

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 495**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06771398 .2**

96 Fecha de presentación: **26.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1893182**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.03.2008**

54 Título: **Formas de dosificación oral que comprenden progesterona y métodos para fabricar y usar las mismas**

30 Prioridad:
26.05.2005 US 684557 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.05.2012

73 Titular/es:
**Teva Women's Health, Inc.
400 Chestnut Ridge Road
Woodcliff Lake, NJ 07677, US**

72 Inventor/es:
AHMED, Salah, U.;
DILIBERTI, Charles, E.;
VATTIKONDA, Chandra;
GORUKANTI, Sudhir, R. y
GUPTA, Sanjeev, K.

74 Agente/Representante:
de Elizaburu Márquez, Alberto

ES 2 381 495 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas de dosificación oral que comprenden progesterona y métodos para fabricar y usar las mismas

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una forma farmacéutica oral que comprende progesterona micronizada, un aceite comestible, un disgregante, y un excipiente hidrófilo. Particularmente, la invención se refiere a una forma farmacéutica en la que la forma farmacéutica está en forma de polvo y está contenida en una cápsula farmacéuticamente aceptable.

Técnica anterior

- 10 En los Estados Unidos, el fármaco Prometrium® es habitualmente la principal forma farmacéutica de progesterona administrada oralmente. Las cápsulas de Prometrium® están disponibles en cápsulas de 100 mg o de 200 mg. Estas cápsulas de gelatina blanda contienen una suspensión de progesterona en un fluido que consiste principalmente en aceite de cacahuete. Las cápsulas de Prometrium® están indicadas para uso en la prevención de la hiperplasia endometrial en mujeres postmenopáusicas no hysterectomizadas que estén recibiendo comprimidos de estrógenos conjugados y para uso en el tratamiento de la amenorrea secundaria. Sin embargo, las cápsulas de Prometrium® pueden tener un perfil de absorción errático, pueden tener escapes del contenido de la cápsula, y no son adecuadas para pacientes que sean alérgicas al aceite de cacahuete.

- 20 Otros autores han intentado producir formas farmacéuticas que contienen progesterona para resolver algunas de las deficiencias de los productos actuales. En las Patentes de Estados Unidos Números 4.900.734, 4.963.540, 5.620.705, 6.001.336, en la Solicitud de Patente Francesa N° 2.851.918 y en la Solicitud Internacional N° WO 91/18613, se describen comprimidos, cápsulas, polvos para inhalación, suspensiones oleosas, y otras formas farmacéuticas que contienen progesterona.

- 25 La Patente de Estados Unidos N° 4.963.540 describe un método para tratar el síndrome premenstrual mediante la administración oral de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma farmacéutica oral de progesterona, estando la progesterona micronizada, suspendida en un aceite comestible y estando contenida la suspensión en una cápsula farmacéuticamente aceptable.

- 30 La Patente de Estados Unidos N° 5.620.705 describe composiciones terapéuticas, en particular un comprimido terapéutico de dos capas, que contiene progesterona para terapia de sustitución hormonal. La Patente de Estados Unidos N° 5.620.705 describe también un método para administrar las composiciones terapéuticas a lo largo de un período de 30 horas.

- La solicitud de Patente Francesa N° 2.851.918 describe un polvo impregnado para aumentar la biodisponibilidad y/o la solubilidad de al menos un principio activo. El Ejemplo 1 de D1 describe un polvo de sílice impregnado con una composición que contiene progesterona, aceite de girasol, dos tensioactivos y un co-tensioactivo. Se prepara entonces un comprimido con 20 % del polvo y 80 % de una mezcla de Vivapur 102 y Encompress.

- 35 La Solicitud Internacional N° WO 91/18613 describe composiciones y métodos para la preparación de emulsiones y emulsiones múltiples. En particular, el documento WO 91/18613 describe sólidos que son autoemulsionables que, en contacto con una cantidad específica de fase acuosa, forman emulsiones o emulsiones múltiples sin la aportación de una mezcla emulsiva. El Ejemplo 5 del documento WO 91/18613 describe la preparación de cristales autoemulsionables de sacarosa-aceite de cártamo que contienen progesterona.

- 40 Sin embargo, estas formas farmacéuticas no tienen las ventajas de la presente invención.

Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a una forma farmacéutica oral, a métodos de preparación de la forma farmacéutica, a métodos de utilización de la forma farmacéutica, a métodos para concienciar a las personas acerca de la forma farmacéutica, y a kits que comprenden la forma farmacéutica.

- 45 La presente invención se refiere a formas farmacéuticas orales que comprenden progesterona. Las realizaciones de la presente invención incluyen una forma farmacéutica oral que comprende: progesterona micronizada, un aceite comestible, un disgregante, y un excipiente hidrófilo, en la que la forma farmacéutica es una forma en polvo y está contenida en una cápsula farmacéuticamente aceptable según la presente reivindicación 1. En algunas realizaciones, el disgregante es crospovidona.

En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas de la presente invención pueden comprender además uno o más de los siguientes componentes: un absorbente, un antioxidante, un lubricante, o cualquier otro excipiente conocido por los expertos en la técnica.

5 En algunas realizaciones, la forma farmacéutica de la presente invención es una cápsula farmacéutica rellena con polvo. En algunas realizaciones, el polvo es fluido. En todas las realizaciones, el polvo no contiene aceite de cacahuete. En algunas realizaciones, el fármaco en el polvo tiene un tamaño medio de partícula desde aproximadamente 1 micrómetro hasta aproximadamente 15 micrómetros.

En algunas realizaciones, la forma farmacéutica de la presente invención produce un perfil de absorción estable para los niveles de progesterona en el plasma sanguíneo de la paciente que toma la forma farmacéutica oral.

10 La presente invención se refiere también a métodos para producir una forma farmacéutica oral según la presente reivindicación 16. El método comprende: 1) mezclar una solución acuosa de un excipiente hidrófilo con un aceite comestible para formar una mezcla oleosa y acuosa; 2) pulverizar la mezcla oleosa y acuosa sobre un lecho de polvo que comprende progesterona micronizada para formar un polvo; y 3) encapsular el polvo en una cápsula oral.
 15 En algunas realizaciones, el lecho de polvo comprende progesterona micronizada y se forma en un secador de lecho fluido o en un mezclador de alto cizallamiento. En algunas realizaciones, el polvo formado se pasa a través de un tamiz antes de ser encapsulado.

Otros aspectos más de la presente invención incluyen una composición como la anterior para uso en terapia. En algunas realizaciones, la paciente a ser tratada necesita alguno de los siguientes tratamientos: 1) anticoncepción hormonal, 2) tratamiento de la amenorrea secundaria, 3) tratamiento de la endometriosis, 4) tratamiento de la deficiencia de la fase lútea, 5) prevención de parto prematuro, 6) tratamiento de la hemorragia uterina anormal debida a un desequilibrio hormonal, 7) técnicas de reproducción asistida, o 8) prevención de hiperplasia endometrial.

20 La presente invención se refiere además a kits que comprenden la forma farmacéutica oral de la presente invención. En algunas realizaciones, el kit comprende además instrucciones impresas para su uso. En algunas realizaciones, el kit comprende además un material impreso, un dispositivo de medios pre-grabados, o un planificador, que describe el uso de la forma farmacéutica oral de la presente invención para tratar o prevenir una afección que podría ser mejorada por la terapia de progesterona oral.
 25

Breve descripción de los dibujos/figuras

La Figura 1 representa un ejemplo de procedimiento que se puede usar para producir las formas farmacéuticas orales de la presente invención.

30 Descripción detallada de la invención

Como se ilustra por los ejemplos que siguen, la absorción de la progesterona desde las cápsulas de Prometrium® a la circulación sistémica de una paciente que toma las cápsulas puede ser errática. Aunque la mayoría de las pacientes en condiciones de ayuno que toman Prometrium® tienen niveles sanguíneos de progesterona que están dentro del intervalo deseado, ocasionalmente una paciente individual puede presentar niveles sanguíneos después de una dosis de Prometrium® que pueden ser mucho más altos, por ejemplo 3 a 7 veces más altos. Este perfil de absorción errático puede estar presente en la misma paciente diariamente así como entre pacientes.
 35

Los alimentos también tienen un efecto significativo sobre Prometrium®. Específicamente, las concentraciones de progesterona en el plasma sanguíneo después de tomar una dosis de Prometrium® con el estómago lleno son mucho más altas, por ejemplo 2 a 3 veces más altas, que si se toma la misma dosis con el estómago vacío.

40 La alta variabilidad en el perfil de absorción de una forma farmacéutica de progesterona y el gran efecto de los alimentos son propiedades indeseables. Ambos casos pueden llevar a niveles más altos de progesterona en la sangre de la paciente que los deseados. Estos niveles sanguíneos de progesterona elevados pueden llevar a efectos secundarios indeseados, tales como la sedación. Es improbable que estas oleadas contribuyan a la eficacia de las formas farmacéuticas que presentan estas oleadas porque no tienen lugar de forma consistente y porque la corta semivida de la progesterona dentro del cuerpo probablemente evita que los efectos de estas oleadas duren más de un día. Por lo tanto, existe la necesidad de una formulación en cápsulas orales que contenga progesterona que elimine este perfil de absorción errático, con lo que se reduzcan los efectos secundarios indeseados evitando los niveles sanguíneos de progesterona innecesariamente elevados en la paciente.
 45

Por consiguiente, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica oral, a métodos de preparación de la forma farmacéutica, a métodos de utilización de la forma farmacéutica, a métodos para concienciar a las personas acerca de la forma farmacéutica, y a kits que comprenden la forma farmacéutica; cada uno de los cuales resuelve los problemas asociados con los productos de progesterona actuales. Todos estos aspectos de la presente invención se exponen con detalle más adelante. Los títulos de las secciones se indican solamente con fines de
 50

organización y no se pretende que confieran ningún significado ni división a este documento a menos que se especifique otra cosa.

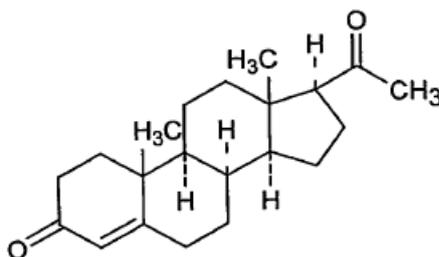
Formas farmacéuticas orales

5 La presente invención es una forma farmacéutica oral con las únicas e inesperadas propiedades de producir niveles sanguíneos de progesterona en una paciente que son consistentes dentro de un intervalo deseado en contraste con las oleadas que pueden surgir con el uso de Prometrium®. También los alimentos tienen un efecto más pequeño sobre la presente invención que sobre Prometrium®. Este mejor perfil de absorción permite que la presente invención tenga la eficacia de Prometrium® sin oleadas de los niveles de progesterona en el plasma sanguíneo.

10 En adición al perfil de absorción más previsible, la presente invención tiene otros beneficios. La forma farmacéutica de la presente invención no contiene aceite de cacahuete, lo que hace que la forma farmacéutica sea adecuada para la administración a personas que son alérgicas al aceite de cacahuete. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica de la presente invención utiliza también una cápsula rellena de polvo lo que elimina los problemas asociados con los escapes del contenido líquido de las cápsulas de gelatina. Las cápsulas rellenas de polvo tienen otros beneficios porque se pueden abrir y mezclar con alimentos, por ejemplo compota de manzana, para ayudar a tomar la forma farmacéutica de la presente invención a las personas que tienen dificultad para tragar las cápsulas.

15 Las realizaciones de la presente invención incluyen una forma farmacéutica oral que comprende: progesterona micronizada, un aceite comestible, un disgregante, y un excipiente hidrófilo, en la que la forma farmacéutica está en forma de polvo y está contenida en una cápsula farmacéuticamente aceptable según la presente reivindicación 1. En algunas realizaciones, el disgregante es crospovidona.

20 La progesterona es una hormona esteroide segregada por el cuerpo, por ejemplo, por el cuerpo lúteo o la placenta. La progesterona se puede sintetizar también químicamente en una forma idéntica a la hormona natural. La progesterona tiene la siguiente estructura química:



25 En adición a la progesterona, la presente invención contempla el uso de otras progestinas actualmente conocidas por los expertos en la técnica. Estas progestinas se pueden usar individualmente o en combinación dentro de la forma farmacéutica de la presente invención. Las progestinas adecuadas para uso en la presente invención incluyen compuestos naturales y sintéticos que tienen actividad progestacional, tales como, por ejemplo, acetato de clormadinona, noretindrona, acetato de ciproterona, acetato de noretindrona, desogestrel, levonorgestrel, drospirenona, trimegestona, norgestrel, norgestimato, norelgestromina, etonogestrel, gestodeno, y otros gestágenos naturales y/o sintéticos.

30 Los profármacos de las progestinas adecuadas se pueden usar también adicionalmente en las formas farmacéuticas de la presente invención. La expresión "profármaco" indica un derivado de un fármaco conocido de acción directa, cuyo derivado ha mejorado las características de administración y el valor terapéutico en comparación con el fármaco y se transforma en el fármaco activo por un proceso enzimático o químico. El diacetato de etinodiol, que se convierte *in vivo* en noretindrona, es un ejemplo de un profármaco de progestina que se puede usar en la presente invención. Los ejemplos adicionales de profármacos de progestina incluyen norgestimato (que se convierte *in vivo* en 17-desacetil-norgestimato, conocido también como norelgestromina), desogestrel (que se convierte *in vivo* en 3-ceto-desogestrel, conocido también como etonogestrel), y acetato de noretindrona (que se convierte *in vivo* en noretindrona).

35 En algunas realizaciones, la progestina usada en la presente invención está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz. El término "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz," como se usa aquí, se refiere a la cantidad de la composición de progestina que es eficaz para conseguir el propósito previsto después de una dosis única, donde una dosis única comprende una o más unidades de dosis, o después de una tanda de tratamiento, por ejemplo, durante o al final del período de tratamiento. Por lo tanto, por ejemplo, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" de la composición de progestina, cuando se usa en un método de tratamiento de la hiperplasia endometrial, se refiere a aquella dosis de la composición de progestina que alivia o evita la aparición de la hiperplasia endometrial cuando se administra a una mujer que necesita tal tratamiento. La cantidad

terapéuticamente eficaz variará dependiendo de las necesidades de la paciente, pero esta cantidad puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica, por ejemplo, un médico.

La progesterona utilizada en la forma farmacéutica de la presente invención está micronizada. Como se usa aquí, "micronizada" significa que las partículas de la composición han sido reducidas a partículas que tienen un diámetro de sólo unas micras o menos. Por ejemplo, progesterona micronizada significa que las partículas de progesterona han sido reducidas de tamaño de tal modo que tienen un diámetro de sólo unas micras o menos.

En algunas realizaciones, la progesterona micronizada está presente en una cantidad que varía del 40 % al 70 % del peso del contenido de la cápsula. Como se usa aquí, "contenido de la cápsula" se refiere a los ingredientes que están dentro de la cubierta de la cápsula y consecuentemente encapsulados dentro de la cubierta. En algunas realizaciones, la cantidad de progesterona micronizada está presente en una cantidad que varía del 40 % al 60 % del peso del contenido de la cápsula. En algunas realizaciones, la cantidad de progesterona micronizada en el contenido de la cápsula es el 55 % en peso del contenido de la cápsula.

En algunas realizaciones, la forma farmacéutica oral de la presente invención contiene una dosis de 10 mg a 500 mg de progesterona micronizada. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica oral contiene una dosis de 100 mg de progesterona micronizada. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica oral contiene una dosis de 200 mg de progesterona micronizada. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica oral contiene una dosis de 300 mg de progesterona micronizada. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica oral contiene una dosis de 400 mg de progesterona micronizada. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica oral contiene una dosis de 500 mg de progesterona micronizada.

La forma farmacéutica oral de la presente invención incluye también un aceite comestible. Como se usa aquí, un "aceite comestible" es cualquier aceite que puede ser consumido con seguridad por un mamífero. Estos aceites generalmente se seleccionan de aquellos aceites considerados seguros para uso farmacéutico o culinario. Los aceites comestibles adecuados para la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, aceite de cártamo, aceite de linaza, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de algodón, aceite de lino, aceite de menhaden, y mezclas de los mismos. Las formas farmacéuticas de la presente invención pueden usar también cualquier otro aceite comestible que sea actualmente conocido por los expertos en la técnica con la excepción del aceite de cacahuete.

En algunas realizaciones, el aceite comestible está presente en una cantidad superior al 1 % del peso del contenido de la cápsula. En algunas realizaciones, el aceite comestible está presente en una cantidad que varía del 5 % al 25% del peso del contenido de la cápsula. En algunas realizaciones, el aceite comestible está presente en una cantidad que varía del 10 % al 15 % del peso del contenido de la cápsula. En algunas realizaciones, el aceite comestible es el 11 % del contenido de la cápsula.

La forma farmacéutica oral de la presente invención incluye también un disgregante. Como se usa aquí, un "disgregante" es una sustancia que tiene la capacidad de absorber aceite o materiales lipídicos para mantener la propiedad de fluidez de la formulación a pesar del alto porcentaje de aceites o lípidos de bajo punto de fusión en la formulación. Los disgregantes incluyen crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa, metilcelulosa, ácido algínico, carboximetilcelulosa, y sus combinaciones.

En algunas realizaciones de la presente invención, la crospovidona está presente en el contenido de la cápsula. La crospovidona es un homopolímero de N-vinil-2-pirrolidinona sintético, reticulado, insoluble en agua. La polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), NF está disponible con el nombre de fábrica POLYPLASDONE® XL (ISP Technologies, Wayne, N.J.).

En algunas realizaciones, la crospovidona está presente en una cantidad superior al 1 % del peso del contenido de la cápsula. En algunas realizaciones, la crospovidona está presente en una cantidad que varía del 5 % al 25 % del peso del contenido de la cápsula. En algunas realizaciones, la crospovidona está presente en una cantidad que varía del 10 % al 20 % del peso del contenido de la cápsula. En algunas realizaciones, la crospovidona es el 15 % del peso del contenido de la cápsula.

En todas las realizaciones, la forma farmacéutica oral de la presente invención incluye un excipiente hidrófilo. Como se usa aquí, el término "excipiente hidrófilo" significa un excipiente o una mezcla de excipientes que se pueden clasificar como hidrófilos, esto es, compuestos que se disuelven fácilmente en agua. Como se usa aquí, el término "excipiente" se refiere a los aditivos usados para convertir un compuesto activo en una forma adecuada para el propósito que pretende. Para las composiciones de la presente invención adecuadas para administración a los seres humanos, el término "excipiente" significa que incluye los ingredientes descritos en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott Williams & Wilkins, 19th ed. (1995) (de aquí en adelante Remington).

Los excipientes hidrófilos adecuados para la presente invención incluyen celulosa microcristalina (Avicel®), almidón de maíz, almidón de patata, almidón pregelatinizado, polisorbato, manitol, glicolato sódico de almidón, y mezclas de

los mismos. Las formas farmacéuticas de la presente invención pueden utilizar también adicionalmente cualquier otro excipiente hidrófilo que sea actualmente conocido.

5 En algunas realizaciones, el excipiente hidrófilo está presente en una cantidad superior al 1 % del peso del contenido de la cápsula. En algunas realizaciones, el excipiente hidrófilo está presente en una cantidad que varía del 5 % al 50 % del peso del contenido de la cápsula. En algunas realizaciones, el excipiente hidrófilo está presente en una cantidad que varía del 10 % al 25 % del peso del contenido de la cápsula. En algunas realizaciones, el excipiente hidrófilo es el 15 % del contenido de la cápsula.

10 En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas de la presente invención pueden comprender además un absorbente. Los absorbentes adecuados incluyen dióxido de silicio, tal como Syloid® (W.R. Grace & Co., Columbia, Md.), sílices micronizadas, lactosa, lactosa monohidratada, azúcares, maltodextrina, y mezclas de los mismos. Las formas farmacéuticas de la presente invención pueden usar también otros absorbentes que son actualmente conocidos por los expertos en la técnica.

15 En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas de la presente invención pueden comprender además un antioxidante. Los antioxidantes adecuados incluyen ácido adípico, ácido alfa lipoico, palmitato de ascorbilo, biotina, boro, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, carotenoides, citrato de calcio, metabisulfato de sodio, tocoferoles, y mezclas de los mismos. Las formas farmacéuticas de la presente invención pueden usar también cualquier otro antioxidante miscible en aceite que sea actualmente conocido por los expertos en la técnica.

20 En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas de la presente invención pueden comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, gel de sílice, estearato de aluminio, talco, ácido esteárico, estearato de sodio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, y mezclas de los mismos. Las formas farmacéuticas de la presente invención pueden utilizar también cualquier otro lubricante adecuado para las formas farmacéuticas que sea actualmente conocido por los expertos en la técnica.

25 En todas las realizaciones, la forma farmacéutica de la presente invención es encapsulada. La encapsulación de agentes medicinales sigue siendo una alternativa popular a los comprimidos u otros métodos de administración de fármacos. Las cápsulas tienen numerosas ventajas, por ejemplo, son insípidas, de fácil administración, y fáciles de llenar en grandes cantidades comercialmente. Además, algunas personas encuentran más fácil tragar las cápsulas que los comprimidos y por tanto prefieren tomar cápsulas siempre que sea posible. Las cápsulas son de dos tipos básicos, cápsulas de gelatina dura o cápsulas blandas elásticas.

30 Las cápsulas de gelatina dura, denominadas también cápsulas rellenas en seco (DFC), consisten en dos secciones. Estas dos secciones, el cuerpo y la tapa, se deslizan una sobre otra para formar una cápsula sellada. Una vez que se han llenado las cápsulas de gelatina dura y se les ha aplicado la tapa, las cápsulas pueden ser soldadas por puntos o rodeadas con gelatina fundida en la unión para sellar la cápsula. Esto evita que las cápsulas se destruyan si se someten a vibración o manejo descuidado, por ejemplo, como puede ocurrir durante los procedimientos de contaje a alta velocidad o durante el empaquetado. Otro método usado para resolver la rotura de las cápsulas es usar anillos de cierre tanto en la tapa como en el cuerpo para sellar la cápsula.

35 Las cápsulas elásticas blandas son unas cápsulas blandas, globulares, con cubierta de gelatina que es más espesa que la cubierta de las cápsulas de gelatina dura. La gelatina se puede plastificar añadiendo, por ejemplo, glicerina, sorbitol, o un poliol similar para formar cápsulas blandas elásticas. Esta forma farmacéutica se puede usar con formulaciones en las que el vehículo de suspensión o disolvente es un aceite. Sin embargo, el contenido puede ser un líquido, un polvo, una pasta, u otra forma. Estas cápsulas se sellan en la unión para evitar que se abran por rotura prematuramente.

40 Cualquier tipo de cápsula está disponible en múltiples tamaños. Estos tamaños varían de 000 a 5 como se describe en el Remington. El tamaño apropiado de la cápsula es determinado fácilmente por un experto en la técnica dependiendo de la cantidad y volumen de medicamento, por ejemplo el número de miligramos y volumen de medicamento en la cápsula, a ser administrado a la persona que toma la cápsula.

45 En todas las realizaciones, las formas farmacéuticas de la presente invención son cápsulas farmacéuticas rellenas de polvo. En algunas realizaciones, el polvo es fluido. Además, el polvo no contiene aceite de cacahuete ni partículas de cacahuete. En algunas realizaciones, el fármaco en el polvo tiene un tamaño medio de partícula de 1 micrómetro a 15 micrómetros. El término "tamaño de partícula" se refiere al diámetro de la partícula. Como se usa aquí, el término "diámetro" es una medida volumétrica basada en la supuesta forma esférica de las partículas de fármaco. Como se usa aquí, el término "diámetro medio," cuando se usa con respecto al tamaño de las partículas del fármaco, se refiere a la suma de las medidas del diámetro de todas las partículas mensurables medidas, dividida por el número total de partículas medidas. Como se usa aquí, el término "diámetro mediano," cuando se usa con respecto al tamaño de las partículas de fármaco, indica que aproximadamente el 50 % de todas las partículas mensurables medidas tienen un diámetro de partícula inferior al valor definido de la mediana del diámetro de partícula, y que aproximadamente el 50 % de todas las partículas mensurables medidas tienen un diámetro de

partícula mayor que el valor definido de la mediana del diámetro de partícula. En algunas realizaciones el polvo comprende material en partículas en forma de perlas para la administración farmacéutica del fármaco.

5 Para determinar el perfil farmacocinético de una forma farmacéutica, por ejemplo, la forma farmacéutica de la presente invención, se puede administrar la forma farmacéutica a una mujer postmenopáusica en ayunas. Después, a puntos especificados de tiempo, por ejemplo, a 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, y 24 horas después de administrar la forma farmacéutica, se obtienen los niveles plasmáticos de progesterona. Los niveles plasmáticos de progesterona se pueden analizar utilizando un método LC-MS-MS altamente selectivo con un límite de cuantificación de 0,1 ng/mL.

Métodos de preparación de las formas farmacéuticas orales

10 Las formas farmacéuticas orales de la presente invención se pueden preparar y llenar utilizando métodos de producción a gran escala. Los métodos adecuados incluyen métodos extemporáneos de llenado y métodos de llenado en máquinas como se describe en el Remington.

15 En todas las realizaciones, se prepara una forma farmacéutica utilizando un método que comprende: 1) mezclar una solución acuosa de un excipiente hidrófilo con un aceite comestible para formar una mezcla oleosa y acuosa; 2) pulverizar la mezcla oleosa y acuosa sobre un lecho de polvo que comprende progesterona micronizada para formar un polvo; y 3) encapsular el polvo en una cápsula oral.

En algunas realizaciones, el lecho de polvo comprende progesterona micronizada y se forma en un secador de lecho fluido o en un mezclador de alto cizallamiento. En algunas realizaciones, el polvo formado se pasa a través de un tamiz antes de ser encapsulado.

20 Métodos de uso de las formas farmacéuticas orales

La presente invención se refiere a composiciones para uso en la terapia de progestina oral. Como se usa aquí, "sujeto o paciente" incluye cualquier mamífero que necesite terapia de progestina. Como se usa aquí, "paciente femenino" se refiere a cualquier animal clasificado como un mamífero, incluyendo los humanos y los no humanos, tales como animales domésticos y de granja, animales de zoo, animales deportivos, y mascotas, pero sin limitarse a ellos.

25 "Mujer peri-menopáusica" se refiere a una mujer que no ha llegado todavía definitivamente a la menopausia pero que está experimentando los síntomas o signos asociados con la menopausia. "Peri-menopausia" significa "aproximadamente o alrededor del tiempo de la menopausia." Engloba los años que preceden al último período menstrual durante el cual la función ovárica se reduce y finalmente cesa y puede incluir la presencia de síntomas o signos y ciclos irregulares. "Mujer menopáusica" se refiere a una mujer que ha llegado definitivamente a la menopausia y puede estar experimentando síntomas o signos asociados con la menopausia. La menopausia o postmenopausia es el cese permanente de la menstruación después de la pérdida de la actividad ovárica y generalmente se define clínicamente como la ausencia de la menstruación durante aproximadamente un año. La menopausia puede aparecer de forma natural en una mujer o puede ser inducida artificialmente, por ejemplo, por medios quirúrgicos o químicos. Por ejemplo, la separación de los ovarios, que puede ocurrir, por ejemplo, por histerectomía, lleva frecuentemente a síntomas o signos asociados con la menopausia ("menopausia quirúrgica").

30 Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto al tratamiento terapéutico y profiláctico como a las medidas preventivas, cuando el objetivo es prevenir o reducir (aliviar) una afección fisiológica, trastorno, o enfermedad indeseados, o es obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitarse a ellos, alivio de los síntomas o signos asociados con una afección, trastorno, o enfermedad; disminución de la extensión de una afección, trastorno, o enfermedad; estabilización de una afección, trastorno, o enfermedad (esto es, cuando la afección, trastorno, o enfermedad no empeora); retraso en el comienzo o progreso de la afección, trastorno, o enfermedad; mejora del estado de la afección, trastorno, o enfermedad; remisión (ya sea parcial o total y ya sea detectable o indetectable) de la afección, trastorno, o enfermedad; o mejora de una afección, trastorno, o enfermedad. El tratamiento incluye provocar una respuesta clínicamente significativa sin excesivos efectos secundarios. El tratamiento incluye también prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento.

35 El término "continua" o "consecutiva" en referencia a la "administración" significa que la frecuencia de administración es al menos una vez al día. Obsérvese, sin embargo, que la frecuencia de administración puede ser mayor que una vez al día y todavía ser "continua," por ejemplo, dos veces o incluso tres veces al día, siempre que los niveles de dosis especificados aquí no sean excedidos.

El término "nivel de dosis" significa la cantidad total de progesterona administrada al día. Así, por ejemplo, "administración continua" de progesterona a una mujer a un "nivel de dosis" de 400 mg significa que la mujer recibe un total de 400 mg de progesterona diariamente, ya sea administrada la progesterona como una dosis única de 400

mg o, por ejemplo, como dos dosis separadas de 200 mg. Una forma convencional de administración continua de progesterona es una única dosis oral diaria con el nivel de dosis prescrito.

La presente invención incluye además un método de anticoncepción que comprende administrar oralmente a una mujer en edad de procrear la forma farmacéutica de la presente invención. Como se usa aquí, "anticoncepción hormonal" significa administrar una forma farmacéutica que contiene una hormona, por ejemplo progesterona, a una mujer capaz de quedarse embarazada para evitar que la mujer se quede embarazada.

Los métodos hormonales de anticoncepción son muy fiables y reversibles una vez que se para el tratamiento. El anticonceptivo hormonal más popular es un pequeño comprimido que usualmente contiene una combinación de estrógenos y progesterona. Las alternativas a éste incluyen parches, inyecciones, e implantes. Para las mujeres que no pueden tomar estrógenos, o para aquellas que desean evitar los estrógenos, el tratamiento con progestina solamente es una alternativa, tal como el tratamiento con un comprimido de progestina solamente. En tales casos, un comprimido de progestina solamente se toma continuamente sin interrupción. La mujer que toma anticonceptivos, por ejemplo, puede estar en edad de procrear o puede ser peri-menopáusica.

En algunas realizaciones, la forma farmacéutica de la presente invención se puede usar en un método de anticoncepción de progestina solamente. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica oral será una forma farmacéutica de progesterona solamente. Como se usa aquí, a "forma farmacéutica de progesterona solamente" es una forma farmacéutica que comprende progesterona natural o sintética pero que no contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de ninguna otra hormona capaz de ser usada para la anticoncepción hormonal. En estas realizaciones, la forma farmacéutica de progesterona solamente libera una dosis diaria de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1,0 mg de progesterona a una mujer. En estas realizaciones, la forma farmacéutica de progesterona solamente se puede tomar continuamente. La presente invención contempla también kits que comprenden una forma farmacéutica de progesterona solamente.

En algunas realizaciones, la forma farmacéutica de la presente invención se puede usar en un método de anticoncepción hormonal que incluye progesterol en combinación con otra hormona. En estas realizaciones, la forma farmacéutica oral comprenderá progesterol y otra hormona, por ejemplo un estrógeno, que se puede usar en la anticoncepción hormonal. En algunas de estas realizaciones, la forma farmacéutica libera una dosis diaria de 0,1 mg a 1 mg diarios de progesterona a una mujer en combinación con una dosis de otra hormona. Otras hormonas que se pueden usar en esta invención incluyen un estrógeno, un estrógeno conjugado, un modulador del receptor de estrógenos selectivo, o una progestina. En estas realizaciones, la forma farmacéutica se puede tomar de forma continua o cíclica. La presente invención contempla también kits que comprenden una forma farmacéutica que comprende progesterol en combinación con otra hormona.

Los estrógenos adecuados de la presente invención incluyen compuestos naturales y sintéticos que tienen actividad estrogénica tales como, por ejemplo, estradiol (17 β -estradiol); 17 α -estradiol; estriol; estrona; ésteres de estradiol (17 β -estradiol), 17 α -estradiol, estriol, y estrona (por ejemplo, los ésteres acetato, sulfato, valerato, o benzoato de estos compuestos tales como 17 β -cipionato de estradiol, 17-propionato de estradiol, 3-benzoato de estradiol, y sulfato de piperazina estrona); etinil-estradiol; estrógenos conjugados (naturales y sintéticos); mestranol; anti-estrógenos agonísticos; moduladores de estrógenos selectivos; y mezclas de los mismos.

Los profármacos de estrógenos adecuados se pueden usar también en el régimen de ciclo extendido de la presente invención. Los ejemplos de profármacos de estrógenos que se pueden usar en la presente invención incluyen acetato de estradiol (que se convierte *in vivo* en 17 β -estradiol) y mestranol (que se convierte *in vivo* en etinil-estradiol).

Los estrógenos conjugados adecuados para uso en la presente invención incluyen compuestos naturales y sintéticos que tienen actividad estrogénica, tales como, por ejemplo, sulfato de estrona, sulfato de equilina, sulfato de 17 α -dihidroequilina, sulfato de 17 α -estradiol, sulfato de 17 β -dihidroequilina, sulfato de 17 α -dihidroequilenina, sulfato de 17 β -dihidroequilenina, sulfato de 17 β -estradiol, sulfato de $\Delta^{8,9}$ -deshidroestrone, sulfato de equilenina, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, se puede usar la sal de sodio del estrógeno conjugado.

Los moduladores del receptor de estrógenos selectivos adecuados para la presente invención incluyen los compuestos naturales y sintéticos cuyas actividades estrogénicas son selectivas de los tejidos, tales como, por ejemplo, raloxifeno, tamoxifeno, toremifeno, y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, se puede administrar un agente farmacéutico adicional como parte de los métodos de anticoncepción hormonal de la presente invención. Los ejemplos de otros agentes farmacéuticamente activos que se pueden administrar utilizando los métodos anticonceptivos de la invención incluyen una o más de las vitaminas del complejo B, tales como vitamina B3 (niacina (esto es, ácido nicotínico y/o nicotinamida)), vitamina B9 (ácido fólico o folato), vitamina B6 y/o vitamina B12; hierro; bisfosfonatos (por ejemplo, alendronato); y teriparatida (por ejemplo, FORTEO™).

Las formas farmacéuticas de la presente invención se pueden usar para tratar la amenorrea secundaria. La amenorrea secundaria es una afección en la que la menstruación empieza a la edad apropiada, pero más tarde cesa durante 6 meses o más en ausencia de causas normales tales como embarazo, lactación, o menopausia.

5 La presente invención se refiere a una composición para uso en el tratamiento de la endometriosis en una mujer que lo necesite. La mujer puede ser una mujer en edad de procrear o una mujer peri-menopáusica, pero sin limitarse a ellas.

10 En el tratamiento hormonal de la endometriosis, el tejido endometriótico responde a entornos endocrinos adversos (concentración baja en estrógenos y/o alta en progestina). Las progestinas producen una atrofia marcada del endometrio y del tejido endometrial ectópico y disminuyen la inflamación intraperitoneal asociada con la endometriosis. El American College of Obstetrics and Gynecology ha indicado que las progestinas, solas o en combinación con estrógenos como anticonceptivos orales, son una óptima elección para el control de la endometriosis en mujeres que desean la anticoncepción (American College of Obstetricians and Gynecologists, *ACOG Practice Bulletin No. 11* (December 1999)). Puesto que el dolor asociado con la endometriosis es a menudo episódico y está relacionado con la hemorragia uterina, el uso de la forma farmacéutica según la presente invención es beneficioso para tratar la endometriosis.

15 La invención se refiere además a una composición para uso en la reducción del riesgo de cáncer endometrial en una mujer que lo necesite. La mujer puede ser, por ejemplo, una mujer en edad de procrear, una mujer peri-menopáusica o menopáusica. La invención se refiere también a una composición para uso en la anticoncepción y en la reducción del riesgo de cáncer endometrial en una mujer que lo necesite. La mujer puede ser, por ejemplo, una mujer en edad de procrear o una mujer peri-menopáusica.

20 La deficiencia de la fase lútea (LPD) se caracteriza por una transformación secretora inadecuada del endometrio, que da como resultado deficiencias recurrentes en la producción de progesterona. (Soules, M R *et al.*, *Luteal Phase Deficiency: Characterization of Reproductive Hormones Over the Menstrual Cycle*, *J. Clin. Endo. & Metab.*, Vol 69, 804-812 (1989)). La LPD ha sido implicada tanto en la infertilidad como en la pérdida recurrente del embarazo. La presente invención se refiere a una composición para uso en el tratamiento de la deficiencia de la fase lútea en una mujer que lo necesite.

25 La presente invención se refiere a una composición para uso en el tratamiento del parto prematuro en una mujer que lo necesite. La mujer puede ser una mujer considerada en riesgo de parto prematuro. Una mujer se puede considerar en riesgo de parto prematuro si ha dado a luz previamente a un bebé prematuro o si otras condiciones indican que puede tener un parto prematuro.

30 La presente invención se refiere a una composición para uso en el tratamiento de una hemorragia irregular debida a un desequilibrio hormonal en una mujer que lo necesite.

35 La presente invención se refiere a una composición para uso en mejorar las técnicas de reproducción asistida, por ejemplo, fertilización *in vitro*, en una mujer que lo necesite. Como se usa aquí, "técnica de reproducción asistida" incluye cualquier técnica actualmente conocida diseñada para ayudar a un mamífero a tener un hijo, que de otra forma podría no ser capaz de tener un hijo.

40 La invención se refiere además a una composición para uso en la prevención de la hiperplasia endometrial. La gran mayoría de las mujeres que toman una dosis baja continua de estrógenos no tendrán hemorragia durante muchos meses o incluso años; sin embargo, hay un claro riesgo planteado por esta rutina silenciosa (esto es, que no presenta síntomas ni signos manifiestos) de desarrollar "hiperplasia del endometrio." El último término se refiere a una sobreestimulación del revestimiento del útero, que puede llegar a ser pre-maligno, acoplado con la posibilidad de que la paciente desarrolle eventualmente cáncer del revestimiento uterino incluso bajo dicho régimen de dosis bajas (Gusberg *et al.*, *Obstetrics and Gynaecology* 17:397-412 (1961)).

45 La adición de progesterol, como en una forma farmacéutica según la presente invención, eliminará virtualmente la preocupación acerca del desarrollo de hiperplasia endometrial y reducirá el riesgo de desarrollar carcinoma endometrial por debajo del riesgo de la población general no tratada. Los estrógenos adecuados que se pueden combinar con la progesterona para uso en la presente invención incluyen compuestos naturales y sintéticos que tienen actividad estrogénica, tales como, por ejemplo, estradiol (17 β -estradiol); 17 α -estradiol; estriol; estrona; ésteres de estradiol (17 β -estradiol), 17 α -estradiol, estriol, y estrona (por ejemplo los ésteres acetato, sulfato, valerato o benzoato de estos compuestos tales como 17 β -cipionato de estradiol, 17-propionato de estradiol, 3-benzoato de estradiol, y sulfato de piperazina estrona); etinil estradiol; estrógenos conjugados (naturales y sintéticos); mestranol; anti-estrógenos agonísticos; moduladores del receptor de estrógenos selectivos; y mezclas de los mismos.

50 La presente composición para uso en la terapia de progesterona oral se puede usar también para tratar cualquier afección conocida actualmente por los expertos en la técnica, para la que la terapia de progesterona podría mitigar o disminuir al menos un síntoma de la afección.

55

Kits que comprenden la forma farmacéutica oral

En adición a cualquier kit mencionado previamente, la invención proporciona también kits que comprenden la forma farmacéutica oral de la presente invención. Estos kits pueden incluir uno o más recipientes llenos con uno o más de los ingredientes de las formas farmacéuticas orales de la invención.

- 5 En algunas realizaciones, el kit comprende un recipiente para la forma farmacéutica de la presente invención. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, un frasco, una caja, una plaqueta de blister, un sobre de aluminio, o una combinación de los mismos. Opcionalmente, el kit contiene también instrucciones para administrar apropiadamente la forma farmacéutica. Los kits pueden ser diseñados de tal manera que sean resistentes a la manipulación o ser diseñados para indicar si la manipulación ha tenido lugar. Opcionalmente, el kit de la presente invención puede contener la forma farmacéutica de la presente invención en combinación con otra composición farmacéutica.

- 10 Opcionalmente asociados con el recipiente o recipientes de los kits de la presente invención puede haber un aviso o instrucciones impresas. Tales instrucciones impresas pueden estar en una forma prescrita por la agencia gubernamental que regula la fabricación, uso, o venta de los productos farmacéuticos o biológicos, cuyo aviso refleja la aprobación por parte de la agencia de la fabricación, uso, o venta para administración humana para tratar una afección que pueda ser tratada por terapia de progesterona oral. En algunas realizaciones, el kit comprende además material impreso, que, por ejemplo, proporciona información sobre el uso de la forma farmacéutica para tratar una afección o enfermedad o un dispositivo de medios pre-grabados que, por ejemplo, proporciona información sobre el uso de la forma farmacéutica para tratar una afección o enfermedad, o un planificador.

- 15 “Material impreso” puede ser, por ejemplo, un libro, folleto o prospecto. El material impreso puede describir el uso de la forma farmacéutica de la presente invención para tratar una afección o enfermedad. Los posibles formatos incluyen, pero sin limitarse a ellos, una lista de puntos, una lista de las preguntas más frecuentes (FAQ) o un gráfico. Adicionalmente, la información a impartir puede ser ilustrada en términos no textuales utilizando dibujos, gráficos u otros símbolos.

- 20 “Dispositivos de medios pre-grabados” pueden ser, por ejemplo, un dispositivo de medios visuales, tal como una casete de video, un DVD (disco de video digital), película, película de 35 mm, o cualquier otro dispositivo de medios visuales. Alternativamente, los dispositivos de medios pre-grabados pueden ser una aplicación interactiva de software, tal como un CD-ROM (disco compacto-memoria solo lectura) o un disco flexible. Alternativamente, los dispositivos de medios pre-grabados pueden ser, por ejemplo, un dispositivo de medios audio, tal como un disco, audiocasete, o disco compacto de audio. La información contenida en los dispositivos de medios pre-grabados puede describir el uso de la forma farmacéutica de la presente invención para tratar una afección o enfermedad.

- 25 Un “planificador” puede ser, por ejemplo, un planificador semanal, mensual, multi-mensual, anual, o multi-anual. El planificador se puede usar diariamente para monitorizar las cantidades de dosis, hacer seguimiento de las dosis administradas, o preparar futuros sucesos en los que puede ser difícil tomar una forma farmacéutica de la presente invención administrada regularmente. Alternativamente, el planificador puede ser un calendario que proporcionará medios para vigilar cuándo se ha tomado una dosis y cuándo no se ha tomado. Este tipo de planificador será particularmente útil para los pacientes que tienen programas inusuales para la autoadministración de medicamentos. Adicionalmente, el planificador puede ser útil para los ancianos, niños, u otro grupo de pacientes que pueden tener que autoadministrarse la medicación y pueden ser desmemoriados. Los expertos en la técnica apreciarán la variedad de herramientas de planificación que podrían ser apropiadas para uso con la presente invención.

- 30 El kit puede incluir también un recipiente para almacenar los otros componentes del kit. El recipiente puede ser, por ejemplo, una bolsa, una caja, un sobre o cualquier otro recipiente que pudiera ser adecuado para uso en la presente invención. Preferiblemente, el recipiente es bastante grande para acomodar cada componente y/o cualquier dispositivo administrativo que pueda acompañar a la forma farmacéutica de la presente invención. Sin embargo, en algunos casos, puede ser deseable tener un recipiente más pequeño que se pueda guardar en la cartera, maletín o bolsillo de un paciente.

- 35 En algunas realizaciones, la presente invención incluye un kit que comprende la forma farmacéutica oral de la presente invención. En algunas realizaciones, el kit comprende además instrucciones impresas para su uso. En algunas realizaciones, el kit comprende además material impreso, dispositivos de medios pre-grabados, o un planificador que describe el uso de la forma farmacéutica oral de la presente invención para tratar o prevenir una afección que puede ser mejorada por la terapia de progesterona oral.

- 40 La información al consumidor se presenta en un formato seleccionado del grupo que consiste en: texto en inglés, texto en otro idioma, una imagen visual, un gráfico, un número de teléfono, una website, y acceso a un servicio de atención al cliente representativo. En algunas realizaciones, la información al cliente es una instrucción de uso, edad apropiada para el uso, indicaciones, contraindicaciones, dosis apropiada, precauciones, número de teléfono, o dirección de la website.

La distribución de la forma farmacéutica oral se realiza hasta un lugar que disponga de un farmacéutico o un profesional sanitario.

Habiendo descrito en general esta invención, se puede obtener una comprensión adicional con referencia a los ejemplos que se proporcionan en esta memoria.

5 EJEMPLOS

Ejemplo 1

Se prepararon cápsulas de progesterona por el procedimiento ilustrado en la Fig. 1. Se mezclaron povidona, polisorbato, y agua en un recipiente de acero inoxidable hasta que se formó una solución límpida. En otro recipiente de acero inoxidable, se mezclaron aceite de cártamo, hidroxitolueno butilado (BHT), y acetato de vitamina E hasta que se formó una solución límpida. Después, se mezcló la dispersión oleosa con la solución acuosa utilizando un mezclador operado por aire.

Se cargó después un secador de lecho fluido con crospovidona NF, progesterona USP micronizada, y lactosa monohidratada NF para formar un lecho de polvo. La mezcla de dispersión oleosa y solución acuosa previamente preparada se pulverizó sobre el lecho de polvo. Se pasó después el polvo resultante a través de un tamiz Quadro®Comil® y después se mezcló con crospovidona. A continuación, se mezclaron también Cab-O-Sil® y estearato de magnesio y después se pasó el polvo resultante a través de un tamiz No. 30. Se encapsuló entonces el polvo en una cápsula farmacéutica aceptable, por ejemplo, una cápsula de gelatina dura.

Ejemplo 2

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y en la Figura 1, se pueden preparar las formas farmacéuticas orales de algunas realizaciones de la presente invención presentadas en la Tabla 1

Tabla 1: Composiciones de la formulación para cápsulas de progesterona de 100 mg, 200 mg y 300 mg

Composición	Formulación A	Formulación B	Formulación C
Progesterona, USP - micronizada (mg)	100	200	300
Lactosa monohidrato, NF (mg)	15,275	30,55	45,825
Povidona, USP (Plasdone K®-29-32) (mg)	15	30	45
Agua purificada, USP** (mg)	—	—	—
Polisorbato 80, NF (mg)	0,15	0,3	0,45
Crospovidona, NF (Polyplasdone® XL) (mg)	27,5	55,3	82,95
Aceite de cártamo, USP (mg)	20	40	60
Hidroxitolueno butilado, grado alimenticio (Tenox® BHT) (mg)	0,10	0,2	0,3
Vitamina E, USP (acetato de dl-alfa tocoferilo) (mg)	0,25	0,5	0,75
Dióxido de silicio coloidal, NF (Cab-O-Sil®) (mg)	0,075	0,15	0,225
Estearato de magnesio, NF (mg)	1,5	3	4,5
Tamaño de la cápsula	#2	#1	#0
Total (mg)	180	360	540

**No es parte del producto terminado.

Ejemplo 3

Se administraron las formas farmacéuticas de la presente invención a pacientes en un estudio aleatorio de proporcionalidad de la dosis, cruzado en cinco ramas. Las pacientes eran mujeres adultas postmenopáusicas sanas. Los objetivos, diseño, y metodología del estudio se indican más adelante. En adición, las tablas 2-5 ilustran alguno de los resultados obtenidos en este estudio. Estas tablas incluyen datos de las cápsulas de la presente invención de 100 mg (Formulación A en las tablas 2 y 3), 200 mg (Formulación B en las tablas 4 y 5), y 400 mg (Formulación B de 2 × 200 mg en las tablas 2 y 3) de dosis en adición a los datos de las cápsulas de Prometrium® de 200 mg (Tablas 2 y 3) y 400 mg (Tablas 2 y 3) de dosis.

Objetivo

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la proporcionalidad de la dosis de dosis únicas de 100 mg, 200 mg, y 400 mg de cápsulas de progesterona de la presente invención después de la administración en las condiciones de ensayo.

Los objetivos secundarios de este estudio fueron:

- Evaluar, con fines comparativos, la proporcionalidad de la dosis de dosis únicas de 100 mg y 400 mg de cápsulas de Prometrium® de 100 mg y 2 × 200 mg después de la administración en ayunas; y
- Evaluar, con fines de información, la biodisponibilidad relativa de las cápsulas de progesterona de la presente invención en comparación con las cápsulas de Prometrium® de 100 mg y 2×200 mg en ayunas.

Diseño del estudio

Este fue un estudio de proporcionalidad de la dosis, cruzado de 5 ramas, de dosis única, aleatorio, abierto, realizado en 30 mujeres voluntarias sanas, post-menopáusicas, no fumadoras. Un total de 29 pacientes completaron la fase clínica del estudio. En cada período, las pacientes se mantuvieron durante al menos 20 horas antes de la administración hasta después de las 24 horas de la extracción de la sangre. Hubo un lavado de 7 días entre cada período.

Métodos

Se calcularon las $AUC_{(0-T)}$, AUC_{inf} , AUC/AUC_{inf} , C_{max} , t_{max} , la semivida, y los parámetros farmacocinéticos clave para la progesterona en plasma.

Para evaluar la proporcionalidad de la dosis para los productos de ensayo (Formulación A 100 mg y Formulación B 400 mg) y los productos de referencia (Prometrium® de 100 mg y 400 mg), se ajustó una relación estadística lineal entre los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente (\ln) $AUC_{(0-T)}$ y C_{max} de la progesterona plasmática y la dosis transformada logarítmicamente (\ln) utilizando una extensión del análisis del modelo de varianza (ANOVA). Se realizó el análisis por separado para los productos de ensayo y los productos de referencia. El modelo incluyó la secuencia y el período como efectos fijos, el sujeto anidado dentro de la secuencia como un efecto aleatorio, y la dosis transformada logarítmicamente (\ln) como una covariante. Como una primera etapa, la relación estadística lineal entre los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente (\ln) y la dosis transformada logarítmicamente (\ln) se verificaron incluyendo el término (indosis)² en el modelo para analizar el efecto cuadrático a un nivel del 5 % de significancia. Para los productos de ensayo, se finalizó la relación estadística lineal si el término cuadrático no era estadísticamente significativo. La primera etapa no era aplicable para el producto de referencia, en el que solo estaban disponibles dos dosis diferentes (100 mg y 400 mg). Se dio por hecha la relación estadística lineal para el producto de referencia. Cuando se estableció la relación estadística lineal en la primera etapa, entonces se llevó a cabo una segunda etapa. Como una segunda etapa, se calcularon los intervalos de confianza del 95 % para la pendiente de los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente (\ln) para la progesterona plasmática.

Para evaluar la biodisponibilidad relativa de las cápsulas de progesterona de la presente invención a niveles de dosis de 100 mg (Formulación A) y 2 × 200 mg (Formulación B) en comparación con Prometrium® a niveles de dosis de 100 mg y 2 × 200 mg en ayunas, se realizó una ANOVA incluyendo la secuencia, formulación y período como efectos fijos y el sujeto anidado dentro de la secuencia como un efecto aleatorio, sobre las $AUC_{(0-T)}$, AUC_{inf} y C_{max} transformadas logarítmicamente (\ln). Los intervalos de confianza del 90 % para las tasas de los mínimos cuadrados (LSM) se derivaron por exponenciación de los intervalos de confianza obtenidos para la diferencia entre la formulación de LSM que resulta del análisis sobre los parámetros \ln -transformados $AUC_{(0-T)}$, AUC_{inf} y C_{max} .

Se realizaron análisis farmacocinéticos y estadísticos sobre los datos obtenidos de las pacientes. Estos datos, en parte, están contenidos en las siguientes tablas. Los parámetros farmacocinéticos se definen como sigue:

$AUC_{(0-T)}$: El área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo, desde el tiempo 0 hasta la última concentración medible del fármaco administrado, calculada por el método trapezoidal lineal.

AUC_{inf} : El área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo, desde el tiempo 0 hasta el infinito. Se calculó la AUC como la suma de la $AUC_{(0-T)}$ más la relación entre la última concentración medible del fármaco administrado y la constante de la tasa de eliminación.

C_{max} : La máxima concentración plasmática medida del fármaco administrado.

CV: coeficiente de variación.

Tabla 2
Análisis de relaciones (ratio analysis) AUC_(0-T)

Paciente	AUC _(0-T)					
	Dosis de 100 mg			Dosis de 400 mg (2 x 200 mg)		
	Formulación A (ng*h/mL)	Prometrium® (ng*h/mL)	Formulación A/ Prometrium® (%)	Formulación B (ng*h/mL)	Prometrium® (ng*h/mL)	Formulación B/ Prometrium® (%)
1	20,74	15,80	131,3	74,02	132,04	56,1
2	5,11	3,25	157,2	11,58	21,91	52,9
3	4,79	5,44	88,0	15,09	21,50	70,2
4	13,65	16,78	81,4	27,99	55,24	50,7
5	3,27	5,01	65,2	15,16	31,00	48,9
6	5,78	4,60	125,7	16,82	42,63	39,4
7	5,33	13,27	40,1	55,68	579,60	9,6
8	4,06	2,84	143,2	13,05	45,72	28,5
9	15,01	14,06	106,7	29,92	141,23	21,2
10	3,06	1,89	162,0	6,79	9,36	72,5
11	2,57	4,74	54,1	7,10	16,81	42,3
12	5,60	11,73	47,7	45,02	561,74	8,0
13	23,10	43,15	53,5	107,53	116,58	92,2
14	4,73	4,81	98,3	44,27	69,78	63,4
15	51,48	64,37	80,0	112,06	110,32	101,6
16	17,24	20,43	84,4	56,02	73,26	76,5
17	42,32	35,80	118,2	82,78	251,85	32,9
18	74,87	118,20	63,3	78,28	134,65	58,1
19	2,39	2,79	85,4	13,76	37,06	37,1
21	8,46	21,03	40,2	19,93	66,19	30,1
22	4,24	4,14	102,5	32,89	42,15	78,0
23	2,36	3,49	67,7	-	31,07	-
24	1,72	4,47	38,4	6,94	7,41	93,6
25	3,81	6,25	60,9	10,23	17,18	59,5
26	5,90	8,14	72,5	17,12	14,49	118,1
27	7,23	4,03	179,4	30,65	42,46	72,2
28	2,95	5,08	58,0	14,24	25,57	55,7
29	1,95	1,94	100,2	6,03	5,84	103,2
30	2,49	2,42	103,1	8,83	13,37	66,0
Media	11,938	15,517	89,95	34,278	93,725	58,52
± SD	16,9229	24,3027	38,421	31,0888	143,0079	27,931

Paciente	AUC _(0-T)					
	Dosis de 100 mg			Dosis de 400 mg (2 x 200 mg)		
	Formulación A (ng*h/mL)	Prometrium® (ng*h/mL)	Formulación A/ Prometrium® (%)	Formulación B (ng*h/mL)	Prometrium® (ng*h/mL)	Formulación B/ Prometrium® (%)
CV %	141,8	156,6	42,7	90,7	152,6	47,7
Mínimo	1,72	1,89	38,4	6,03	5,84	8,0
Máximo	74,87	118,20	179,4	112,06	579,60	118,1
n	29	29	29	28	29	28

Tabla 3
Análisis de relaciones (ratio analysis) C_{max}

Paciente	C _{max}					
	Dosis de 100 mg		Dosis de 400 mg (2 x 200 mg)		Formulación B/ Prometrium® (%)	
	Formulación A (ng*h/mL)	Prometrium® (ng*h/mL)	Formulación A/ Prometrium® (%)	Formulación B (ng*h/mL)		Prometrium® (ng*h/mL)
1	5,840	7,510	77,8	12,100	27,900	43,4
2	1,670	0,793	210,6	3,180	8,450	37,6
3	1,330	2,020	65,8	3,170	5,360	59,1
4	4,800	4,590	104,6	3,480	8,970	38,8
5	0,982	1,400	70,1	2,340	9,230	25,4
6	1,260	1,470	85,7	3,900	13,500	28,9
7	1,600	9,660	16,6	9,730	272,000	3,6
8	1,530	1,180	129,7	4,060	24,700	16,4
9	1,410	4,180	33,7	5,640	96,000	5,9
10	1,120	0,499	224,4	1,540	2,290	67,2
11	0,560	1,660	33,7	1,330	3,790	35,1
12	2,570	7,370	34,9	16,200	243,000	6,7
13	5,320	20,900	25,5	21,700	40,600	53,4
14	0,795	1,290	61,6	14,000	19,000	73,7
15	16,500	46,800	35,3	39,800	35,300	112,7
16	4,140	4,380	94,5	10,300	17,000	60,6
17	13,700	13,800	99,3	23,400	104,000	22,5
18	29,100	35,900	81,1	22,000	28,500	77,2
19	0,607	0,632	96,0	2,720	19,400	14,0
21	2,290	7,310	31,3	3,220	14,600	22,1
22	1,280	1,490	85,9	7,410	9,830	75,4
23	0,833	1,280	65,1	-	13,800	-
24	0,589	0,528	111,6	1,190	2,040	58,3
25	0,768	1,540	49,9	1,480	3,450	42,9
26	2,280	4,090	55,7	4,920	4,970	99,0
27	0,901	0,682	132,1	15,900	15,100	105,3
28	0,747	1,170	63,8	2,680	3,760	71,3
29	0,711	0,687	103,5	1,540	1,650	93,3
30	0,618	0,465	132,9	1,570	2,780	56,5
Media	3,6500	6,3888	83,20	8,5893	36,2403	50,23
± SD	6,15896	10,82135	49,632	9,22374	66,10605	30,955
CV %	168,7	169,4	59,7	107,4	182,4	61,6

Paciente	C _{max}					
	Dosis de 100 mg			Dosis de 400 mg (2 x 200 mg)		
	Formulación A (ng*h/mL)	Prometrium® (ng*h/mL)	Formulación A/ Prometrium® (%)	Formulación B (ng*h/mL)	Prometrium® (ng*h/mL)	Formulación B/ Prometrium® (%)
Mínimo	0,560	0,465	16,6	1,190	1,650	3,6
Máximo	29,100	46,800	224,4	39,800	272,000	112,7
n	29	29	29	28	29	28

Tabla 4
Concentraciones de progesterona en plasma (ng/mL) a 0-4 horas después del tratamiento con la Formulación B (200 mg)

Paciente ID	Período	Tiempo de muestreo (h)									
		0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	
1	4	BLO	0,713	1,250	2,000	7,890	6,710	8,610	7,200	5,210	
2	2	BLQ	0,103	0,231	0,378	0,814	1,020	1,080	1,170	0,962	
3	3	BLQ	0,619	3,210	2,590	2,050	1,860	1,560	1,390	1,500	
4	3	BLO	0,186	2,170	1,580	1,190	1,060	0,875	0,932	0,862	
5	1	BLQ	BLQ	0,300	0,524	1,310	1,260	0,996	0,861	0,980	
6	5	BLQ	0,626	2,340	1,900	1,470	1,890	1,500	1,230	1,710	
7	2	BLQ	0,114	3,320	6,850	3,330	2,310	1,540	2,490	2,210	
8	2	BLQ	0,362	2,000	1,320	1,060	0,831	0,947	0,873	0,607	
9	2	BLQ	0,396	3,390	4,730	3,720	3,420	2,810	2,820	2,470	
10	4	BLQ	0,381	2,470	2,620	2,080	1,710	1,050	0,670	0,504	
11	3	BLQ	BLQ	0,390	0,380	0,354	0,593	0,447	0,395	0,301	
12	4	BLQ	0,679	5,100	6,720	3,440	3,140	2,580	1,610	1,500	
13	5	BLQ	0,682	9,150	12,900	12,300	12,300	10,500	7,900	6,920	
14	1	BLQ	0,451	1,160	1,000	1,230	1,380	1,210	1,020	1,020	
15	2	BLQ	0,104	1,010	4,230	25,700	32,500	30,000	21,600	42,800	
16	3	BLQ	0,423	2,190	2,720	2,970	3,410	2,830	3,640	2,910	
17	3	BLQ	4,160	5,000	4,320	14,600	16,800	11,600	9,740	8,160	
18	1	BLQ	0,133	0,505	3,220	17,500	29,100	21,800	21,500	33,800	
19	4	BLQ	0,231	1,280	1,480	1,100	1,010	0,761	0,597	0,574	
21	3	BLQ	0,317	1,400	3,390	4,090	5,680	7,270	6,000	5,080	
22	1	BLQ	BLQ	0,503	2,280	1,900	1,890	1,820	1,760	1,380	
24	5	BLQ	BLQ	0,122/T	0,141	0,169	0,608	0,468	0,424	0,485	
25	5	BLQ	BLQ	0,281	0,749	1,140	1,320	1,980	1,360	1,170	
26	1	BLQ	BLQ	BLQ	0,250	2,360	1,520	1,460	1,350	1,590	
27	4	BLQ	0,166	0,615	0,770	0,733	0,741	0,542	0,436	0,422	
28	5	BLQ	0,236	2,250	1,190	0,927	0,836	0,558	1,020	1,320	
29	4	BLQ	BLQ	0,275	0,387	0,801	0,854	0,610	0,580	0,514	
30	5	BLQ	BLQ	0,202	0,294	0,490	0,669	0,726	0,690	0,450	
Media		0,0000	0,3958	1,8612	2,5326	4,1685	4,8722	4,2189	3,6164	4,5504	
±SD		0,000000	0,77623	2,01493	2,75105	6,08719	8,20075	6,92960	5,63033	9,81674	
CV %		0,0	196,1	108,3	108,6	146,0	168,3	164,3	155,7	215,7	
Mínimo		0,000	0,000	0,000	0,141	0,169	0,593	0,447	0,395	0,301	
Máximo		0,000	4,160	9,150	12,900	25,700	32,500	30,000	21,600	42,800	
n		28	28	28	28	28	28	28	28	28	

M: El valor BLQ se establece como desconocido T: Tiempo ajustado basado en la última extracción de sangre

BLQ : Por debajo del límite de cuantificación

A menos que se indique otra cosa, los valores BLQ se fijan a cero para la estadística

Tabla 5
Concentraciones de progesterona en plasma (ng/mL) a las 5-24 horas después del tratamiento con la Formulación B (200 mg)

Paciente ID	Período	Tiempo de muestreo (h)											
		5	6	8	10	12	15	18	24				
1	4	4,870	2,900	2,910	2,370	0,833	0,528	0,326	0,176				
2	2	0,367	0,204	0,134	0,114	M	M	M	0,115				
3	3	0,866	0,388	0,205	0,106	0,124	BLQ	BLQ	BLQ				
4	3	0,699	0,332	0,193	0,441	0,148	BLQ	BLQ	BLQ				
5	1	1,770	1,050	0,601	0,303	0,169	0,119	0,122	BLQ				
6	5	0,979	0,369	0,205	0,158	0,113	BLQ	BLQ	BLQ				
7	2	2,210	1,860	1,930	0,852	0,369	0,290	0,192	0,161				
8	2	0,489	0,232	0,159	0,121	0,105	BLQ	BLQ	BLQ				
9	2	2,260/T	1,340	0,649	0,463	0,232	0,154	0,199	0,135				
10	4	2,430	0,703	0,508	0,210	0,115	0,107	BLQ	BLQ				
11	3	0,644	0,467	0,180/T	0,113	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ				
12	4	1,530	0,703	0,365	0,353	0,190	0,177	0,166	0,108				
13	5	3,190	1,710	0,772	0,510	0,401	0,359	0,271	0,188				
14	1	1,290	0,859	0,288	0,171	0,141	0,473	BLQ	BLQ				
15	2	15,400	5,600	3,350	1,890	1,640	1,030	0,758	0,500				
16	3	2,080	1,530	0,793/T	0,401	0,236	0,230	0,269	BLQ				
17	3	3,590	2,290	1,300/T	0,858	0,583	0,443	0,429	0,307				
18	1	11,300	4,720	2,210	1,370	1,140	0,876	0,710	0,465				
19	4	0,842/T	0,565	0,508	0,375	0,145	0,109	M	0,105				
21	3	5,160	2,530	0,865/T	0,680	0,401	0,305	0,257	0,222				
22	1	1,850	0,813	0,318	0,158	0,150	0,127	BLQ	BLQ				
24	5	0,761	0,276	0,121	0,117	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ				
25	5	0,604	0,326	0,173	0,106	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ				
26	1	0,762	0,504	0,256	0,131	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ				
27	4	0,540	0,378	0,184	0,175	0,104	0,111	0,110	BLQ				
28	5	0,704	0,372/T	0,208/T	0,141/T	M	M	0,106/T	BLQ/T				
29	4	0,434	0,228	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ				
30	5	0,355	0,163	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ/T	BLQ				
Media		2,4277	1,1933	0,6923	0,4531	0,2823	0,2092	0,1506	0,0885				
±SD		3,39026	1,35618	0,87225	0,56752	0,38636	0,27346	0,21294	0,14085				
CV %		139,6	113,7	126,0	125,3	136,9	130,7	141,4	159,1				
Mínimo		0,355	0,163	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000				
Máximo		15,400	5,600	3,350	2,370	1,640	1,030	0,758	0,500				
n		28	28	28	28	26	26	26	28				

M: El valor BLQ se establece como desconocido T: Tiempo ajustado basado en la última extracción de sangre

BLQ : Por debajo del límite de cuantificación

A menos que se indique otra cosa, los valores BLQ se fijan a cero para la estadística

ES 2 381 495 T3

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica oral en forma de polvo contenido en una cápsula farmacéuticamente aceptable que comprende:
 - (a) progesterona micronizada en una cantidad del 40 % al 70 % en peso del contenido de la cápsula;
- 5 (b) un aceite comestible, que no incluye el aceite de cacahuete;
 - (c) un disgregante seleccionado del grupo que consiste en crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa, metilcelulosa, ácido algínico, carboximetilcelulosa, y sus combinaciones; y
 - (d) un excipiente hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en celulosa microcristalina, almidón de maíz, almidón de patata, almidón pregelatinizado, polisorbato, manitol y mezclas de los mismos.
- 10 2. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el aceite comestible se selecciona del grupo que consiste en aceite de cártamo, aceite de linaza, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de algodón, aceite de lino, aceite de menhaden, y mezclas de los mismos.
3. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el disgregante es crospovidona.
- 15 4. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además un absorbente seleccionado del grupo que consiste en dióxido de silicio, sílices micronizadas, lactosa, lactosa monohidratada, azúcares, maltodextrina, y mezclas de los mismos.
5. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en ácido adípico, ácido alfa lipoico, palmitato de ascorbilo, biotina, boro, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, carotenoides, citrato de calcio, metabisulfato de sodio, tocoferoles, y mezclas de los mismos.
- 20 6. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, gel de sílice, estearato de aluminio, talco, ácido esteárico, estearato de sodio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, y mezclas de los mismos
7. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el polvo es fluido.
- 25 8. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el fármaco tiene un tamaño medio de partícula de 1 micrómetro a 15 micrómetros.
9. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, que contiene 400 mg de la progesterona micronizada.
10. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la progesterona micronizada está en una cantidad que representa el 55 % en peso del contenido de la cápsula.
- 30 11. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el aceite comestible está en una cantidad del 10 % al 15 % en peso del contenido de la cápsula.
12. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el aceite comestible está en una cantidad del 11 % en peso del contenido de la cápsula.
13. La forma farmacéutica de la reivindicación 3, en la que la crospovidona está en una cantidad del 10 % al 20 % en peso del contenido de la cápsula.
- 35 14. La forma farmacéutica de la reivindicación 3, en la que la crospovidona está en una cantidad de aproximadamente el 15 % en peso del contenido de la cápsula.
15. La forma farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el excipiente hidrófilo está en una cantidad del 15 % en peso del contenido de la cápsula.
16. Un método para producir una forma farmacéutica oral, comprendiendo el método:
- 40 (a) mezclar una solución acuosa de un excipiente hidrófilo con un aceite comestible para formar una mezcla oleosa y acuosa, en la que el aceite comestible no es aceite de cacahuete y el excipiente hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, almidón de maíz, almidón de patata, almidón pregelatinizado, polisorbato, manitol y mezclas de los mismos;
- 45 (b) pulverizar la mezcla oleosa y acuosa sobre un lecho de polvo que comprende progesterona micronizada y un disgregante para formar un polvo, en el que el disgregante se selecciona del grupo que consiste en crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa, metilcelulosa, ácido algínico, carboximetilcelulosa, y sus combinaciones;
- (c) encapsular el polvo en una cápsula farmacéuticamente aceptable.

ES 2 381 495 T3

17. El método de la reivindicación 16, en el que el lecho de polvo que comprende la progesterona micronizada y el disgregante, se forma en un secador de lecho fluido o en un mezclador de alto cizallamiento.
18. El método de la reivindicación 16, en el que el polvo formado en (b) se pasa a través de un tamiz antes de la encapsulación.
- 5 19. El método de la reivindicación 16, en el que el lecho de polvo comprende además un excipiente hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en almidón de maíz, almidón de patata, almidón pregelatinizado, povidona, polisorbato, manitol, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, y mezclas de los mismos.
20. El método de la reivindicación 16, en el que el aceite comestible se selecciona del grupo que consiste en aceite de cártamo, aceite de linaza, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, 10 aceite de algodón, aceite de lino, aceite de menhaden, y mezclas de los mismos.
21. El método de la reivindicación 16, en el que se añade un lubricante después de que se ha formado el polvo pero antes de que el polvo sea encapsulado.
22. El método de la reivindicación 21, en el que el lubricante se selecciona de un grupo que consiste en estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, gel de sílice, estearato de aluminio, talco, ácido esteárico, estearato de sodio, 15 estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, y mezclas de los mismos.
23. El método de la reivindicación 16, que comprende además la adición de un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en ácido adípico, ácido alfa lipoico, palmitato de ascorbilo, biotina, boro, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, carotenoides, citrato de calcio, metabisulfato de sodio, tocoferoles, y mezclas de los mismos.
24. El método de la reivindicación 16, que comprende además la adición de un absorbente al lecho de polvo, en el 20 que el absorbente se selecciona del grupo que consiste en dióxido de silicio, sílices micronizadas, lactosa, lactosa monohidratada, azúcares, maltodextrina, y mezclas de los mismos.
25. Una forma farmacéutica oral según la reivindicación 1, para uso en la anticoncepción hormonal.
26. Una forma farmacéutica oral según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de la amenorrea secundaria.
27. Una forma farmacéutica oral según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento o protección de la 25 endometriosis.
28. Una forma farmacéutica oral según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de la deficiencia lútea.
29. Una forma farmacéutica oral según la reivindicación 1, para uso en la prevención del parto prematuro.
30. Una forma farmacéutica oral según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de la hemorragia uterina anormal debida a un desequilibrio hormonal
- 30 31. Una forma farmacéutica oral según la reivindicación 1, para uso en las técnicas de reproducción asistida.
32. Una forma farmacéutica oral según la reivindicación 1, para uso en la prevención de la hiperplasia endometrial.
33. Un kit que comprende la forma farmacéutica oral de la reivindicación 1.
34. El kit de la reivindicación 33, que comprende además instrucciones impresas para su uso.
- 35 35. El kit de la reivindicación 34, que comprende además un material impreso que describe el uso de la composición para tratar una afección que requiere terapia de progesterona oral, un dispositivo de medios pre-grabados que describe el uso de la composición para tratar una afección que requiere terapia de progesterona oral, o un planificador.
36. El kit de la reivindicación 35, que comprende el material impreso, en el que el material impreso es un libro, folleto o prospecto.
- 40 37. El kit de la reivindicación 35, que comprende el dispositivo de medios pre-grabados, en el que el dispositivo de medios pre-grabados puede ser un DVD, una casete de video, un CD-ROM, una audiocasete, o un disco compacto de audio.

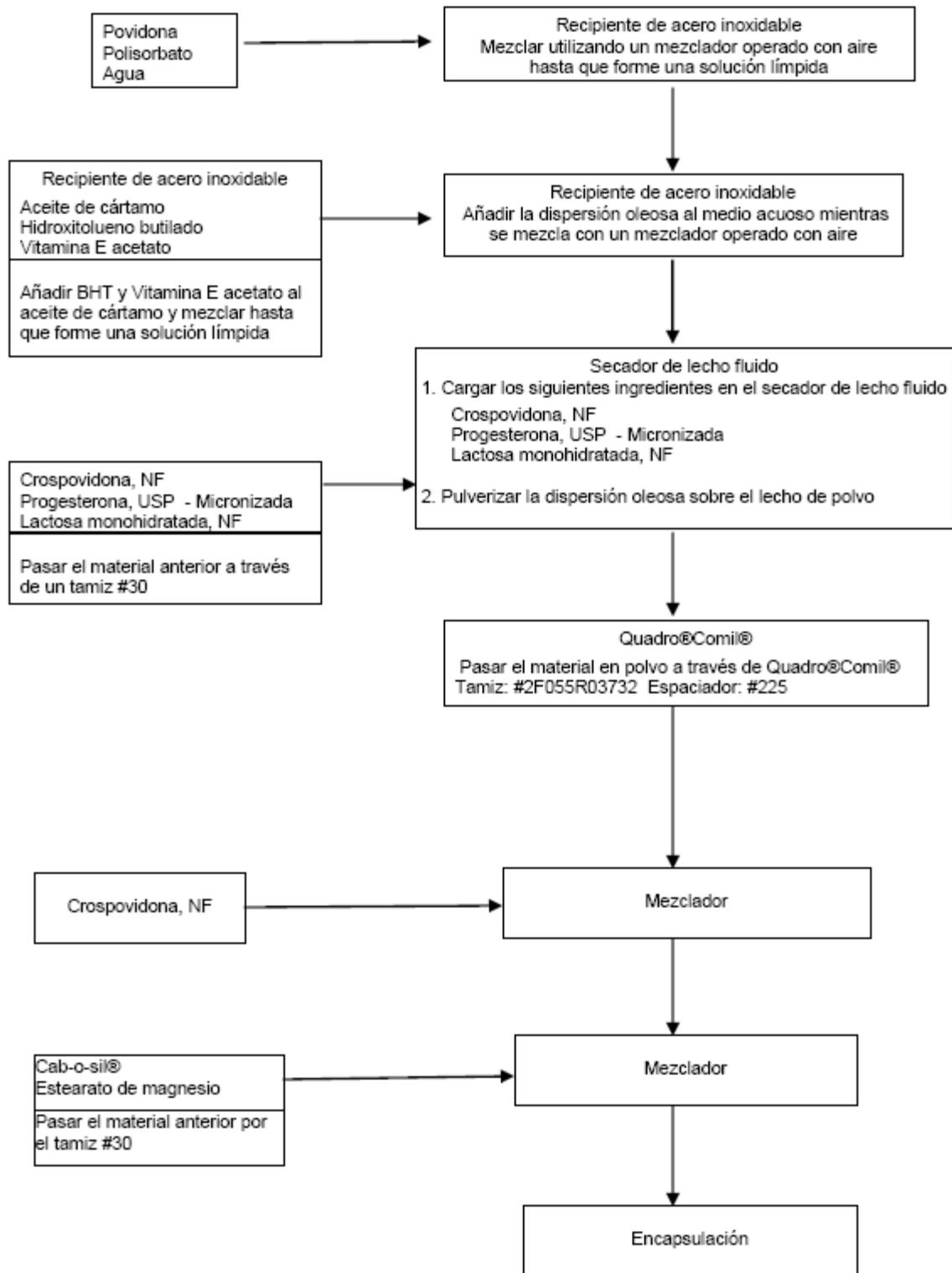


Figura 1