán valorados mediante el registro de la frecuencia y severidad (suave, moderada y severa) y comparando estos entre los grupos verdaderos y placebo. La paciente registrará la incidencia y severidad de los acaloramientos en fichas diarias. Además, el investigador preguntará a la paciente en cada

visita acerca de otros síntomas menopáusicos típicos (episodios de sudoración, problemas de sueño, estados depresivos, nerviosismo, síntomas urogenitales). La intensidad de los síntomas se evaluará como suave, moderada o severa.

Si la paciente tiene un útero intacto, el acontecimiento del sangrado se registrará cada día durante el estudio en fichas diarias. La paciente realizará registros diariamente en la ficha diaria de acuerdo a las definiciones de intensidad de sangrado dadas a continuación:

Código	Categoría	Definición
0	Nada	Sin sangrado vaginal
1	Manchado	Menos que el asociado con menstruación normal en relación a la experiencia del sujeto sin necesidad de protección sanitaria (excepto por el recubrimiento del calzón)
2	Liviano	Menos que el asociado con menstruación normal en relación a la experiencia del sujeto sin necesidad de protección sanitaria
3	Normal	Similar a la menstruación normal en relación a la experiencia del sujeto
4	Denso	Más que una menstruación normal en relación a la experiencia del sujeto

10 Para síntomas urogenitales, se utilizarán los siguientes parámetros y categorías:

Parámetro	Categorías
Sequedad vaginal	Sí/No/No aplicable
Frecuencia urinaria aumentada	No/Sí
nocturia	No/Sí ("sí" significa al menos 2 mic-

	ciones durante 2 o más noches dentro de la semana precedente)
--	---

Análisis de los Datos

Para la eficacia de los parámetros, se llevarán a cabo, ambos un análisis de caso-válido (ACV) y un análisis de intención de tratar (AIT). La variable objetivo primaria es el cambio (C) individual relativo en el número de acaloramientos. C se define como (T-B)/B, donde T y B son medias individuales. T es el número medio de acaloramientos por semana, calculado por observaciones durante las semanas 3 a 16 de la fase de tratamiento. B es el número medio de acaloramientos por semana, calculado a partir de observaciones de la fase de 2 semanas de pre-tratamiento.

10 Ejemplo 7: Perfil Lípido

Objetivo: La finalidad primaria de este estudio es comparar dos tratamientos E2/DRSP y Premique®/Premelle® con respecto al perfil lípido. El perfil lípido es generalmente aceptado como el punto de referencia sustituto para estimar riesgo cardiovascular.

15 Objetivos Primarios: Patrón de lípido que incluye colesterol HDL, colesterol LDL.

Objetivos Secundarios: Patrón de lípidos que incluye colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL2, colesterol HDL3, colesterol VLDL, apolipoproteínas (A-1, A-2, B, E), Lp(a); Síntomas menopáusicos; Patrón de sangrado; Seguridad de endometrio; Seguridad general.

20 Diseño: El estudio es realizado como un estudio comparativo, no ciego, multicentro, en 300 mujeres post-menopáusicas asignadas al azar a uno de 3 grupos de 100 después de haber dado su consentimiento.

Grupos:

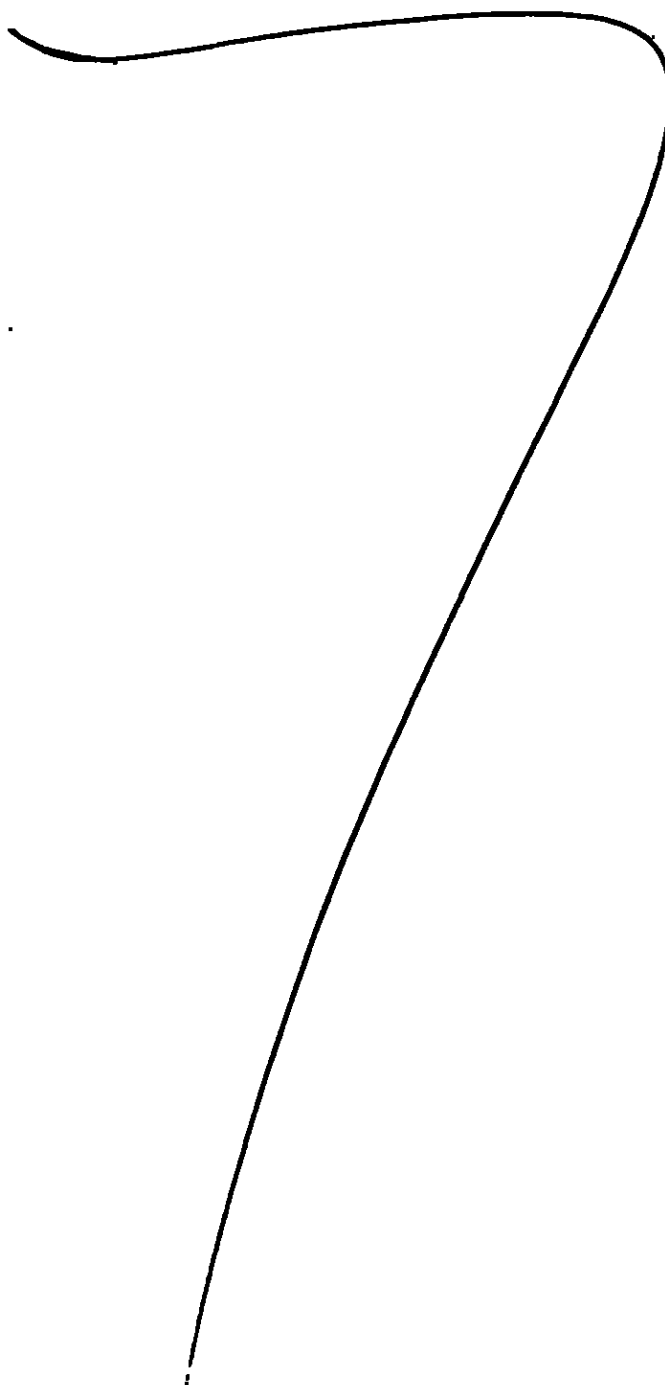
1 mg E2 + 2 mg DRSP

25 1 mg E2 + 3 mg DRSP

Premique®/Premelle®: 0,625 mg de estrógenos conjugados + 5 mg de MPA

Todos los tratamientos son aplicados diariamente oralmente durante todo el período de tratamiento de 2 años sin un intervalo libre de tratamiento. Las mediciones del perfil lípido son realizadas en la selección y después de 12, 28, 52 y 104 semanas de tratamiento así como seis semanas después de tratamiento.

5



REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende
como un primer agente activo, un estrógeno (o derivado natural o sintético del mismo) en cantidades suficientes para tratar enfermedades, desórdenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes de estrógeno en mujeres, y
5 como un segundo agente activo, 6 β ,7 β ;15 β ;16 β -dimetilen-3-oxo-17 α -preg-4-eno-21,17-carbolactona (drospirenona) en cantidades suficientes para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno,
conjuntamente con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 2. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, donde los niveles deficientes de estrógenos son causados por menopausia natural, peri-menopausia, post-menopausia, hipogonadismo, castración o falla ovárica primaria.
3. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde las enfermedades, desórdenes y síntomas son seleccionados del grupo que
15 comprende incluyendo acaloramientos, ataques de transpiración, palpitaciones, desórdenes del sueño, cambios de humor, nerviosismo, ansiedad, mala memoria, pérdida de confianza, pérdida de libido, concentración pobre, energía disminuida, empuje disminuido, irritabilidad, atrofia urogenital, atrofia de los senos, enfermedad cardiovascular, cambios en la distribución del vello, espesor del cabello,
20 cambios en el estado de la piel y osteoporosis.
4. Una composición de acuerdo a la reivindicación 3, donde las enfermedades, desórdenes y síntomas son seleccionados del grupo que comprende incluyendo acaloramientos, ataques de transpiración, palpitaciones, desórdenes del sueño, cambios de humor, nerviosismo, ansiedad, atrofia urogenital, atrofia de los
25 senos y osteoporosis.
5. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, donde el estrógeno se selecciona del grupo que consiste de estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, etinil estradiol, estrona, estriol, succinato de

estriol y estrógenos conjugados, que incluyen estrógenos equino conjugados tales como sulfato de estrona, sulfato de 17β -estradiol, sulfato de 17α -estradiol, sulfato de equilino, sulfato de 17β -dihidroequilino, sulfato de 17α -dihidroequilino, sulfato de equilenino, sulfato de 17β -dihidroequilenino y sulfato de 17α -dihidroequilenino o mezclas de los mismos.

6. Una composición de acuerdo a la reivindicación 5, donde el estrógeno se selecciona del grupo que consiste de estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona, y sulfato de estrona o mezclas de los mismos.

7. Una composición de acuerdo a la reivindicación 6, donde el estrógeno es estradiol.

8. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, donde la drospirenona (DRSP) está en forma micronizada.

9. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, donde al menos un estrógeno está en forma micronizada.

10. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, donde la dosis de DRSP corresponde a 15 a 70 mg por ciclo, tal como 20 a 60 mg por ciclo, particularmente 40 a 60 mg por ciclo.

11. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, donde la cantidad de DRSP corresponde a una dosis diaria en el rango de desde 0,25 a 10 mg, tal como aproximadamente 0,25 a 8, 0,25 a 6, 0,25 a 5, 0,5 a 4,5, 1 a 4, y 1,5 a 3,5 mg.

12. Una composición de acuerdo a la reivindicación 7, donde la cantidad de estradiol corresponde a una dosis diaria en el rango de desde 0,1 a 5 mg, tal como aproximadamente 0,2 a 4,5, 0,5 a 4, 1 a 3, en particular 1, 2 ó 3 mg.

13. Una composición farmacéutica que comprende

estradiol como un primer agente activo en cantidades que corresponden a una dosis diaria de 1 a 3 mg para tratar enfermedades, desórdenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes de estrógeno en mujeres,

y como un segundo agente activo $6\beta,7\beta;15\beta;16\beta$ -dimetilen-3-oxo-17 α -preg-4-eno-21,17-carbolactona (drospirenona) en cantidades suficientes que corresponden a una dosis diaria de 1 a 3,5 mg para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno,

junto con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

14. Uso de una combinación de estrógeno y drospirenona para la preparación de un medicamento en donde la cantidad de estrógeno es suficiente para tratar enfermedades, desórdenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes de estrógeno en mujeres y la cantidad de drospirenona es suficiente para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno.

15. El uso de acuerdo a la reivindicación 14, donde los niveles deficientes de estrógeno son causados por menopausia natural, peri-menopausia, post-menopausia, hipogonadismo, castración o falla ovárica primaria.

16. El uso de acuerdo a la reivindicación 14, donde la cantidad de estrógeno es suficiente para el tratamiento de acaloramiento, ataque de transpiración, palpitaciones, desórdenes del sueño, cambios de humor, nerviosismo, ansiedad, mala memoria, pérdida de confianza, pérdida de libido, concentración pobre, energía disminuida, empuje disminuido, irritabilidad, atrofia urogenital, atrofia de los senos, enfermedad cardiovascular, cambios en la distribución del vello, espesor del cabello, cambios en el estado de la piel o para la prevención o control de osteoporosis.

17. El uso de acuerdo a la reivindicación 16, donde la cantidad de estrógeno es suficiente para el tratamiento de acaloramientos, ataques de transpiración, palpitaciones, desórdenes del sueño, cambios de humor, nerviosismo, ansiedad, atrofia urogenital, atrofia de los senos o para la prevención o control de osteoporosis.

18.

El uso de acuerdo a la reivindicación 14, donde el estrógeno es seleccionado del grupo que consiste de estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, etinil estradiol, estrona, estriol, succinato de estriol y estrógenos conjugados, que incluyen estrógenos equino conjugados tal como sulfato de estrona, sulfato de 17 β -estradiol, sulfato de 17 α -estradiol, sulfato de equilino, sulfato de 17 β -dihidroequilino, sulfato de 17 α -dihidroequilino, sulfato de equilenino, sulfato de 17 β -dihidroequilenino y sulfato de 17 α -dihidroequilenino o mezclas de los mismos.

19. El uso de acuerdo a la reivindicación 18, donde el estrógeno se selecciona del grupo que consiste de estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona, y sulfato de estrona o mezclas de los mismos.

20. El uso de acuerdo a la reivindicación 19, donde el estrógeno es estradiol.

21. El uso de acuerdo a la reivindicación 14, donde la drospirenona (DRSP) está en forma micronizada.

22. El uso de acuerdo a la reivindicación 14, donde el estrógeno está en forma micronizada.

23. El uso de acuerdo a la reivindicación 20, donde el estradiol está en forma micronizada.

24. El uso de acuerdo a la reivindicación 14, donde la dosis de DRSP corresponde a 15 a 70 mg por ciclo, tal como 20 a 60 mg por ciclo, particularmente 40 a 60 mg por ciclo.

25. El uso de acuerdo a la reivindicación 14, donde la cantidad de DRSP corresponde a una dosis diaria en el rango de desde 0,25 a 10 mg, tal como aproximadamente 0,25 a 8, 0,25 a 6, 0,25 a 5, 0,5 a 4,5, 1 a 4, y 1,5 a 3,5 mg.

26. El uso de acuerdo a la reivindicación 20, donde la cantidad de estradiol corresponde a una dosis diaria en el rango de desde 0,1 a 5 mg, tal como aproximadamente 0,2 a 4,5, 0,5 a 4, 1 a 3, en particular 1, 2 ó 3 mg.

27. El uso de acuerdo a la reivindicación 14, donde el medicamento está en la forma de un número de unidades de dosificación envasadas separadamente e individualmente removibles dispuestas en una unidad de envase y destinadas a administración oral por un período de al menos 28 días;

5 donde al menos 21 unidades de dosificación diarias comprenden una combinación de estradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg y drospirenona en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,25 a 6 mg; y 7 o menos unidades de dosificación diarias comprenden estradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg.

10 28. El uso de acuerdo a la reivindicación 14, donde el medicamento está en la forma de un número de unidades de dosificación envasadas separadamente e individualmente removibles dispuestas en una unidad de envase y destinadas a administración oral por un período de al menos 28 días;

15 donde al menos 21 unidades de dosificación diarias comprenden una combinación de estradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg y drospirenona en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,25 a 6 mg; y 7 o menos unidades de dosificación diarias comprenden un blanco o placebo.

29. El uso de acuerdo a la reivindicación 14, donde el medicamento está en la forma de un número de unidades de dosificación envasadas separadamente e individualmente removibles dispuestas en una unidad de envase y destinadas a administración oral por un período de al menos 28 días,

donde al menos 10 unidades de dosificación diarias comprenden estradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg;

y al menos 10 unidades de dosificación diarias comprenden una combinación de estradiol en una cantidad desde aproximadamente 0,1 a 5 mg y drospirenona en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,25 a 6 mg, y 8 o menos unidades de dosificación diarias comprenden un blanco o placebo.

30. **El uso** de acuerdo a la reivindicación 14, donde el medicamento está en la forma de un número de unidades de dosificación envasadas separadamente e individualmente removibles dispuestas en una unidad de envase y destinadas a administración oral por un período de al menos 28 días;

5 donde al menos 10 unidades de dosificación diarias comprenden estradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg;

y al menos 10 unidades de dosificación diarias comprenden una combinación de estradiol en una cantidad desde aproximadamente 0,1 a 5 mg y drospirenona en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,25 a 6 mg, y 8 o menos

10 unidades de dosificación diarias comprenden estradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg.

31. **El uso** de acuerdo a la reivindicación 14, donde el medicamento está en la forma de un número de unidades de dosificación envasadas separadamente e individualmente removibles dispuestas en una unidad de envase y destinadas a

15 administración oral por un período de al menos 28 días;

donde 28 unidades de dosificación diarias comprenden una combinación de estradiol en una cantidad de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg y drospirenona en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,25 a 6 mg.

32. **Un método** para tratar o prevenir enfermedades, desórdenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes de estrógeno en mujeres que comprende administrar estrógeno en cantidades suficientes para mitigar dichas enfermedades, desórdenes y síntomas y drospirenona en cantidades suficientes para proteger el endometrio de efectos adversos del estrógeno.

33. **Un método** de acuerdo a la reivindicación 32, donde los niveles deficientes de estrógeno están causados por menopausia natural, peri-menopausia, post-menopausia, hipogonadismo, castración o falla ovárica primaria.

34. **Un método** de acuerdo a la reivindicación 32, donde las enfermedades, desórdenes y síntomas están seleccionados del grupo que comprende incluyendo

acaloramientos, ataques de transpiración, palpitaciones, desórdenes del sueño, cambios de humor, nerviosismo, ansiedad, mala memoria, pérdida de confianza, pérdida de libido, concentración pobre, energía disminuida, empuje disminuido, irritabilidad, atrofia urogenital, atrofia de los senos, enfermedad cardiovascular, cambios en la distribución del vello, espesor del cabello, cambios en el estado de la piel o para la prevención o control de osteoporosis.

35. Un método de acuerdo a la reivindicación 34, donde las enfermedades y síntomas están seleccionados del grupo que comprende incluyendo acaloramientos, ataques de transpiración, palpitaciones, desórdenes del sueño, cambios de humor, nerviosismo, ansiedad, atrofia urogenital, atrofia de los senos o para la prevención o control de osteoporosis.

36. Un método de acuerdo a la reivindicación 32, donde el estrógeno donde el estrógeno es seleccionado del grupo que consiste de estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, etinil estradiol, estrona, estriol, succinato de estriol y estrógenos conjugados, que incluyen estrógenos equino conjugados tal como sulfato de estrona, sulfato de 17β -estradiol, sulfato de 17α -estradiol, sulfato de equilino, sulfato de 17β -dihidroequilino, sulfato de 17α -dihidroequilino, sulfato de equilenino, sulfato de 17β -dihidroequilenino y sulfato de 17α -dihidroequilenino o mezclas de los mismos.

37. Un método de acuerdo a la reivindicación 36, donde el estrógeno se selecciona del grupo que consiste de estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona, y sulfato de estrona o mezclas de los mismos.

38. Un método de acuerdo a la reivindicación 37, donde el estrógeno es estradiol.

39. Un método de acuerdo a la reivindicación 32, donde la drospirenona (DRSP) está en forma micronizada.

40. ~~Un método de acuerdo a la reivindicación 32, donde el estrógeno está en forma micronizada.~~
41. ~~Un método de acuerdo a la reivindicación 38, donde el estradiol está en forma micronizada.~~
- 5 42. ~~Un método de acuerdo a la reivindicación 32, donde la dosis de DRSP corresponde a 15 a 70 mg por ciclo, tal como 20 a 60 mg por ciclo, particularmente 40 a 60 mg por ciclo.~~
43. ~~Un método de acuerdo a la reivindicación 32, donde la cantidad de DRSP~~
10 ~~corresponde a una dosis diaria en el rango de desde 0,25 a 10 mg, tal como~~
~~aproximadamente 0,25 a 8, 0,25 a 6, 0,25 a 5, 0,5 a 4,5, 1 a 4, y 1,5 a 3,5~~
~~mg.~~
44. ~~Un método de acuerdo a la reivindicación 38, donde la cantidad de estradiol~~
~~corresponde a una dosis diaria en el rango de desde 0,1 a 5 mg, tal como~~
~~aproximadamente 0,2 a 4,5, 0,5 a 4, 1 a 3, en particular 1, 2 ó 3 mg.~~
- 15 45. ~~Un método para tratar y prevenir enfermedades, desórdenes y síntomas~~
~~asociados con niveles endógenos deficientes de estrógeno en mujeres que com-~~
~~prende administrar estradiol en cantidades que corresponden a dosis diarias de 1~~
~~a 3 mg y drospirenona en cantidades que corresponden a dosis diarias de 1 a 3,5~~
~~mg.~~
- 20 46. ~~Un método de acuerdo a la reivindicación 32, que comprende~~
~~administrar durante 10 a 12 días una unidad de dosificación diaria que compren-~~
~~de estradiol en cantidades que corresponden a dosis diarias en el rango de desde~~
~~0,1 a 5 mg; y~~
~~administrar durante 10 a 12 días una unidad de dosificación diaria que compren-~~
25 ~~de estradiol en cantidades que corresponden a dosis diarias en el rango de desde~~
~~0,1 a 5 mg y drospirenona en cantidades que corresponden a dosis diarias en el~~
~~rango de desde 0,25 a 6 mg; y~~

administrar durante 4 a 8 días una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades que corresponden a dosis diarias en el rango de desde 0,25 a 5 mg.

47. ~~Un~~ Método de acuerdo a la reivindicación 32, que comprende

5 administrar durante 10 a 12 días una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades que corresponden a dosis diarias en el rango de desde 0,1 a 5 mg; y

administrar durante 10 a 12 días una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades que corresponden a dosis diarias en el rango de desde

10 0,1 a 5 mg y drospirenona en cantidades que corresponden a dosis diarias en el rango de desde 0,25 a 6 mg; y

administrar durante 4 a 8 días una unidad de dosificación diaria que comprende un placebo o blanco.

48. ~~Un método de~~ acuerdo a la reivindicación 32, que comprende

15 administrar durante al menos 21 días una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades que corresponden a dosis diarias en el rango de desde 0,1 a 5 mg y drospirenona en cantidades que corresponden a dosis diarias en el rango de desde 0,25 a 6 mg; y

administrar durante no más de 7 días una unidad de dosificación que comprende
20 por placebo o blanco.

49. ~~Un método de~~ acuerdo a la reivindicación 32, que comprende

administrar durante al menos 21 días una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades que corresponden a dosis diarias en el rango de desde 0,1 a 5 mg y drospirenona en cantidades que corresponden a dosis diarias

25 en el rango de desde 0,25 a 6 mg; y

administrar durante no más de 7 días una unidad de dosificación que comprende estradiol en cantidades que corresponden a dosis diarias en el rango de desde 0,1 a 5 mg.

50. ~~Un método de~~ acuerdo a la reivindicación 32, que comprende administrar durante 21 a 28 días una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades que corresponden a dosis diarias en el rango de desde 0,1 a 5 mg y drospirenona en cantidades que corresponden a dosis diarias en el
- 5 rango de desde 0,25 a 6 mg.
51. ~~Un método de~~ acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 32 a 45, donde el estrógeno es administrado continuamente.
52. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 32 a 45, donde el estrógeno y la drospirenona son administrados continuamente.
- 10 53. ~~Un método de~~ acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 32 a 45, donde el estrógeno es administrado continuamente y la drospirenona es administrada secuencialmente.
54. ~~Un método de~~ acuerdo a la reivindicación 53, donde la dosificación de estrógeno es más baja para los 1 a 7 días que siguen inmediatamente a dicha ad-
- 15 ministración secuencial de drospirenona.
55. ~~Un método de~~ acuerdo a la reivindicación 32, donde el estrógeno es administrado continuamente y la drospirenona es administrada en una forma interrumpida.
56. ~~Un método de~~ acuerdo a la reivindicación 55, donde el estrógeno es admi-
- 20 nistrado continuamente durante 21 a 30 días y la drospirenona es administrada en un ciclo de 3 días sí y 3 días no.
57. ~~Un método de~~ acuerdo a la reivindicación 56, donde la drospirenona es administrada en días 4 a 6, 10 a 12, 16 a 18, 22 a 24, y 28 a 30.
58. ~~Un método de~~ acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 32 a 45, donde
- 25 el estrógeno y la drospirenona son cada una administrada secuencialmente con un intervalo libre de tratamiento.
59. ~~Un método de~~ acuerdo a la reivindicación 32, que comprende

administrar durante 20 a 24 días una unidad de dosis diaria que comprende estradiol en cantidades que corresponden a dosis diarias en el rango de desde 0,1 a 5 mg,

y drospirenona en cantidades que corresponden a dosis diarias en el rango de desde 0,25 a 6 mg durante los últimos 10 a 12 días de dichos 20 a 24 días, y administrar durante 4 a 8 días una unidad de dosificación diaria que no comprende un ingrediente activo.

60. ~~Un método de acuerdo a la reivindicación 32, que comprende~~ administrar durante 20 a 24 días una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades que corresponden a dosis diarias en el rango de desde 0,1 a 5 mg, y drospirenona en cantidades que corresponden a dosis diarias en el rango de desde 0,25 a 6 mg durante los últimos 10 a 12 días de dichos 20 a 24 días, y

administrar durante 4 a 8 días una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades menores que la unidad de dosificación diaria tomada durante dichos 20 a 24 días de administración de estradiol.

61. ~~Un método de acuerdo a la reivindicación 32, que comprende~~ administrar durante 20 a 40 días una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades que corresponden a dosis diarias en el rango de desde 0,1 a 5 mg,

y drospirenona en cantidades que corresponden a dosis diarias en el rango de desde 0,25 a 6 mg durante los últimos 10 a 12 días de dichos 20 a 24 días, y no administrar ninguna unidad de dosificación durante 4 a 8 días.

62. ~~Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 32 a 61, donde~~ el estrógeno y/o drospirenona son administrados en formulación oral, desde un parche, desde un implante o combinaciones de los mismos.

63. ~~Un método de acuerdo a la reivindicación 62, donde el estrógeno y/o drospirenona son administrados en formulación oral.~~

64. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 46 a 61, donde las unidades de dosificación diarias son administradas durante 1 a 12, preferiblemente 2 a 8, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, y 8 múltiplos de 28 días.

65. Una preparación farmacéutica multi-fásica que consiste en un número de unidades de dosificación diarias separadamente envasadas e individualmente removibles dispuestas dentro de una unidad de envase destinadas a administración oral durante un período de al menos 21 días donde dichas unidades de dosificación diarias comprenden una combinación de estradiol en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg y drospirenona en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,25 a 6 mg.

66. Una preparación farmacéutica multi-fásica que consiste en un número de unidades de dosificación diarias separadamente envasadas e individualmente removibles dispuestas dentro de una unidad de envase destinadas a administración oral durante un período de 28 días donde dichas unidades de dosificación diarias comprenden una combinación de estradiol en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg y drospirenona en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,25 a 6 mg.

67. Una preparación farmacéutica multi-fásica que consiste en un número de unidades de dosificación diarias separadamente envasadas e individualmente removibles dispuestas dentro de una unidad de envase y destinadas a administración oral durante un período de 28 días, donde al menos 21 de dichas unidades de dosificación diarias comprenden una combinación de estradiol en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg y drospirenona en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,25 a 6 mg; y no más de 7 de dichas unidades de dosificación comprenden un placebo o blanco.

80

68 Una preparación farmacéutica multi-fásica que consiste en un número de unidades de dosificación diarias separadamente envasadas e individualmente removibles dispuestas dentro de una unidad de envase y destinadas a administración oral durante un período de 28 días

5 donde al menos 21 de dichas unidades de dosificación diarias comprenden una combinación de estradiol en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg y drospirenona en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,25 a 6 mg; y

10 no más de 7 de dichas unidades de dosificación comprenden estradiol en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg.

69. Una preparación farmacéutica multi-fásica que consiste en un número de unidades de dosificación diarias separadamente envasadas e individualmente removibles dispuestas dentro de una unidad de envase y destinadas a administración oral durante un período de al menos 28 días consecutivos,

15 donde al menos 10 de dichas unidades de dosificación diarias comprenden estradiol en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg; y

al menos 10 de dichas unidades de dosificación diaria comprenden una combinación de estradiol en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg y drospirenona en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,25

20 a 6 mg; y

no más de 8 de dichas unidades de dosificación comprenden un placebo o blanco.

70. Una preparación farmacéutica multi-fásica que consiste en un número de unidades de dosificación diarias separadamente envasadas e individualmente removibles dispuestas dentro de una unidad de envase destinadas a administración oral durante un período de al menos 28 días consecutivos,

25 donde al menos 10 de dichas unidades de dosificación diarias comprenden estradiol en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg; y

al menos 10 de dichas unidades de dosificación diaria comprenden una combinación de estradiol en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg y drospirenona en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,25 a 6 mg; y

- 5 no más de 8 de dichas unidades de dosificación comprenden estradiol en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg.

71. Una preparación farmacéutica multi-fásica que consiste en un número de unidades de dosificación diarias separadamente envasadas e individualmente removibles dispuestas dentro de una unidad de envase destinadas a administración

- 10 oral durante un período de 21 a 30 días consecutivos,

donde 10 a 15 de dichas unidades de dosificación diarias comprenden una combinación de estradiol en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg y drospirenona en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,25 a 6 mg; y

- 15 10 a 15 de dichas unidades de dosificación diarias comprenden estradiol en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 0,1 a 5 mg.

72. Una preparación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 71, en donde el número de unidades de dosificación diarias es al menos 21 o un múltiplo de 21 tales como 2 a 12, particularmente 2 a 8, tales como 2 a 6.

- 20 73. Una preparación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 71, en donde el número de unidades de dosificación diarias es 28 o un múltiplo de 28 tales como 2 a 12, particularmente 2 a 8 tales como 12 a 6.

74. Una preparación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 71, en donde dichas unidades de dosificación diarias comprenden estradiol y/o drospirenona en forma micronizada o rociadas a partir de una solución sobre partículas de un portador inerte.

- 25

75. Un uso de un estrógeno (y/o derivado natural o sintético del mismo) en cantidades suficientes para el tratamiento de síntomas menopáusicos y post-

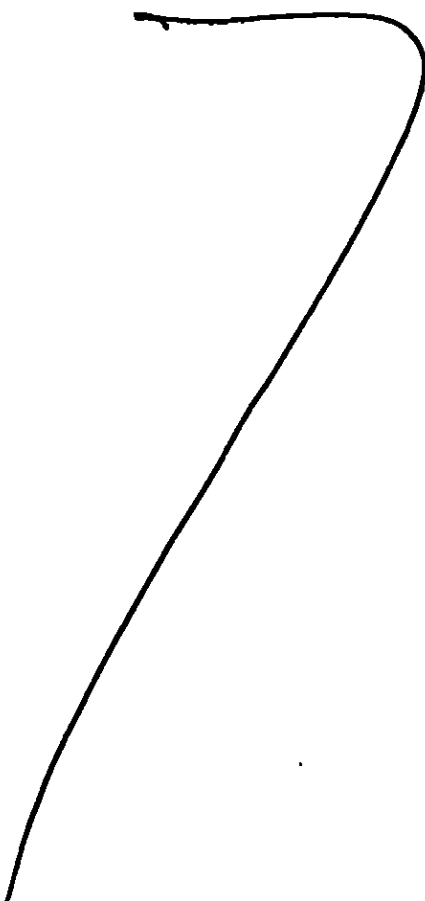
menopáusicos y la prevención de osteoporosis en mujeres menopáusicas y postmenopáusicas

y $6\beta,7\beta;15\beta;16\beta$ -dimetilen-3-oxo- 17α -preg-4-eno-21,17-carbo-lactona (drospirenona) en cantidades suficientes para proteger el endometrio de los efectos adver-

5 sos del estrógeno para la fabricación de un medicamento.

76. Un uso de un estrógeno (y/o derivado natural o sintético del mismo) en cantidades suficientes para el tratamiento de síntomas menopáusicos y postmenopáusicos y la prevención de osteoporosis en mujeres menopáusicas y postmenopáusicas y $6\beta,7\beta;15\beta;16\beta$ -dimetilen-3-oxo- 17α -preg-4-eno-21,17-carbolac-

10 tona (drospirenona) en cantidades suficientes para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno para la fabricación de un medicamento para terapia de reemplazo de hormonas.



RESUMEN

Drospirenona para Terapia de Reemplazo de Hormonas

Una composición farmacéutica que comprende como un primer ingrediente activo un estrógeno, tal como estradiol o valerato de estradiol, en cantidades suficientes para tratar desórdenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes de estrógeno en mujeres, y como un segundo ingrediente activo 6 β ,7 β ;15 β ;16 β -dimetilen-3-oxo-17 α -preg-4-eno-21,17-carbolac-tona (drospirenona, DRSP) en cantidades suficientes para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno es útil para, entre otros, tratar mujeres peri-menopáusicas, menopáusicas y post-menopáusicas. Esta composición puede ser utilizada para terapia de reemplazo de hormonas y puede ser administrada como una preparación farmacéutica multi-fásica. Esta terapia de combinación puede comprender administración continua, secuencial o interrumpida, o combinaciones de las mismas, de DRSP y estrógeno, cada uno opcionalmente en forma micronizada.

15

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- Descripción de la invención ☐
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@dic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctora
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

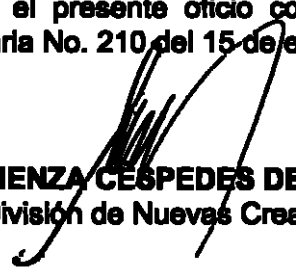
REFERENCIA:	Radicación No.	01-3045
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0951
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado, con el lleno de los requisitos exigidos en el Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredite la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.
- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).
- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 MAR. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió, un certificado de la fecha de presentación y, en los casos en que haya lugar, la traducción al pie del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia