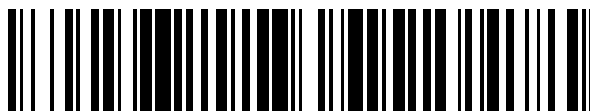


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 460 730**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/48** (2006.01)

**A61K 31/57** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2005 E 05108494 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014 EP 1637167**

54 Título: **Formulaciones inyectables que contienen un complejo entre progesterona e hidroxipropilbetaciclodextrina**

30 Prioridad:

**16.09.2004 IT MI20041763**

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

**14.05.2014**

73 Titular/es:

**ALTERGON S.A. (100.0%)  
VIA DOGANA VECCHIA 2  
CH-6903 LUGANO, CH**

72 Inventor/es:

**ZOPPETTI, GIORGIO;  
PIZZUTTI, MARCO y  
PUPPINI, NADIA**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 460 730 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

Formulaciones inyectables que contienen un complejo entre progesterona e hidroxipropil-betaciclodextrina

### Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevas formulaciones de progesterona para uso inyectable.

### 5 Estado de la técnica

La progesterona (pregn-4-en-3,20-diona) presenta numerosas aplicaciones farmacológicas. Esta hormona se usa, por ejemplo, en protocolos de reproducción asistida, en el tratamiento de la amenaza de aborto y para prevenir el aborto natural habitual.

10 En el tratamiento de la amenaza de aborto, se deben alcanzar y mantener niveles altos en plasma de progesterona, al menos 200 nmol/ml, para lograr un efecto terapéutico.

Sin embargo, debido a la lenta absorción gastrointestinal y al alto metabolismo hepático de esta hormona, no se pueden lograr dichos niveles en plasma de progesterona por administración oral. Por lo tanto, en el tratamiento de las patologías mencionadas anteriormente, en general, la progesterona se administra por vía intramuscular.

15 Debido a la lipofiliidad de la progesterona, las formulaciones inyectables comercialmente disponibles de esta hormona están en forma de dispersiones micronizadas en oleato de etilo. Sin embargo, estos tipos de formulaciones presentan varias desventajas: no se toleran bien ya que dan lugar a irritaciones en el sitio de inyección, no se pueden administrar por vía subcutánea, siendo ésta la vía más fácil y más libre de peligro, y además hacen que sea necesario administrar altas dosis de progesterona, del orden de 100 mg por día, para obtener los niveles en plasma adecuados. Por otra parte, se ha demostrado que resolver dichos problemas administrando soluciones acuosas de fármacos progestínicos sintéticos o semisintéticos es desaconsejable, ya que estos productos a menudo presentan efectos adversos.

Por lo tanto, existe una necesidad muy sentida en la técnica de obtener soluciones acuosas de progesterona.

25 Se conoce desde algún tiempo, por ejemplo de las patentes CN 1517091, US 4,727,064 y WO85/02767, que la solubilidad en agua de los fármacos poco solubles tales como progesterona se puede incrementar por la formación de un complejo con éteres de  $\beta$ -ciclodextrina, específicamente hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina. En las patentes mencionadas anteriormente, se expone la idoneidad de estas formulaciones para preparar soluciones inyectables soluciones.

30 Aunque las patentes mencionadas anteriormente se han concedido ahora durante varios años, actualmente no existe una formulación comercialmente disponible para una administración parenteral en forma de una solución acuosa que comprende complejos de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina con progesterona. Esto sugiere una dificultad considerable en la implementación práctica de estos tipos de formulaciones concebidas sobre el papel, hecho más evidente por la considerable necesidad manifiesta en la técnica.

Los presentes inventores han preparado soluciones acuosas del complejo hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina-progesterona siguiendo las enseñanzas de la técnica conocida y, de hecho, han descubierto que estas soluciones no son estables con el tiempo y, por tanto, no se pueden usar por inyección.

35 Específicamente, si las soluciones obtenidas después de disolver el complejo se dejan en reposo a temperatura ambiente, forma un precipitado después de un periodo de aproximadamente 24 horas. Incluso si se retira el precipitado por filtración, de todos modos se vuelve a formar un precipitado en la solución transparente obtenida de este modo después de aproximadamente 48 horas. Este fenómeno no se describe en ninguna de las patentes mencionadas anteriormente. Este precipitado no se disuelve en agua, EtOH al 96 %, soluciones acuosas que contienen propilenglicol ni polisorbatos tales como Tween 20. Por lo tanto, el problema observado hace que sea totalmente imposible el uso de las formulaciones descritas en la técnica conocida por medio de inyección.

### Sumario de la invención

45 Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que la formación de un precipitado a partir de soluciones de complejos de progesterona-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina está relacionada con la presencia de impurezas de  $\beta$ -ciclodextrina no sustituida en preparaciones de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina comercialmente disponibles para su uso farmacéutico. La precipitación observada es sorprendente e inesperada, en particular en vista de la solubilidad en agua de la  $\beta$ -ciclodextrina no sustituida que la técnica conocida indica que es de 1,8 g/100 ml, y de las pequeñas cantidades de la misma presentes en las preparaciones de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (normalmente no mayor de un 1 %).

50 Los presentes inventores han descubierto además que se puede evitar la formación de precipitado si se preparan soluciones del complejo de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina-progesterona que contengan una cantidad de  $\beta$ -ciclodextrina no sustituida, menor de un 0,1 %. Realmente, estas soluciones son estables durante al menos 40 días a 25 °C y son adecuadas para su uso por inyección.

**Descripción detallada de la invención**

Por lo tanto, un primer aspecto de la presente invención es la provisión de formulaciones de progesterona inyectables que comprenden el complejo de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina-progesterona caracterizado por que contiene una cantidad de  $\beta$ -ciclodextrina no sustituida menor de un 0,1 % p/p sobre la cantidad de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.

- 5 Las formulaciones mencionadas anteriormente pueden estar en forma de un liofilizado o solución acuosa lista para usar que se reconstituye en agua cuando se requiera para proporcionar una solución acuosa inyectable extemporánea.

10 Como se demostrará en los ejemplos 1,2,3 y 5 a continuación, las soluciones acuosas de la presente invención son estables con el tiempo, sin que se forme ningún precipitado durante al menos 40 días a 25 °C y al menos 48 horas a 5 °C, siendo, por tanto adecuadas para su uso por inyección.

Además, las soluciones de la presente invención también pueden contener concentraciones muy altas de progesterona.

Por lo tanto, las formulaciones de la presente invención son particularmente adecuadas para su uso intramuscular y en especial subcutáneo, en el que se debe usar pequeñas cantidades de solución.

- 15 La hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, obtenida por la propilación de los hidroxilos de  $\beta$ -ciclodextrina, está comercialmente disponible con diversos grados de sustitución que indican en número promedio de grupos hidroxipropilo por ciclodextrina. Las preparaciones de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina comerciales contienen impurezas que consisten en  $\beta$ -ciclodextrina no sustituida con una cantidad que normalmente se incrementa con la disminución del grado de sustitución de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.

- 20 De acuerdo con un primer modo de realización, las formulaciones de la presente invención se pueden obtener preparando, siguiendo los procedimientos ya conocidos por los expertos de la técnica, complejos de progesterona-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina de preparaciones de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina que contienen una cantidad de  $\beta$ -ciclodextrina no modificada menor de un 0,1 % sobre la cantidad de  $\beta$ -ciclodextrina hidroxipropilada, como se describe en el ejemplo 3.

- 25 Sin embargo, todas las preparaciones de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina que se enumeran en la Farmacopea y, por tanto, adecuadas para un uso farmacéutico contienen impurezas de  $\beta$ -ciclodextrina no sustituida en cantidades mayores de los valores mencionados anteriormente.

- 30 Por lo tanto, de acuerdo con un modo de realización alternativo y particularmente preferente, las formulaciones de la presente invención también se pueden obtener partiendo de preparaciones de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina que contienen cantidades de  $\beta$ -ciclodextrina no sustituida mayores de los valores mencionados anteriormente, por medio de un procedimiento particular establecido por los presentes inventores que permite que la cantidad de  $\beta$ -ciclodextrina disminuya hasta menos de un 0,1 % p/p sobre la cantidad de  $\beta$ -ciclodextrina hidroxipropilada.

Este procedimiento comprende las siguientes etapas:

- 35 a) preparar una solución acuosa de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, conteniendo dicha hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina una cantidad de  $\beta$ -ciclodextrina no sustituida entre un 0,3 % y un 1 % p/p de la cantidad de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, y teniendo dicha solución una concentración de entre un 12 % y un 55 % p/p y preferentemente un 48 % p/p;
- b) añadir progesterona micronizada bajo agitación a la solución de la etapa a), preferentemente en una cantidad igual a un 10 % en peso sobre la cantidad de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, correspondiente a la concentración de saturación de la solución, y opcionalmente filtrar, preferentemente con un filtro de 0,45  $\mu\text{m}$ , para obtener una solución incolora transparente;
- 40 c) mantener la solución a una temperatura de entre 2 y 8 °C, preferentemente 5 °C, durante un periodo de al menos 2 días, preferentemente de entre 2 y 10 días, preferentemente de entre 3 y 8 días y aún más preferentemente de 3 días, para obtener por consiguiente un precipitado;
- d) llevar a cabo una filtración de clarificación usando un filtro con una porosidad de entre 0,45 y 0,8 micrómetros.
- 45 Normalmente, para lograr una disolución completa de la progesterona, es necesario usar progesterona micronizada en la etapa b), y/o es necesario mantener la mezcla bajo agitación durante al menos 30 minutos.

- 50 Si las formulaciones inyectables en forma de soluciones listas para usar se van a preparar en la etapa a) del procedimiento mencionado anteriormente, se usa agua para las preparaciones inyectables; después de la etapa d) se lleva a cabo una etapa adicional, e), en la que la solución obtenida en la etapa d) se esteriliza filtrando a través de un filtro de 0,22  $\mu\text{m}$ .

Si en cambio se van a preparar formulaciones inyectables en forma de liofilizados que se reconstituyen en agua para su uso, el procedimiento de la invención comprende una etapa, e), en la que la solución obtenida en la etapa d) se esteriliza filtrando a través de un filtro de 0,22  $\mu\text{m}$  seguido de una etapa, f), en la que la solución obtenida en la etapa e) se somete a liofilización en un entorno estéril.

Antes de llevar a cabo la liofilización, preferentemente se diluye la solución hasta que se obtiene un complejo de progesterona-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina con una concentración que es menor de un 27 % p/p. Como se mostrará en los ejemplos 4 y 5 a continuación, los presentes inventores han descubierto, de hecho, que liofilizando soluciones a mayores concentraciones, se obtienen polvos que se disuelven en agua durante periodos de tiempo muy largos, del orden de 30-40 minutos, mientras que a partir de la solución diluida de acuerdo con la invención se obtiene un producto que se puede reconstituir fácilmente en agua, dando como resultado una solución transparente que se obtiene en 5-10 minutos.

Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que el tratamiento de liofilización también permite que se incremente adicionalmente la estabilidad en agua del complejo de progesterona-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina.

La presente invención también se refiere a formas de dosificación unitaria para una administración intramuscular o subcutánea de progesterona que consisten en formulaciones de acuerdo con la presente invención que contienen una cantidad de progesterona de entre 25 y 100 mg.

Otra ventaja de las formulaciones de la invención es que las soluciones inyectables de la presente invención permiten que se logren concentraciones de progesterona en plasma que son 3 veces mayores que las que se logran con dispersiones oleosas de la técnica conocida para la misma dosificación, permitiendo así que se reduzcan considerablemente las dosificaciones de progesterona requeridas para lograr concentraciones en plasma eficaces. Además, como se indica en el ejemplo 6, los presentes inventores también han descubierto que la liofilización sola, cuando se lleva a cabo en ausencia del procedimiento de maduración, también da como resultado la estabilidad en agua del complejo de progesterona-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina. Como ya se ha destacado por los presentes inventores, en la preparación de los liofilizados de soluciones maduradas, para obtener un liofilizado que se pueda reconstituir en agua dentro de periodos de tiempo adecuados, se debe llevar a cabo la liofilización en una solución en la que la concentración del complejo de progesterona-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina sea menor de un 27 % p/p.

La presente invención se ilustrará mejor por los ejemplos experimentales que siguen.

#### Ejemplo 1

Se disuelven 48 g de hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina (grado de sustitución igual a 0,63; contenido en  $\beta$ -ciclodextrina no sustituida del 0,5 %), bajo agitación magnética, aproximadamente en 47 g de agua desionizada. Se añaden 4,8 g de progesterona a la solución incolora transparente bajo agitación magnética, y se lleva el peso final hasta 100 g con agua desionizada. Se deja bajo agitación durante aproximadamente 40 minutos. Se filtra la solución a través de un filtro de 0,45 micrómetros para obtener una solución incolora transparente. Se descubrió que el título de progesterona, efectuado por análisis UV, era de 55,52 mg/ml. Se mantiene la solución así obtenida a 5 °C durante 8 días. En esas condiciones, se forma un precipitado blanco que se retira de la solución filtrando a través de un filtro de 0,45 micrómetros.

Se obtiene una solución incolora transparente, que se descubrió que era estable a 25 °C durante al menos 40 días.

Se descubrió que el título de progesterona, efectuado por análisis UV, era de 52,54 mg/ml.

#### Ejemplo 2

Se disuelven 48 g de hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina (grado de sustitución igual a 0,59; contenido en  $\beta$ -ciclodextrina no sustituida del 0,6 %), bajo agitación magnética, aproximadamente en 47 g de agua desionizada. Se añaden 4,8 g de progesterona a la solución incolora transparente bajo agitación magnética, y se lleva el peso final hasta 100 g con agua desionizada. Se deja bajo agitación durante aproximadamente 40 minutos. Se filtra la solución a través de un filtro de 0,45 micrómetros para obtener una solución incolora transparente. Se descubrió que el título de progesterona, efectuado por análisis UV, era de 54,44 mg/ml. Se mantiene la solución así obtenida a 5 °C durante 3 días. En esas condiciones, se forma un precipitado blanco que se retira de la solución filtrando a través de un filtro de 0,45 micrómetros.

Se obtiene una solución incolora transparente, que se descubrió que era estable a 25 °C durante al menos 40 días.

Se descubrió que el título de progesterona, efectuado por análisis UV, era de 51,37 mg/ml.

#### Ejemplo 3

Se preparan 3 soluciones en paralelo disolviendo en 47,2 g de agua desionizada bajo agitación magnética, para cada una de estas soluciones, 48 g de hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina que contiene respectivamente un 0,6 % (sol. 1), un 0,5 % (sol. 2) y menos de un 0,1 % (sol. 3) de  $\beta$ -ciclodextrina no sustituida. Cuando las soluciones son transparentes e incoloras, se añaden 4,8 g de progesterona y a continuación se dejan bajo agitación durante aproximadamente 40 minutos.

Se clarifican las soluciones obtenidas a través de un filtro de 0,45 micrómetros para obtener una solución libre de cuerpos sólidos. Se mantienen las soluciones transparentes a una temperatura de 5 °C durante 15 días. Bajo estas condiciones, se forma un precipitado blanco después de 1 día para la solución 1 y después de 4 días para la solución

2 lo que da lugar a turbidez en la solución mientras que, en el caso de la solución 3, no se produce precipitado ni turbidez. Se filtran las soluciones 1 y 2 a través de un filtro de 0,45 micrómetros después de la maduración durante 15 días a 5 °C. Las tres soluciones obtenidas son transparentes e incoloras y son estables a 25 °C durante al menos 40 días.

5 Ejemplo 4

Se disuelven 48 g de hidroxipropil-β-ciclodextrina (grado de sustitución de 0,63, contenido en β-ciclodextrina no sustituida del 0,5 %), bajo agitación magnética, en 47,2 g de agua desionizada. Cuando la solución es transparente e incolora, se añaden 4,8 g de progesterona y se deja bajo agitación durante aproximadamente 40 minutos.

10 Se clarifica la solución obtenida a través de un filtro de 0,45 micrómetros para obtener una solución libre de cuerpos sólidos. Se mantiene la solución transparente a una temperatura de -6 °C durante 8 días. En esas condiciones, se forma un precipitado blanco que se retira de la solución por filtración adicional con un filtro de 0,45 micrómetros.

Se dispensa en viales la solución así obtenida hasta la medida de 1,1 g/vial y a continuación, después del taponado, se coloca en la cámara del liofilizador y se somete al procedimiento de liofilización. El liofilizado obtenido es compacto y de color blanco marfil.

15 Se trata la muestra así obtenida con 1 ml de agua para inyección y forma una solución transparente después de 30 minutos sin aplicar ninguna agitación.

Se descubrió que el título de progesterona, efectuado por análisis UV sobre el producto reconstituido, era de 32,75 mg/g, igual a 49 mg/vial.

Ejemplo 5

20 Se diluyeron dos muestras de 40 g de una solución madurada, preparadas como se describe en el ejemplo 4, respectivamente con 60 g (Sol. A, dilución 1-> 2,5) y 40 g (Sol B, dilución 1->2) de agua desionizada manteniendo la solución bajo agitación magnética durante 10 minutos.

25 Se dividen las dos soluciones así preparadas en paralelo en viales hasta la medida de 2,5 g/vial y de 2 g/vial. Después del taponado, se insertan los viales en la cámara del liofilizador y se someten al procedimiento de liofilización, para obtener liofilizados compactos de color blanco marfil.

Se reconstituyen los liofilizados obtenidos utilizando 1 ml de agua para inyección por vial. Se descubrió que el tiempo necesario para una disolución completa, con los liofilizados obtenidos de ambas soluciones diluidas, estaba por debajo de 10 minutos.

30 Se descubrió que el título de progesterona, efectuado por análisis UV sobre las soluciones antes de la liofilización, era de 46 mg/vial en el caso de la solución A y 46,5 mg/vial en el caso de la solución B. Los análisis UV sobre el producto reconstituido confirman las concentraciones de ambas muestras.

Se descubrió que el liofilizado, después de la reconstitución con 1 ml de agua para inyección, era transparente e incoloro sin formación de precipitado durante al menos 50 días a 25 °C y al menos 5 días a 5 °C.

35 Los resultados obtenidos demuestran que la dilución de la solución antes de la liofilización proporciona una reducción considerable del tiempo necesario para la reconstitución del liofilizado.

Ejemplo 6

6a) Se prepara una solución de progesterona e hidroxipropil-β-ciclodextrina como se describe en el ejemplo 4. Sin embargo, en lugar de mantener la solución a baja temperatura durante 8 días, el relleno de viales y la liofilización se llevan a cabo directamente como se describe en el ejemplo 4.

40 El liofilizado obtenido es compacto y de color blanco marfil.

La muestra así obtenida, tratada con 1 ml de agua para inyección, forma una solución transparente después de 30 minutos sin aplicar ninguna agitación.

Se descubrió que el título de progesterona, efectuado por análisis UV sobre el producto reconstituido, era de 34,7 mg/g, igual a 52 mg/vial.

45 6b) Se prepara una solución de progesterona e hidroxipropil-β-ciclodextrina como se describe en el ejemplo 4, pero omitiendo la fase de maduración. Se diluyen 40 g de la solución no madurada con 60 g de agua y se llevan a cabo el relleno de viales y la liofilización directamente, como se describe en el ejemplo 4.

El liofilizado obtenido es compacto y de color blanco marfil.

Se reconstituye usando 1 ml de agua para inyección.

## ES 2 460 730 T3

Se descubrió que el tiempo necesario para la disolución completa del tampón estaba por debajo de 10 minutos.

Se descubrió que el título de progesterona, logrado por UV en la solución antes de la liofilización, era de 47,3 mg/2,5 g de solución y se descubrió que la concentración de liofilizado, reconstituido con 1 ml de agua para inyección, era de 30,9 mg/g igual a 46,3 mg/vial.

- 5 Después de la reconstitución con 1 ml de agua, se descubrió que el liofilizado era transparente e incoloro sin formación de precipitado durante al menos 20 días a 25 °C y al menos 5 días a 5 °C. Después de este periodo, se observa la formación de un precipitado que en el espacio de 24 horas se adhiere a la base del vial.

- 10 El resultado obtenido en el ejemplo 6b muestra que la liofilización directa de soluciones de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, incluso en ausencia del procedimiento de maduración de la solución, da lugar a la obtención de formulaciones que, una vez se reconstituyen en agua, dan lugar a soluciones con una mejora en la estabilidad en comparación con las soluciones iniciales.

**REIVINDICACIONES**

1. Formulaci3n de progesterona inyectable que comprende un complejo entre progesterona y hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, caracterizada por que contiene una cantidad de  $\beta$ -ciclodextrina no sustituida menor de un 0,1 % p/p sobre la cantidad de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.
- 5 2. Formulaci3n como se reivindica en la reivindicaci3n 1 adecuada para uso intramuscular o subcut3neo.
3. Formulaci3n como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 2 en forma de una soluci3n acuosa lista para usar.
4. Formulaci3n como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 2 en forma de un liofilizado para la preparaci3n extempor3nea de una soluci3n acuosa inyectable.
- 10 5. Procedimiento para preparar una formulaci3n como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 4 que comprende las siguientes etapas:
  - a) preparar una soluci3n acuosa de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, conteniendo dicha hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina una cantidad de  $\beta$ -ciclodextrina no sustituida entre un 0,3 % y un 1 % p/p de la cantidad de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, y teniendo dicha soluci3n una concentraci3n de entre un 12 % y un 55 % p/p;
  - 15 b) a1adir progesterona bajo agitaci3n a la soluci3n de la etapa a) y opcionalmente filtrar para obtener una soluci3n incolora transparente;
  - c) mantener la soluci3n a una temperatura entre 2 y 8  $^{\circ}$ C durante un periodo de al menos 2 d3as;
  - d) llevar a cabo una filtraci3n de clarificaci3n usando un filtro con una porosidad de entre 0,45 y 0,8 micr3metros.
6. Procedimiento como se reivindica en la reivindicaci3n 5, en el que en la etapa a) la concentraci3n de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina es de un 48 % p/p.
- 20 7. Procedimiento como se reivindica en las reivindicaciones 5 o 6, en el que en la etapa b) se a1ade la progesterona en una cantidad igual a un 10 % en peso sobre la cantidad de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.
8. Procedimiento como se reivindica en las reivindicaciones 5 a 7, en el que en la etapa b) se a1ade la progesterona en forma micronizada.
9. Procedimiento como se reivindica en las reivindicaciones 5 a 8, en el que en la etapa c) se mantiene la soluci3n a una temperatura de 2-8  $^{\circ}$ C durante un periodo de entre 2 y 10 d3as.
- 25 10. Procedimiento como se reivindica en la reivindicaci3n 9, en el que en la etapa c) se mantiene la soluci3n a una temperatura de 2-8  $^{\circ}$ C durante un periodo de entre 3 y 8 d3as.
11. Procedimiento como se reivindica en las reivindicaciones 5 a 10, en el que en la etapa c) la soluci3n se controla por temperatura a 5  $^{\circ}$ C.
- 30 12. Procedimiento como se reivindica en las reivindicaciones 5 a 11, en el que dicha formulaci3n est3 en forma de una soluci3n acuosa lista para usar, se usa agua para preparaciones inyectables en la etapa a) y, despu3s de la etapa d), se lleva a cabo una etapa adicional e) en la que se esteriliza la soluci3n de la etapa d) filtrando a trav3s de un filtro de 0,22  $\mu$ m.
- 35 13. Procedimiento como se reivindica en las reivindicaciones 5 a 11, en el que dicha formulaci3n est3 en forma de un liofilizado para la preparaci3n extempor3nea de una soluci3n inyectable y despu3s de la etapa d) a se lleva a cabo la etapa e) en la que la soluci3n de la etapa d) se somete a esterilizaci3n filtrando a trav3s de un filtro de 0,22  $\mu$ m seguido de una etapa f) en la que la soluci3n se liofiliza en un entorno est3ril.
14. Procedimiento como se reivindica en la reivindicaci3n 13, en el que en dicha etapa f) antes de llevar a cabo la liofilizaci3n, la soluci3n obtenida en la etapa e) se diluye con agua hasta que se obtiene una concentraci3n menor de un 27 % p/p del complejo de progesterona-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.
- 40 15. Una forma de dosificaci3n unitaria para la administraci3n de progesterona intramuscular o subcut3nea que consiste en una formulaci3n como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 4 que contiene progesterona en una cantidad de entre 25 y 100 mg.