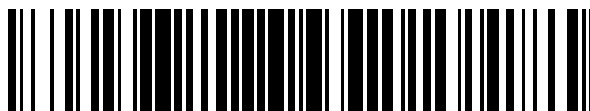


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 959**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99972096 .4**

96 Fecha de presentación: **17.11.1999**

97 Número de publicación de la solicitud: **1131052**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2001**

54 Título: **Comprimidos de administración vaginal que contienen progesterona y procedimiento para preparar los mismos**

30 Prioridad:
18.11.1998 IL 12712998

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.11.2012

73 Titular/es:
**FERRING BV (100.0%)
POLARIS AVENUE 144
2132 JX HOOFDDORP, NL**

72 Inventor/es:
JOSSIOFF, AZARIAH

74 Agente/Representante:
ARIAS SANZ, Juan

ES 2 390 959 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

Comprimidos de administración vaginal que contienen progesterona y procedimiento para preparar los mismos

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen progesterona, en particular a composiciones para administración vaginal de progesterona.

Antecedentes de la invención

Desde su descubrimiento en la década de 1950, se ha usado la progesterona oral sintética para una diversidad de afecciones ginecológicas. No obstante, la actividad androgénica inherente en el compuesto sintético excluye su uso libre en tecnología de reproducción asistida (TRA) debido al riesgo de efectos teratogénicos.

- 10 Además, la progesterona sintética usada en terapia de reemplazo hormonal (TRH) puede invertir parcialmente los beneficios estrogénicos sobre el sistema cardiovascular y el metabolismo de lipoproteínas (Lobo, *Am. J. Obstet. Gynecol.* **166** (1992), 1997-2004; Fahraeus y col., *Eur. J. Clin. Invest.* **13** (1983), 447-453; Ottosson y col., *Am. J. Obstet. Gynecol.* **151** (1985), 746-750; Knopp, *Am. J. Obstet. Gynecol.* **158** (1988), 1630-1643; Crook y col., **166** (1992) 950-954).
- 15 La progesterona natural carece de cualquier actividad androgénica que pueda comprometer el metabolismo de lipoproteínas o inducir teratogenicidad. Además, probablemente tenga un efecto beneficioso directo sobre los vasos sanguíneos (Jiang y col., *Eur. J. Pharmacol.* **211** (1992), 163-167).

- 20 La dificultad principal en el uso de progesterona natural es su vía de administración. La toma oral está dificultada por un metabolismo intestinal y hepático rápido y amplio, dando como resultado unos niveles en suero mantenidos débilmente y una baja biodisponibilidad (Adlercreutz y col., *J. Steroid Biochem.* **13** (1980), 231-244; Arafat y col., *Am. J. Obstet. Gynecol.* **159** (1988), 1203-1209; Whitehead y col., *Brit. Med. J.* **280** (1980), 825-827; Ottosson y col., *Br. J. Obstet. Gynecol.* **91** (1984), 1111-1119; Padwick y col., *Fertil. Steril.* **46** (1986), 402-407; Nahoul y col., *Maturitas* **16** (1993), 185-202; Nilus y col., *Am. J. Obstet. Gynecol.* **110** (1971), 470-477; Chakmakjian y col., *J. Reprod. Med.* **32** (1987), 443-448). La inyección intramuscular asegura la absorción fiable, pero es dolorosa, puede causar irritación local y abscesos fríos (Devroey y col., *Int. J. Fertil.* **34** (1989), 188-193), debe administrarse por parte de personal médico experimentado y a menudo padece de un escaso cumplimiento por parte del paciente.
- 25

Por estas razones, la vía vaginal se ha convertido en la vía más establecida para administrar progesterona natural. La progesterona se administra fácilmente en la vagina, que tiene un potencial de absorción grande, evitándose también el metabolismo de primer paso hepático cuando se administra en la vagina.

- 30 Se han analizado muchas formulaciones vaginales, la mayor parte en forma de supositorios (Price y col., *Fertil. Steril.* **39** (1983), 490-493; Norman y col., *Fertil. Steril.* **56** (1991), 1034-1039; Archer y col., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **173** (1995), 471-478), cápsulas de gelatina (Devroey y col., *Int. J. Fertil.* **34** (1989), 188-193; Smitz y col., *Hum. Reprod.* **2** (1992), 309-314; Miles y col., *Fertil. Steril.* **62** (1994), 485-490), y recientemente en forma de geles bioadhesivos (Fanchin y col., *Obstet. Gynecol.* **90** (1997), 396-401; Ross y col., *Am. J. Obstet. Gynecol.* **177**(1997), 937-941).
- 35

- Aunque los supositorios se insertan fácilmente, se funden a la temperatura corporal y provocan la alteración de descarga vaginal. La cápsula de gelatina oral que contiene progesterona micronizada también se ha usado vaginalmente (Devroey y col., *Int. J. Fertil.* **34** (1989), 188-193; Smitz y col., *Hum. Reprod.* **2** (1992), 309-314; Miles y col., *Fertil. Steril.* **62** (1994), 485-490), pero la inserción de una cápsula pequeña en la vagina es difícil y se necesitan dosis elevadas de 600 a 800 mg para lograr una concentración en plasma adecuada (Smitz y col., *Hum. Reprod.* **2** (1992), 309-314; Miles y col., *Fertil. Steril.* **62** (1994), 485-490; Bourgain y col., *Hum. Reprod.* **5** (1990), 537-543).
- 40

- Los documentos de patente de Estados Unidos N° 5.084.277 y 5.116.619, ambos de Greco y col., divulgan un procedimiento de preparación de un comprimido que contiene progesterona y comprimidos preparados de este modo. El procedimiento de Greco y col. implica la granulación en húmedo de progesterona en los comprimidos. Tal como es bien conocido en la técnica, los procedimientos de granulación en húmedo precisan varias etapas para la formulación de los comprimidos resultantes. Estas etapas añaden costes considerables a la producción de comprimidos producidos mediante procedimientos de granulación en húmedo, particularmente en comparación con procedimientos de "compactación directa" comparables, en los que el material de interés se comprime mientras está seco y que implican menos etapas que los procedimientos de granulación en húmedo. Greco y col. usan una técnica de granulación en húmedo debido a que la progesterona disponible comercialmente tiene propiedades másicas que la hacen inadecuada para la compactación directa en las concentraciones necesarias para su uso en TRA (típicamente entre 50-100 mg de progesterona por cada 1000 mg de comprimidos). Greco no proporciona ninguna sugerencia de como se puede ser capaz de producir comprimidos de progesterona mediante un procedimiento de compactación directa, que es más deseable económicamente.
- 50
- 55

El uso de un procedimiento de granulación directa en la preparación de comprimidos que contienen progesterona también excluye la incorporación de una sustancia efervescente al comprimido. Si el comprimido se administra vaginalmente, la incorporación de una sustancia efervescente puede ser una ayuda, ya que la sustancia efervescente ayudaría en la disolución del comprimido y la absorción de la progesterona en el torrente sanguíneo

5 Sumario de la invención

La presente invención busca proporcionar un comprimido para la administración vaginal de progesterona.

Según la presente invención, se proporciona un comprimido de administración vaginal que comprende progesterona y una sustancia efervescente, incluyendo el comprimido del 5 al 12 % en peso de sustancia efervescente y del 6 al 20 % en peso de progesterona.

10 En una realización preferente de la invención, dicha sustancia efervescente es una mezcla de un ácido carboxílico o dicarboxílico farmacéuticamente aceptable tal como ácido adípico o ácido tartárico, y una sal farmacéuticamente aceptable de HCO_3^- tal como bicarbonato de sodio. Preferentemente, el ácido y el bicarbonato están presentes en una cantidad que proporciona un exceso molar de grupos $-\text{COOH}$.

15 En una realización preferente de la invención, la sustancia efervescente comprende entre aproximadamente el 6 y el 10 % en peso, preferentemente aproximadamente el 8 % del comprimido.

También se proporciona según una realización preferente de la invención un comprimido que comprende entre aproximadamente el 6 y el 20 % en peso de progesterona y entre aproximadamente el 5 y el 12 % en peso de sustancia efervescente. En una realización preferente de la invención, el comprimido comprende entre aproximadamente el 8 y el 12 % en peso de progesterona. En una realización preferente de la invención, el comprimido comprende entre aproximadamente el 6 y el 8 % en peso de sustancia efervescente.

Descripción detallada de las realizaciones preferentes

La invención se entenderá mejor mediante las descripciones y ejemplos ilustrativos y no limitantes de realizaciones preferentes de la invención.

Ejemplo 1

25 Preparación de comprimidos

Etapa 1: A 1000 g de progesterona micronizada se añadieron 280 g de agua destilada con mezclado usando un mezclador planetario, durante un periodo de 30 minutos. Después de mezclar la progesterona micronizada humedecida se extendió sobre moldes con un espesor de aproximadamente 4-5 mm, y los moldes se dispusieron en un horno a 58 °C. La humedad se comprobó periódicamente usando un comprobador de la humedad. Cuando la humedad de la progesterona micronizada se redujo a sustancialmente el 0 %, la progesterona micronizada secada bien se usó inmediatamente en la etapa 2 tal como se describe a continuación o bien se almacenó en recipientes secos sellados para su uso posterior en la etapa 2.

35 Etapa 2: Se tamizó sílice anhidra coloidal (Aerosil 380, 25 g) a través de un tamiz de Russel que tenía poros de 425 micrómetros de tamaño, y se mezcló durante 10 minutos con 1000 g de progesterona micronizada de la etapa 1 y 2100 g de almidón de maíz 1500, usando un mezclador Angelsman a 32 rpm, para formar la mezcla A. Al finalizar los 10 minutos de mezclado se añadieron 490 g de povidona 30 a la mezcla A, y se continuó con el mezclado durante otros diez minutos, para preparar la "mezcla B".

40 Etapa 3: Se mezclaron lactosa (Ludipress, BASF, 3800 g), ácido adípico (570 g) y bicarbonato de sodio (430 g) durante 10 minutos a temperatura ambiente usando un mezclador Angelsman a 32 rpm. Siguiendo al mezclado, estos ingredientes se tamizaron a través de un tamiz de Russel que tenía poros de 425 micrómetros para obtener la "mezcla C".

Etapa 4: Se mezclaron las mezclas B y C durante 10 minutos a temperatura ambiente usando un mezclador Angelsman a 32 rpm para obtener la "mezcla D".

45 Etapa 5: La mezcla D (8415 g) se mezcló con 3800 g de lactosa (Ludipress) durante 10 minutos a temperatura ambiente usando un mezclador Angelsman a 32 rpm, para obtener la "mezcla E".

Etapa 6: Se tamizaron estearato de magnesio (230 g) y laurilsulfato de sodio (50 g) a través de un tamiz de Russel (tamaño de poro: 125 micrómetros). El estearato de magnesio y el laurilsulfato de sodio tamizados se mezclaron después durante 20 minutos con la mezcla E a temperatura ambiente usando un mezclador Angelsman para obtener la "mezcla F".

50 Etapa 7: Se obtuvieron comprimidos a partir de la mezcla F mediante compactación directa usando una prensa Eko Korsch. Las cantidades de ingredientes enumeradas en este ejemplo son adecuadas para la producción de 10.000 comprimidos que contienen cada uno aproximadamente 100 mg de progesterona.

Ejemplo 2

Usando el procedimiento anterior, se obtuvieron comprimidos de 1187 mg a 1312 mg de peso total que contenían de 90 a 110 mg de progesterona.

Ejemplo 3

- 5 El procedimiento descrito en el ejemplo 1 se modificó doblando la cantidad de carga (Ludipress) para obtener comprimidos que contenían en promedio 50 mg de progesterona.

Ejemplo 4

10 La farmacocinética y el uso clínico de comprimidos preparados según la invención se evaluaron tal como sigue: 50 mujeres sanas postmenopáusicas con útero intacto, 39 de las cuales han sufrido menopausia prematura y 11 que eran verdaderamente postmenopáusicas, todas las cuales se estaban sometiendo a terapia de reemplazo hormonal (TRH), entregaron muestras sanguíneas para la determinación de perfiles de línea base de hormonas (progesterona y otras hormonas) y otros productos bioquímicos (bilirrubina, colesterol, etc.). Las muestras sanguíneas se tomaron a las 8 de la mañana del primer día de la evaluación (día 0) en estado de ayuno, mediante catéter permanente intravenoso que se introdujo en la vena cubital. Mujeres postmenopáusicas no estimuladas con estrógenos se seleccionaron con el fin de evitar la confusión con la secreción de progesterona endógena y la influencia de estrógeno sobre la absorción de la mucosa vaginal (Villanueva y col., Fertil. Steril. 35 (1981), 433-437).

20 Después las mujeres se autoadministraron el comprimido vaginal de progesterona usando un aplicador de plástico y se tumbaron durante 20 minutos. Se tomaron muestras de sangre repetidas para determinar la concentración de progesterona 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la inserción vaginal. Se dejó que la sangre se coagulara a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual el suero se separó por centrifugación y se almacenó a -20 °C hasta el análisis.

25 Para evaluar el uso clínico del fármaco, se instruyó a las mujeres a insertarse comprimidos preparados según la presente invención que contenían la misma dosis que se administró el día 0, dos veces al día comenzando el día 1, y a acostarse durante 20 minutos después de cada inserción. Los días 14 y 30, se extrajeron muestras de sangre para la comparación con la línea base por la mañana mientras los sujetos estaban en ayunas.

De las 50 mujeres que participaron en la evaluación, a 20 se les asignaron comprimidos que contenían 50 mg de progesterona, y el resto de las participantes recibió comprimidos que contenían 100 mg de progesterona. Los detalles de línea base de las participantes se resumen en la tabla I.

Tabla I

	Comprimidos que contienen 50 mg de progesterona	Comprimidos que contienen 100 mg de progesterona	Total
Media de edad (años)	43 ± 6,1	43,2 ± 7,9	43,3 ± 7,2
Intervalo de edad (años)	28-53	28-55	28-55
Altura (cm)	161,3 ± 8,6	161,6 ± 5,7	161,5 ± 6,9
Peso (kg)	67,1 ± 11,5	62,8 ± 13,1	64,5 ± 12,5
IMC (kg/m ²)	25,9 ± 4,2	24,0 ± 4,4	24,8 ± 4,4

30 Los datos se expresan como media ± desviación típica a menos que se indique lo contrario. El índice de masa corporal (IMC) se calculó como peso en kg dividido por el cuadrado de la altura en metros.

35 Una única administración vaginal de un comprimido que contenía 50 mg de progesterona según la invención dio como resultado un aumento rápido de la concentración de progesterona en plasma. La media del nivel en plasma máximo (T_{max}), la semivida de eliminación media (T_{1/2}), la concentración en suero máxima (C_{max}) y el AUC (área bajo la curva, es decir, la cantidad total de progesterona en plasma observada) se derivan de las muestras de sangre tomadas el día 0 de la evaluación y se resumen en la tabla II.

Tabla II

	Dosis de progesterona	
	50 mg (20 sujetos)	100 mg (30 sujetos)
T _{max} (horas)	6,1 ± 2,63	6,4 ± 3,35
T _{1/2} (horas)	13,18 ± 1,3	13,7 ± 1,05
C _{max} (nmol/litro)	20,43 ± 8,01	31,61 ± 12,62 ^a
AUC (nmol/hora/litro)	154,15 ± 60,31	247,61 ± 123,04 ^b

Los valores son media ± desviación típica. ^aP = 0,0004; ^bP = 0,001.

40

Tal como se muestra en la tabla III, después de 14 y 30 días de administración continua dos veces al día, los niveles

de P en suero fueron significativamente superiores en comparación con los valores de la línea base del día 0. No se observó ninguna diferencia estadística significativa en los niveles en plasma de hormona estimulante del folículo, hormona leutinizante, estradiol, cortisol, sulfato de deshidroepiandrosterona o aldosterona en los grupos de estudio entre los valores de la línea base y después de la administración continua de los comprimidos de la invención. De forma similar, los niveles en plasma de transaminasa glutámico oxalacética, fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos, lipoproteína de densidad alta, lipoproteína de densidad baja y lipoproteína de densidad muy baja densidad no cambiaron significativamente entre la medición de la línea base y las mediciones en los días 14 y 30 de la administración de dos veces al día.

Tabla III

10 Niveles de progesterona en sangre, nmol/litro

Día en que se tomó la muestra	Dosis de progesterona	
	50 mg (20 sujetos)	100 mg (30 sujetos)
Día 0 ^a	1,05 ± 0,7	3,0 ± 2,4
Día 14 ^a	17,48 ± 9,8 ^b	26,08 ± 13,96 ^b
Día 30 ^a	17,38 ± 14,39	21,42 ± 16,32

^aP = 0,0001, diferencia significativa entre valores de línea base de progesterona del día 0 en comparación con el día 14 y el día 30; ^bP = 0,02.

Ejemplo 5

15 La eficacia de los comprimidos según la presente invención se comparó con la eficacia de los comprimidos de la técnica anterior tal como sigue:

A treinta mujeres postmenopáusicas sanas con el útero intacto que se estaban sometiendo a terapia de reemplazo hormonal (TRH) se les realizó una evaluación médica completa mediante examen del historial, físico y ginecológico, y se les instruyó para interrumpir la TRH dos semanas antes del ensayo comparativo.

20 Parte A: Farmacocinética de dosis única de progesterona micronizada en forma de una cápsula de gelatina (Utrogestan, producida por Basins-Iscovesco, París, Francia).

Las participantes recibieron etinil estradiol oral (Estrafem, Novo-Nordisk, Dinamarca), 4 mg por día durante 14 días. El día 14 a las 8 de la mañana, en ayunas, se insertó un catéter permanente intravenoso en la vena cubital y se extrajo sangre para determinar los niveles de progesterona y estrógeno de línea base. Se instruyó después a las mujeres para que se autoadministraran una cápsula de gelatina única que contenía 100 mg de progesterona micronizada dentro de la vagina. Se tomaron muestras de sangre repetidas para determinar la concentración de progesterona 1/2, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la inserción vaginal.

30 Parte B: Farmacocinética de dosis única de progesterona micronizada en forma de un comprimido según la invención. Después de un periodo de lavado de 2 semanas, se administraron a los mismos sujetos que en la Parte A de nuevo 4 mg de etinil estradiol (Estrafem) durante 14 días. El día 14 se repitió el mismo procedimiento que se ha indicado en la Parte A, excepto en que esta vez se instruyó a las mujeres para que se insertaran 100 mg de progesterona en forma de un comprimido efervescente según la presente invención usando un aplicador de plástico. Se extrajeron muestras de sangre para determinar los niveles de progesterona en los mismos intervalos que en la Parte A.

35 Las muestras se analizaron usando un inmunoensayo enzimático Immulite (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, Estados Unidos) para medir la progesterona en plasma (factor de conversión SI: 3,18; sensibilidad: 0,2 ng/ml (0,6 nmol/l, precisión de los coeficientes de variación interensayo e intraensayo < 10 %)) y estradiol (E2) (factor de conversión SI: 3,67; sensibilidad: 12 pg/ml (44 pmol/l, precisión de los coeficientes de variación interensayo e intraensayo < 10 %)). Los parámetros farmacocinéticos calculados a partir de la curva de concentración se compararon entre los dos grupos de estudio con el ensayo de 2 muestras Wilcoxon, el ensayo de Kruskal-Wallis y mediante análisis de varianza (ANOVA). Se usó el ensayo T de Student para comparar niveles de estrógeno para las dos partes del tratamiento.

La tabla IV resume los detalles de la línea base de las treinta mujeres que participaron en el estudio el Ejemplo 5.

Tabla IV

	Media ± DT	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad (años)	52,2 ± 3,6	53	42	57
Peso (kg)	72 ± 15,4	70	46	100
Altura (cm)	165,1 ± 6,5	165	155	178
IMC (kg/m ²)	263 ± 4,7	25,7	19,1	34,2

45 Los datos se expresan como media ± desviación típica a menos que se indique lo contrario. El índice de masa corporal (IMC) se calculó como peso en kg dividido por el cuadrado de la altura en metros

El nivel en plasma máximo medio (T_{max}), la semivida de eliminación media ($T_{1/2}$), la concentración en suero máxima (C_{max}), y AUC (área bajo la curva, es decir, la cantidad total de progesterona en plasma encontrada) se derivan de las muestras de sangre tomadas el día 0 de la evaluación y se resumen en la tabla V.

Tabla V

	Tratamiento	
	Comprimido vaginal	Cápsula de gelatina
T_{max} (horas)	6,92 ± 3,12	6,23 ± 6,56 ^b
$T_{1/2}$ (horas)	16,39 ± 5,25	22,08 ± 16,5
C_{max} (nmol/litro)	31,35 ± 9,15	23,85 ± 9,57 ^a
AUC (nmol/hora/litro)	379,99 ± 137,07	325,89 ± 167,78

5 Los valores son media ± desviación típica. ^a $P = 0,0472$; ^bDiferencia estadísticamente significativa de varianza, $P = 0,02$.

10 Una dosis única de 100 mg de progesterona micronizada en forma tanto de cápsulas de gelatina como de comprimidos de administración vaginal según la presente invención dio como resultado un aumento rápido similar de niveles de progesterona en plasma dentro de un periodo de 2,5-3 horas después de la administración. La diferencia estadísticamente significativa de varianza entre los dos grupos indica una T_{max} más predecible para los comprimidos de la presente invención que para las cápsulas de gelatina de la técnica anterior.

15 Debe entenderse que las cantidades y proporciones de ingredientes indicadas en los ejemplos anteriores son sólo ilustrativas y que estas cantidades y proporciones pueden variar dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, la cantidad de sustancia efervescente indicada en el Ejemplo 1 es aproximadamente el 8 % en peso de los comprimidos que son el producto final del proceso descrito en el Ejemplo 1. No obstante, la sustancia efervescente puede estar incluida en una cantidad de hasta aproximadamente el 12 % en peso del comprimido. La sustancia efervescente constituye entre aproximadamente el 5 y el 12 % en peso, más preferentemente entre aproximadamente el 6 y el 8 % en peso, del comprimido. De forma similar, la progesterona constituye entre aproximadamente el 6 y el 20 % en peso, más preferentemente entre aproximadamente el 8 y el 12 % en peso del comprimido.

20

REIVINDICACIONES

1. Comprimido de administración vaginal que comprende progesterona y una sustancia efervescente, incluyendo el comprimido del 5 al 12 % en peso de sustancia efervescente y del 6 al 20 % en peso de progesterona.
- 5 2. Comprimido de administración vaginal según la reivindicación 1, en el que la progesterona en el comprimido está presente en una cantidad entre el 8 y el 12 % en peso.
3. Comprimido de administración vaginal según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la sustancia efervescente en el comprimido está presente en una cantidad entre el 6 y el 8 % en peso.
4. Comprimido de administración vaginal según la reivindicación 1, en el que la sustancia efervescente en el comprimido está presente en una cantidad del 8 % en peso.
- 10 5. Comprimido de administración vaginal según la reivindicación 1, en el que la progesterona es progesterona micronizada.
6. Comprimido de administración vaginal según la reivindicación 5, en el que la progesterona micronizada en el comprimido está presente en una cantidad de al menos 50 mg.
- 15 7. Comprimido de administración vaginal según la reivindicación 5, en el que la progesterona micronizada en el comprimido está presente en una cantidad de aproximadamente 100 mg.
8. Comprimido de administración vaginal según la reivindicación 1, que comprende progesterona natural micronizada seca, sílice anhídrica coloidal, almidón de maíz 1500, povidona 30, lactosa, ácido adípico, bicarbonato de sodio, estearato de magnesio y laurilsulfato de sodio.
- 20 9. Comprimido de administración vaginal según la reivindicación 8, que comprende el 8 % en peso de progesterona natural micronizada seca, el 0,2 % en peso de sílice anhídrica coloidal, el 16,8 % en peso de almidón de maíz 1500, el 3,9 % en peso de povidona 30, el 60,8 % en peso de lactosa, el 4,6 % en peso de ácido adípico, el 3,4 % en peso de bicarbonato de sodio, el 1,8 % en peso de estearato de magnesio y el 0,4 % en peso de laurilsulfato de sodio.
10. Comprimido de administración vaginal según la reivindicación 1, preparado mediante:
 - 25 (i) preparación de una mezcla que comprende agua y la progesterona natural para obtener progesterona natural humedecida;
 - (ii) secado de la progesterona natural humedecida para obtener progesterona natural seca;
 - (iii) mezclado de la progesterona natural seca con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y una sustancia efervescente para formar una segunda mezcla; y
 - (iv) formación de un comprimido seco por compactación directa de la segunda mezcla.