

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 005 883**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)
A61P 3/12 (2006.01)
A61P 3/14 (2006.01)
A61P 15/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2016 PCT/US2016/038822**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2016 WO16210003**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2016 E 16815246 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2024 EP 3310359**

(54) Título: **Composiciones orales que contienen ésteres de 17-hidroxiprogesterona y métodos relacionados**

(30) Prioridad:

22.06.2015 US 201562183031 P
16.02.2016 US 201662295951 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.03.2025

(73) Titular/es:

LIPOCINE INC. (100.00%)
675 Arapeen Drive Suite 202
Salt Lake City, UT 84108, US

(72) Inventor/es:

PATEL, MAHESH V.;
CHIDAMBARAM, NACHIAPPAN y
NACHAEGARI, SATISH K.

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 3 005 883 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

Composiciones orales que contienen ésteres de 17-hidroxiprogesterona y métodos relacionados

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales que contienen caproato de 17-hidroxiprogesterona para usar en terapia, como se define adicionalmente en las reivindicaciones. Por consiguiente, esta invención se refiere al campo de la química, ciencias farmacéuticas, medicina y otras ciencias de la salud.

10

10 Antecedentes de la invención

La 17-alfa hidroxiprogesterona (denominada, como alternativa, a continuación en el presente documento 17-hidroxiprogesterona o "17HP") es una hormona esteroidea endógena C-21 producida durante la síntesis de glucocorticoides y esteroides sexuales. Como la progesterona, la 17HP es un gestágeno natural. Se ha aislado tanto de glándulas suprarrenales como de cuerpos lúteos. Se ha descrito que los ésteres de 17HP tienen efectos progestágenos y, por lo tanto, pueden usarse para indicaciones relacionadas con el apoyo a la gestación, así como para el apoyo no relacionado con la gestación, tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas. Se dice que la 17HP, sin esterificación, no tiene actividad progestacional. Sin embargo, los ésteres sintéticos de 17HP, tales como el acetato de 17-hidroxiprogesterona o el caproato de 17-alfa-hidroxiprogesterona (también denominados en lo sucesivo caproato de 17 hidroxiprogesterona o 17 HPC), han demostrado presentar una marcada actividad progestacional cuando se administran por vía intramuscular en experimentos con animales. El caproato de 17-hidroxiprogesterona es una progestina de uso común disponible para inyección intramuscular con el fin de prevenir el parto prematuro (como alternativa, en lo sucesivo, "PPM"). Según se informa, este éster sintético de caproato es inactivo cuando se administra por vía oral, pero funciona como un gestágeno de acción prolongada cuando se administra por vía intramuscular. El metabolismo de la 17HP y el metabolismo del caproato de 17-hidroxiprogesterona en la mujer aún no están totalmente establecidos. Los datos procedentes de seres humanos y animales indican que el caproato de 17-hidroxiprogesterona administrado por vía intramuscular tiene un efecto progestacional más potente sobre el endometrio y es más duradero que la progesterona (denominada, como alternativa, en lo sucesivo "P"). Esto puede deberse a una unión más ávida del caproato de 17-hidroxiprogesterona a los receptores de progesterona (denominados, como alternativa, en lo sucesivo "RP") y a los receptores placentarios de glucocorticoides (denominados, como alternativa, en lo sucesivo "RG") que podría impedir un aumento de la hormona liberadora de corticotropina placentaria que se asocia con el inicio del parto. Según los informes, el caproato de 17-hidroxiprogesterona es eficaz para proporcionar apoyo lúteo en pacientes sometidas a ciclos de transferencia de embriones-FIV.

15

20

25

30

35

El parto prematuro se define médicaamente como el que tiene lugar entre las semanas 20 y 36 de gestación. Según el informe de 2009 del Centro de Control de Enfermedades, el PPM se produce en aproximadamente el 12,3 % de los nacimientos solo en EE. UU., lo que se traduce en aproximadamente medio millón de partos prematuros al año. El PPM espontáneo representa aproximadamente el 70-80 % de los PPM. De todos los embarazos en los EE. UU., uno de cada ocho niños nacidos vivos es prematuro, lo que representa un aumento de >18 % desde 1990. El parto prematuro tardío, entre las semanas 35 y 36 de gestación, contribuye a más de la mitad de los PPM. Los PPM son la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal. El riesgo de mortalidad es tres veces mayor a las 35-36 semanas y morbilidades tales como dificultad respiratoria que requiere oxígeno, inestabilidad térmica, hipoglucemias, ictericia, trastornos por déficit de atención, parálisis cerebral, retraso en el desarrollo, etc. son bastante comunes. El tiempo y los costes relacionados con los PPM en cuidados intensivos son un importante problema sanitario, social y económico, con un coste promedio del PPM que asciende hasta 10 veces el del parto normal.

40

45

50

55

Los principales factores de riesgo implicados en el PPM son los siguientes: Antecedentes de PPM espontáneo previo (antecedentes obstétricos), longitud cervical (<2,5 cm a mitad del embarazo), presencia de fibronectina fetal en las secreciones vaginales; gestación múltiple, índice de masa corporal (IMC) materno bajo, raza materna; edad materna (<17 y >35 años) y tabaquismo. La historia previa de al menos un PPM es un buen indicador del potencial de recurrencia futura, con un 17-50 % de potencial de recurrencia y un 28-70 % de potencial de recurrencia con dos PPM previos. Entre los beneficios de prolongar el embarazo a término con una intervención terapéutica se incluyen la mejora de la supervivencia infantil en función de la edad gestacional y la reducción de la estancia hospitalaria neonatal.

60

Se dispone de una inyección intramuscular de caproato de 17-hidroxiprogesterona para reducir el riesgo de PPM en mujeres con embarazo único y antecedentes de PPM espontáneo único. La inyección comercializada como Makena® (250 mg de caproato de 17-hidroxiprogesterona en 1 ml) exige visitas regulares a la consulta del médico, ya que el ciclo de tratamiento típico consiste en 16-20 semanas de inyección repetida cada semana. Esta pauta terapéutica podría dar lugar a un aumento de la angustia y/o ansiedad de la paciente, además de incrementar los riesgos de desplazamientos repetidos para la paciente y el feto. Las interferencias del tratamiento inyectable con las actividades personales y familiares y la interrupción de la vida profesional son también una desventaja importante.

65

Igualmente, acontecimientos adversos asociados a la inyección de caproato de 17-hidroxiprogesterona (p. ej. Makena®) a intervalos de una vez por semana (cada 7 días) las reacciones en el lugar de la inyección (~45 %) tales

como urticaria, prurito, inflamación, formación de nódulos y dolor en el lugar de la inyección se han notificado como significativas.

5 Los ésteres de hidroxiprogesterona tales como acetato, caproato, undecanoato son más lipófilos que la hidroxiprogesterona. Se sabe que el principio activo (caproato de 17-hidroxiprogesterona) de Makena® es extremadamente insoluble en agua (<20 ng/ml) y muy lipófilo, con un ClogP de aproximadamente 5,7. Además, el caproato de 17-hidroxiprogesterona tiene el potencial de metabolizarse en presencia de hepatocitos fetales y adultos y es un sustrato para la inactivación de citocromos tales como el CYP3 A4, que se expresa en exceso en las mujeres embarazadas (~40 % de aumento). Debido a su solubilidad en agua extremadamente baja y a su potencial para ser
10 susceptible de inactivación hepática de primer paso, la administración oral de ésteres de cadena larga del 17HP ha seguido siendo un problema. Se dice que no hay actividad oral con el caproato de 17 hidroxiprogesterona, un éster de 17 HP, (Saxton D. J. et al., *Reproductive Biology and Endocrinology* 2004, 2:80; Greene MF, *NJEM* 348:2453-2455). Esto podría deberse probablemente a la escasa o nula biodisponibilidad oral de 17 HPC. Aunque muy deseado, hasta
15 la fecha, el desarrollo de una composición oralmente activa de éster de cadena larga de hidroxiprogesterona sigue siendo una importante necesidad no satisfecha. Igualmente, lo más deseable es el desarrollo de formas farmacéuticas que permitan la administración de un menor número de unidades de dosificación por dosis y/o con una frecuencia reducida al día.

20 El documento US 2013/029957 describe composiciones que contienen ésteres de 17-hidroxiprogesterona, formas farmacéuticas orales de las mismas y métodos asociados.

Sumario de la invención

25 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral para usar en terapia administrándola dos veces al día, que comprende:
una cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona (17HPC) y un portador farmacéuticamente aceptable, estando dicha cantidad terapéuticamente eficaz en el intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC, estando dicho 17HPC en partículas y teniendo un diámetro medio de partícula de 50 µm o menor, en donde el portador farmacéuticamente aceptable incluye:
30 un tensioactivo hidrófilo seleccionado entre un poloxámero, un éster de ácido graso de sorbitán de polietilenglicol, un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de polietilenglicol glicerol, laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, una lecitina, una sal biliar o una combinación de los mismos, y polivinilpirrolidona, croscarmelosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de silicio, ácido esteárico, manitol, un copolímero de alcohol polivinílico, un copolímero de polivinilpirrolidona, un copolímero de polietilenglicol, un copolímero de ácido metacrílico o una combinación de los mismos; y cuando se administra dos veces al día a un sujeto humano, la composición farmacéutica oral proporciona una $C_{\text{promedio-24h}}$ de 17HPC superior a 5,0 ng/ml.

40 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica oral para usar en terapia administrándola dos veces al día, comprendiendo la composición farmacéutica oral:
una cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona (17HPC) que está en el intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC, estando dicho 17HPC en forma de partículas cristalinas y teniendo un D50 de 50 micrómetros o menos, y un portador farmacéuticamente aceptable que incluye un tensioactivo hidrófilo seleccionado entre un poloxámero, un éster de ácido graso de sorbitán de polietilenglicol, un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de polietilenglicol glicerol, laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, una lecitina, una sal biliar o una combinación de los mismos, y polivinilpirrolidona, croscarmelosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de silicio, ácido esteárico, manitol, un copolímero de alcohol polivinílico, un copolímero de polivinilpirrolidona, un copolímero de polietilenglicol, un copolímero de ácido metacrílico o una combinación de los mismos; y cuando se administra dos veces al día a un sujeto humano, la composición farmacéutica oral proporciona una $C_{\text{promedio-24h}}$ de 17HPC superior a 5,0 ng/ml, en donde se aplica cualquiera de los incisos (i) o (ii) siguientes:
(i) la composición farmacéutica oral comprende además uno o más agentes adicionales seleccionados entre agentes farmacéuticos, vitaminas, minerales, suplementos o
55 (ii) dicha terapia comprende además una evaluación de la dosis, cambio o valoración basada en un biomarcador diana, edad gestacional o una combinación de los mismos.

60 Ahora se ha descubierto que, sorprendentemente, los ésteres de 17HP pueden administrarse eficazmente por vía oral a los mamíferos. Las composiciones farmacéuticas orales y las formas farmacéuticas de la presente invención pueden proporcionar una biodisponibilidad eficaz de un éster de 17HP (como se define en las reivindicaciones). Además, las composiciones y/o formas farmacéuticas divulgadas en la presente memoria proporcionan una mejora eficaz de la liberación de los ésteres de 17 HP. También hemos descubierto que, sorprendentemente, un éster de 17HP puede formularse en composiciones orales y formas farmacéuticas orales de las mismas con un mayor porcentaje de carga p/p del éster. Por ejemplo, hemos descubierto que cuando uno o más agentes solubilizantes tales como, por ejemplo, alcohol bencílico, benzoato de bencílico, etc., se incorpora a la composición, una cantidad significativa (es decir, superior al 12 % p/p) del éster de 17HP puede solubilizarse en la composición o forma farmacéutica.

- El aumento de la carga de fármaco en las composiciones y formas farmacéuticas de las invenciones actuales, puede proporcionar ávidas ventajas que incluyen, entre otras, la reducción del tamaño o volumen de la dosis unitaria (es decir, comprimido, cápsula, jarabe, elixir, bebida, etc.), número reducido de unidades de dosificación que deben tomarse por administración única, mejora del cumplimiento terapéutico por parte del paciente, etc., porque normalmente los pacientes pueden tomar menos unidades de dosificación al día para obtener una dosis suficiente que proporcione la eficacia deseada. En un aspecto independiente, también se encontró que, sorprendentemente, las composiciones de las invenciones actuales pueden proporcionar una biodisponibilidad eficaz del éster de 17HP que, cuando se dispersan en un medio acuoso, proporcionan dispersiones claras o coloidales a nebulosas o poco claras que tienen el fármaco parcial o totalmente solubilizado en las dispersiones.
- También se descubrió que las composiciones de la presente invención facilitan la producción de formas farmacéuticas sólidas tales como comprimidos, comprimidos oblongos, gránulos, perlas, partículas, etc., que pueden resolver los inconvenientes de que tiene el éster 17HP en forma de solución líquida en la unidad de dosificación. Esto elimina una serie de inconvenientes no deseables, tales como procesos de fabricación y/o equipos especializados, escasa estabilidad química y/o física del éster normalmente a soluciones líquidas debido a la naturaleza del éster o de los disolventes utilizados, etc.
- Todas las formas farmacéuticas orales de las presentes invenciones que tienen el fármaco en forma de solución, suspensión, partículas, etc., pueden fabricarse mediante métodos convencionales de transformación y fabricación conocidos en la técnica.
- La presente invención proporciona composiciones y formas farmacéuticas orales que contienen un éster de 17HP, que es caproato de 17-hidroxiprogesterona (17HPC), para usar en terapia, como se define adicionalmente en las reivindicaciones. Las composiciones y formas farmacéuticas orales pueden formularse para incluir una cantidad terapéuticamente eficaz del éster de 17HP y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización, se proporciona una forma farmacéutica oral farmacéuticamente aceptable (como se define en las reivindicaciones) para el apoyo al embarazo y al no embarazo. La dosis oral farmacéuticamente aceptable incluye una cantidad terapéuticamente eficaz del éster de 17HP y un portador farmacéuticamente aceptable. La forma farmacéutica oral puede, cuando se mide utilizando un aparato de disolución USP de tipo II en 900 ml de agua desionizada con 0,5 % (p/v) de laurilsulfato sódico a 50 rpm a 37 °C, liberar al menos el 20 % en peso de la dosis del éster de 17HP al cabo de 60 minutos.
- En aún otra realización, se proporciona una forma farmacéutica oral farmacéuticamente aceptable (como se define en las reivindicaciones) para el apoyo en el embarazo o no embarazo. La dosis oral farmacéuticamente aceptable incluye una cantidad terapéuticamente eficaz del éster de 17HP y un portador farmacéuticamente aceptable. La forma farmacéutica oral puede, cuando se mide utilizando un aparato de disolución USP de tipo II en 900 ml de agua desionizada con 0,5 % (p/v) de laurilsulfato sódico a 50 rpm a 37 °C, liberar al menos el 20 % en peso más de éster de 17HP después de 60 minutos que una forma farmacéutica oral de dosis equivalente sin el portador.
- En algunos aspectos, las formas farmacéuticas orales de la presente invención pueden usarse para tratar a mujeres embarazadas con riesgo de parto prematuro. Dicho tratamiento puede incluir la etapa de administrar oralmente a la mujer la composición farmacéutica oral. En algunos aspectos, la dosis es suficiente para proporcionar el efecto terapéutico previsto. En otra realización, las formas farmacéuticas orales pueden administrarse a sujetos que las necesiten. La administración de la forma farmacéutica oral puede tratar al menos una afección seleccionada entre parto prematuro, nacimiento prematuro, infertilidad y aborto espontáneo. Las condiciones y el tratamiento relativo pueden basarse en sus mediciones de resultados principales y secundarios asociados a la administración del éster de 17HP.
- 50 Breve descripción de los dibujos**
- La Figura 1 es un gráfico del perfil de liberación *in vitro* de una forma farmacéutica oral que contiene caproato de 17-hidroxiprogesterona de acuerdo con una realización de la presente invención en comparación con una dosis sin portador de caproato de 17-hidroxiprogesterona.
- La Figura 2 es un gráfico de los perfiles de liberación *in vitro* de 17-hidroxiprogesterona que contienen formas farmacéuticas oral de acuerdo con una realización de la presente invención.
- La Figura 3 es un gráfico de los perfiles de liberación *in vitro* de 17-hidroxiprogesterona que contienen formas farmacéuticas oral de acuerdo con una realización de la presente invención.
- La Figura 4 es un gráfico de farmacocinética de acuerdo con las realizaciones descritas en el presente documento y el Ejemplo 55.
- La Figura 5 es un gráfico de los datos de DRX de acuerdo con las realizaciones descritas en el presente documento en el Ejemplo 56.

Ahora se hará referencia a las realizaciones de ejemplo ilustradas, y en el presente documento se utilizará un vocabulario específico para describir las mismas. No obstante, se entenderá que no se pretende limitar el alcance de la invención de este modo.

5 **Descripción detallada de realización/es ilustrativa/s**

Antes de que se divulguen y describan las presentes formas farmacéuticas orales y la administración y el uso de ésteres de 17-hidroxiprogesterona, debe entenderse que esta invención no se limita a las etapas de proceso y 10 materiales particulares divulgados en el presente documento, sino que se extiende a sus equivalentes, como reconocerían los expertos habituales en la materia. También debe entenderse que la terminología empleada en el presente documento se usa para los fines únicamente de descripción de las realizaciones particulares y no se pretende que sea limitante.

15 Cabe señalar que, como se utilizan en la descripción escrita, las formas en singular "un/uno", "uno/a", y, "el/la" incluyen el apoyo expreso a los referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un excipiente" incluye la referencia a uno o más de dichos excipientes, y la referencia a "el vehículo" incluye la referencia a uno o más de dichos vehículos.

20 **Definiciones**

Como se utilizan en el presente documento, "fármaco", "agente activo", "agente bioactivo", "agente farmacéuticamente activo", "agente terapéuticamente activo" y "farmacéutico", pueden utilizarse indistintamente para referirse a un agente o sustancia que tiene una actividad fisiológica mensurable especificada o seleccionada cuando se administra a un sujeto en una cantidad significativa o eficaz. Debe entenderse que el término "fármaco" está expresamente incluido en la presente definición, ya que se sabe que muchos fármacos y profármacos tienen actividades fisiológicas específicas. Estos términos son bien conocidos en la técnica farmacéutica y medicinal. Además, cuando se usan estos términos, o cuando un agente activo concreto se identifica específicamente por su nombre o categoría, se entiende que está previsto que tal mención incluya el agente activo en sí, así como sales farmacéuticamente aceptables de los 30 mismos.

Como se utiliza en el presente documento, el término "recurrente" se utiliza para referirse a una repetición o reincidencia de al menos una incidencia como "abortedespontáneo", "nacimiento prematuro", "parto prematuro" o "gestación multifetal" o cualquier situación médica similar en referencia con o sin la misma pareja, con o sin nacimiento vivo previo.

Como se utiliza en el presente documento, el término "tratamiento" cuando se utiliza junto con la administración de un éster de 17-hidroxiprogesterona, se refiere a la administración del éster de 17-hidroxiprogesterona a sujetos asintomáticos o sintomáticos. En otras palabras, "tratamiento" puede referirse al acto de reducir o eliminar una afección (es decir, los síntomas manifestados), o puede referirse a un tratamiento profiláctico, (es decir, administrar a un sujeto que no manifiesta síntomas para impedir su aparición). Este tratamiento profiláctico también puede denominarse prevención de la afección, acción preventiva, medidas preventivas, etc.

Como se utiliza en el presente documento, el término "éster" representa compuestos producidos por la reacción entre 45 ácidos y alcoholos con eliminación de agua. Como se describe en la presente memoria, el término "éster" también puede representar la clase de compuestos orgánicos correspondientes a las sales inorgánicas formadas a partir de un ácido orgánico y un alcohol. En un aspecto, el "éster de 17-hidroxiprogesterona" puede ser el éster de caproato, pero también pueden representar ésteres de los ácidos grasos de cadena más larga, tales como ácido undecanoico y superiores, que normalmente se absorben por vía linfática y evitan el metabolismo hepático de primer paso para un mayor efecto o seguridad. Como se ha explicado anteriormente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales que comprenden el caproato de éster 17-hidroxiprogesterona (17HPC), como se define además 50 en las reivindicaciones.

Como se utilizan en el presente documento, los términos "formulación" y "composición" se utilizan indistintamente y 55 se refieren a una mezcla de dos o más compuestos, elementos o moléculas. En algunos aspectos, los términos formulación y composición pueden utilizarse para hacer referencia a una mezcla de uno o más agentes activos con un portador u otros excipientes. Asimismo, la expresión "forma farmacéutica" puede incluir una o más formulación(es) o composición(es) suministrada(s) en un formato para su administración a un sujeto. Cuando cualquiera de los términos anteriores se modifica por el término "oral", tales términos se refieren a composiciones, formulaciones o formas farmacéuticas formuladas y previstas para la administración oral a sujetos.

La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" o el término "portador" se utilizan indistintamente y se refieren 60 a una sustancia farmacéuticamente aceptable que permite una composición farmacéutica y/o una forma farmacéutica de un éster de 17-hidroxiprogesterona. Además, en algunos aspectos, el portador es un elemento o ingrediente que puede variarse para alterar la velocidad de liberación y/o la extensión del agente activo, por ejemplo, un éster de 17-hidroxiprogesterona, de la composición y/o de la forma farmacéutica. En un aspecto de la invención, un portador

farmacéuticamente aceptable es un compuesto, o una mezcla de compuestos, que determina, controla o contribuye, al menos en parte, a la liberación de un éster de 17-hidroxiprogesterona de una composición oral farmacéutica y/o forma farmacéutica, cuando se prueba utilizando un aparato USP de tipo II en aproximadamente 900 ml de líquido intestinal simulado (según USP, SIF, sin enzima) que tiene un 0,5 % en peso de laurilsulfato sódico a aproximadamente 5 37 °C y 50 rpm.

En otra realización, la composición o forma farmacéutica proporciona una liberación del éster de 17-hidroxiprogesterona de manera que cuando se prueba utilizando un aparato USP de tipo II en aproximadamente 900 ml de líquido intestinal simulado que tiene el 0,5 % p/p de lauril sulfato de sodio a aproximadamente 37 °C y 50 rpm, al 10 menos el 20 % más del éster de 17-hidroxiprogesterona se libera tras los primeros 60 minutos en comparación con una dosis equivalente de una forma farmacéutica oral de éster de 17-hidroxiprogesterona sin el portador farmacéuticamente aceptable.

15 En otra realización particular, la composición o la forma farmacéutica libera al menos un 40 % más del éster de 17-hidroxiprogesterona tras los primeros 60 minutos en comparación con una dosis equivalente de una forma farmacéutica oral de éster de 17-hidroxiprogesterona sin el portador farmacéuticamente aceptable.

Cabe señalar que la liberación del éster de 17-hidroxiprogesterona de la composición o de la forma farmacéutica puede probarse en un medio solubilizante adecuado o en un medio acuoso no solubilizante a aproximadamente 37 °C, en un 20 aparato USP de tipo II a 50 rpm. Por ejemplo, el medio acuoso puede ser agua, líquido gástrico simulado (LGS) con o sin enzima, líquido intestinal simulado (LIS) con o sin enzima, una solución hidroalcohólica, una solución tensioactiva y similares. El medio acuoso puede usarse para determinar la tasa de liberación y/o la extensión del éster de 17-hidroxiprogesterona a partir de las composiciones o las formas farmacéuticas. El medio acuoso puede ser un medio acuoso no solubilizante (por ejemplo, que tenga poco o ningún tensioactivo en el medio) para toda la cantidad del 25 éster presente en la composición o la forma farmacéutica. En una realización, el medio acuoso no solubilizante puede solubilizar aproximadamente el 90 % o menos de la cantidad de éster presente en la composición o forma farmacéutica. En otra realización, el medio acuoso no solubilizante puede solubilizar aproximadamente el 80 % o menos, aproximadamente 70 % o menos, aproximadamente 60 % o menos, aproximadamente 50 % o menos, 30 aproximadamente el 30 % o menos, o aproximadamente el 20 % o menos de la cantidad total del éster presente en la composición o en la forma farmacéutica.

Por el contrario, en otra realización, el medio acuoso es capaz de solubilizar sustancialmente todo el éster de 17-hidroxiprogesterona presente en la composición o forma farmacéutica. En una realización, el medio acuoso puede solubilizar al menos aproximadamente el 90 % de la cantidad del éster de 17-hidroxiprogesterona presente en la 35 composición o forma farmacéutica. En una realización particular, el medio acuoso puede solubilizar aproximadamente 1,5 veces o más, aproximadamente 3 veces o más, 5 veces o más de la cantidad del éster 17-hidroxiprogesterona presente en la composición o en la forma farmacéutica.

Como se utiliza en el presente documento, "sujeto" se refiere a un mamífero que puede beneficiarse de la 40 administración de una composición farmacéutica o de su uso de esta invención. Los ejemplos de sujetos incluyen a los seres humanos, y también pueden incluir a otros animales tales como los caballos, cerdos, ganado vacuno, perros, gatos, conejos y mamíferos acuáticos. En un aspecto específico, un sujeto es un ser humano. En otro aspecto, el sujeto es una mujer. Aún en otro aspecto, la forma farmacéutica oral de la presente invención es para una mujer que requiera apoyo durante el embarazo.

45 La expresión "administración oral" representa cualquier método de administración en el que un agente activo puede administrarse por deglución, masticación o succión, o bebiéndose una forma farmacéutica oral. Tales formas farmacéuticas orales sólidas o líquidas están tradicionalmente destinadas a liberar sustancialmente y/o administrar el agente activo en el tubo gastrointestinal más allá de la boca y/o la cavidad bucal. Algunos ejemplos de formas farmacéuticas sólidas son los comprimidos convencionales, las cápsulas de comprimidos multicapa, los comprimidos oblongos, etc., que no liberan sustancialmente el fármaco en la boca ni en la cavidad bucal.

Como se utilizan en el presente documento, el término "liberación" y la expresión "tasa de liberación" se utilizan indistintamente para referirse a la descarga o liberación de una sustancia, incluido, sin limitación, un fármaco, desde 55 la forma farmacéutica a un entorno circundante tal como un medio acuoso, ya sea *in vitro* o *in vivo*.

Como se utiliza en el presente documento, el término "lipófilo", cuando se utiliza junto con aditivos lipófilos sólidos y líquidos (denominados como alternativa de aquí en adelante "AL"), se refiere a aditivos que "aman el aceite" y que generalmente tienen una solubilidad escasa o nula en agua. Los "tensioactivos lipófilos" (denominados como 60 alternativa a continuación en el presente documento como "TL") se refieren a aditivos lipófilos que tienen valores de HLB iguales o inferiores a 10, preferentemente de entre 2 y 10. Por el contrario, el término "hidrófilo", cuando se usa junto con aditivos hidrófilos sólidos y líquidos (denominados como alternativa a continuación en el presente documento "AH"), se denominan aditivos a los que "les encanta el agua" y que, por lo general, tienen una solubilidad media o buena en agua. "Tensioactivos hidrófilos" (denominados como alternativa en lo sucesivo "TH") son aditivos hidrófilos 65 que poseen una propiedad tensioactiva significativa y que tienen valores HLB superiores a 10.

- Como se utilizan en el presente documento, el término "lípido" o la expresión "sustancia lipídica", cuando se utiliza en relación con diferentes compuestos, se denominan ácidos grasos (salvo que se especifique lo contrario, que tienen una longitud de cadena superior a C₆) o ésteres de ácidos grasos o glicéridos de ésteres de ácidos grasos, mezclas de los mismos y derivados de los mismos, aunque sin incluir sus sales.
- 5 En algunos aspectos de la presente invención, la liberación del fármaco puede ser de liberación controlada. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "liberación controlada" representa la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica según un perfil predeterminado. En algunos aspectos, la liberación controlada seleccionada puede ser, intermedia, retardada, prolongada, sostenida, pulsátil, gástrica, entérica o colónica. En otro aspecto, pueden 10 utilizarse combinaciones de los perfiles de liberación mencionados para lograr resultados de administración específicos, tales como una liberación inmediata seguida de una liberación retardada y/o sostenida del agente activo.
- Como se utiliza en el presente documento, una composición o forma farmacéutica proporciona "liberación inmediata" 15 cuando se libera más de aproximadamente el 90 % del fármaco después de los primeros 30 minutos, en un líquido gástrico simulado (LGS) USP con o sin enzima.
- Como se utiliza en el presente documento, la expresión "soporte del embarazo" cuando se utiliza para describir la 20 funcionalidad de las composiciones orales o formas farmacéuticas de la presente invención, puede proporcionar apoyo progestacional exógeno desde el inicio hasta el parto, incluido, aunque no de forma limitativa, el nacimiento prematuro, parto prematuro y aborto espontáneo. El apoyo al embarazo puede proporcionar a la embarazada una mejor calidad del embarazo, del feto o ambos. Además, el apoyo al embarazo también puede incluir el aumento de la fertilidad de la mujer que intenta quedarse embarazada.
- Como se utiliza en el presente documento, la expresión "soporte no del embarazo" cuando se utiliza para describir la 25 funcionalidad de las composiciones orales o formas farmacéuticas de la presente invención, puede referirse a condiciones que requieren la suplementación exógena de un agente progestágeno a un sujeto no embarazado, tal como una mujer no embarazada, incluyendo, pero sin limitación, retrasar o impedir el embarazo, impedir o tratar afecciones debidas a deficiencias de progesterona, tales como la amenorrea, fibromas, anticoncepción, inhibición de la lactancia posparto, tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional, endometriosis, hiperplasia de endometrio, 30 hiperplasia cervicouterina, terapia de reemplazo hormonal, tratamiento de la hipoventilación, prevención y tratamiento de la osteoporosis, tratamiento de la mama, hipotiroidismo, dolores de cabeza de tipo migraña, síndrome de la articulación temporomandibular, epilepsia catamenial, carcinomas endometriales y/o renales. En una realización, la expresión "soporte no del embarazo" cuando se utiliza para describir la funcionalidad de las composiciones orales o formas farmacéuticas de la presente invención puede referirse a afecciones que requieren suplementación exógena 35 del agente progestágeno de la invención a un ser humano masculino, por ejemplo, para efectuar la anticoncepción, para contrarrestar la actividad estogénica, etc. Cabe señalar que las presentes composiciones y formas farmacéuticas del éster de la 17-hidroxiprogesterona pueden administrarse solas o junto con otro tratamiento. En otra realización, las composiciones y formas farmacéuticas actuales de la invención del éster de la 17-hidroxiprogesterona se pueden utilizar para complementar, aumentar, mitigar, tratar, curar o prevenir, o para proporcionar profilaxis en un sujeto que 40 la necesite.
- Como se utiliza en el presente documento, una "cantidad eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un fármaco se refiere a una cantidad no tóxica pero suficiente del fármaco, para lograr resultados terapéuticos en el tratamiento de una afección para la que se sabe que el fármaco es eficaz. Se entiende que distintos factores biológicos 45 pueden afectar a la capacidad de una sustancia para realizar su tarea prevista. Por lo tanto, una "cantidad eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" puede depender, en algunos casos, de dichos factores biológicos. Además, aunque el logro de los efectos terapéuticos puede medirse por un médico u otro personal médico cualificado usando evaluaciones conocidas en la técnica, se reconoce que la variación individual y la respuesta a los tratamientos pueden hacer que el logro de los efectos terapéuticos sea una decisión algo subjetiva. La determinación de una cantidad eficaz 50 está dentro de la habilidad habitual en la técnica de las ciencias farmacéuticas y la medicina. Véase, por ejemplo, Meiner y Tonascia, "Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis", Monographs in Epidemiology and Biostatistics, Vol. 8 (1986).
- Como se utiliza en el presente documento, el término "aproximadamente" se usa para proporcionar flexibilidad a un punto final de un intervalo numérico haciendo que un valor dado pueda estar "un poco por encima" o "un poco por debajo" del punto final. Como se utiliza en el presente documento, puede presentarse una pluralidad de artículos, 55 elementos estructurales, elementos compositivos y/o materiales en una lista común por conveniencia. Sin embargo, estos listados han de interpretarse como si cada elemento del listado se identificase individualmente como un elemento separado y único. Por tanto, ningún miembro individual de tal listado debe interpretarse como un equivalente de hecho de ningún otro miembro del mismo listado únicamente basándose en su presentación en un grupo común sin indicaciones de lo contrario.
- Las concentraciones, cantidades, niveles y otros datos numéricos pueden expresarse o presentarse en el presente 60 documento en un formato de intervalo. Ha de entenderse que dicho formato de intervalo se usa simplemente por conveniencia y brevedad y, por tanto, debe interpretarse de manera flexible que incluye no solo los valores numéricos enumerados explícitamente como los límites del intervalo, sino que también incluye todos los valores numéricos

individuales o subintervalos comprendidos dentro de ese intervalo como si cada valor numérico y subintervalo se enumerase explícitamente. Como una ilustración, debe interpretarse que un intervalo numérico de "aproximadamente 1 a aproximadamente 5" incluye no solo los valores explícitamente recitados de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, sino que también incluye valores individuales y subintervalos dentro del intervalo indicado. Por tanto, en este intervalo numérico hay valores individuales tales como 2, 3 y 4, y subintervalos tales como de 1-3, de 2-4 y de 3-5, etc., así como 1, 2, 3, 4 y 5, individualmente. Este mismo principio se aplica a los intervalos que recitan un solo valor numérico como un mínimo o un máximo. Asimismo, tal interpretación debe aplicarse independientemente de la amplitud del intervalo o de las características que se describan.

10 Realizaciones de ejemplo

A continuación, se hará referencia en detalle a las realizaciones preferidas de la invención. Aunque la invención se describirá en relación con las realizaciones preferidas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a esas realizaciones preferidas. Por el contrario, pretende cubrir alternativas, variantes, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse dentro del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Durante la gestación, se ha demostrado que el progestágeno sérico, incluidos los niveles de progesterona y 17-hidroxiprogesterona disminuyen en la mujer embarazada en casos de muerte intrauterina, parto prematuro, amenaza de parto prematuro, rotura prematura de membranas, amnionitis y desprendimiento de placenta. Como se ha analizado anteriormente, se ha descubierto que los ésteres de 17-hidroxiprogesterona se pueden utilizar en el embarazo para tratar y/o impedir las siguientes afecciones o sucesos: aborto espontáneo en mujeres que han tenido un aborto espontáneo previo, antecedentes de aborto espontáneo recurrente, muerte fetal previa, parto prematuro previo (<37 semanas), rotura prematura de membranas previa (<37 semanas) o RPM, hipertensión o toxemia previas relacionadas con el embarazo, desprendimiento previo de placenta, amenaza de parto prematuro o cerclaje, embarazo múltiple, infertilidad primaria o secundaria, anomalía uterina congénita o cualquier otra afección en la que los niveles de progestágeno endógeno (p. ej. progesterona) sean inferiores a los del embarazo normal.

Las medidas de resultados principales y secundarios pueden utilizarse para determinar la necesidad y/o la eficacia de la terapia de suplementación con éster de 17-hidroxiprogesterona para el apoyo relacionado con el embarazo de un sujeto en particular y su efecto directo o indirecto en los neonatos. Las medidas de resultados principales y secundarios típicas para el nacimiento prematuro y el parto prematuro incluyen, sin limitación,

Medidas de resultados principales (maternas):

- 35 1. Mortalidad perinatal
- 2. Nacimiento prematuro (menos de 32 semanas de gestación)
- 3. Nacimiento prematuro (menos de 34 semanas de gestación)
- 4. Nacimiento prematuro (menos de 37 semanas de gestación)
- 5. Discapacidad grave del neurodesarrollo en el seguimiento durante la infancia

40 Medidas de resultados secundarios (maternas):

- 45 1. Amenaza de parto prematuro
- 2. Rotura espontánea de membranas antes del parto
- 3. Reacción adversa a los medicamentos
- 4. Prolongación del embarazo (intervalo entre la aleatorización y el parto)
- 5. Modo de nacimiento
- 6. Número de ingresos hospitalarios prenatales
- 7. Satisfacción con el tratamiento
- 50 8. Uso de la tocólisis

Medidas de resultados secundarios (lactantes):

- 55 1. Nacimiento antes de completarse las 37 semanas
- 2. Nacimiento antes de completarse las 34 semanas
- 3. Nacimiento antes de completarse las 32 semanas
- 4. Nacimiento antes de completarse las 28 semanas
- 5. Peso al nacer inferior al tercer percentil para la edad gestacional
- 6. Peso al nacer inferior a 2500 gramos
- 60 7. Puntuación de Apgar inferior a siete a los cinco minutos
- 8. Síndrome de dificultad respiratoria
- 9. Uso de ventilación mecánica
- 10. Duración de la ventilación mecánica
- 11. Hemorragia intraventricular: grados III o IV
- 12. Leucomalacia periventricular
- 65 13. Retinopatía de prematuridad

14. Retinopatía de prematuridad: grados III o IV
 15. Enfermedad pulmonar crónica
 16. Enterocolitis necrosante
 5 17. Septicemia neonatal
 18. Muerte fetal
 19. Muerte neonatal
 20. Ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales
 21. Duración de la estancia hospitalaria neonatal
 10 22. Efectos teratogénicos (incluye virilización en lactantes de sexo femenino)
- Medidas de resultados secundarios (niño):**
1. Gran discapacidad neurosensorial (definida como cualquiera de ceguera legal, sordera neurosensorial que requiera audífonos, parálisis cerebral moderada o grave, o retraso en el desarrollo o deficiencia intelectual)
 15 2. Retraso en el desarrollo
 3. Discapacidad intelectual
 4. Deterioro motor
 5. Deficiencia visual
 20 6. Ceguera
 7. Sordera
 8. Deficiencia auditiva
 9. Parálisis cerebral
 10. Comportamiento infantil
 11. Temperamento infantil
 25 12. Dificultades de aprendizaje
 13. Evaluaciones del crecimiento durante el seguimiento en la infancia (peso, perímetrocefálico, longitud, espesor del pliegue cutáneo)
- Fecundación in vitro**
- 30 1. *Medidas de los resultados principales:*
- 35 1.1. Tasa de embarazos
 1.2. Nacimiento con vida
 1.3. Tasa de embarazos en curso
 1.4. Embarazo clínico, se define como la evidencia ecográfica de actividad cardiaca fetal a las 6-8 semanas de gestación
 1.5. Vitalidad del feto medida por los latidos del corazón
 40 1.6. Tasa de abortos completos 24-48 h después de recibir tratamiento médico por aborto espontáneo en el primer trimestre.
- 40 2. *Medidas de los resultados secundarios:*
- 45 2.1. Embarazo clínico
 2.2. Tasas de anulación de ciclos
 2.3. Número de ovocitos generados
 2.4. Número de embriones generados
 2.5. Evaluación hormonal sérica
 2.6. Evaluación del líquido folicular
 50 2.7. Nivel máximo de estradiol
 2.8. Ampollas de gonadotropinas necesarias durante la estimulación ovárica
 2.9. Número de días de estimulación ovárica
 2.10. Número de ovocitos extraídos
 2.11. Número de embriones transferidos
 55 2.12. Número de embriones congelados
 2.13. Grado embrionario
 2.14. Tasa de implantaciones
 2.15. Tasa de abortos espontáneos
 2.16. Resultado del embarazo
 60 2.17. Tasa de abortos completos a la semana, tiempo hasta la expulsión de los productos de la concepción, correlación de las tasas de abortos con los niveles séricos de 17-hidroxiprogesterona y el tipo de aborto, número de días de hemorragia y satisfacción de la paciente
 2.18. Respuesta ovárica [evaluada al finalizar la estimulación ovárica controlada y los procedimientos de recogida de óvulos]
- 65 **Aborto espontáneo**

1. Resultados principales

- 5 1.1. Aborto espontáneo
- 1.2. Aborto espontáneo prematuro hasta las 12 semanas
- 1.3. Aborto espontáneo de más de 12 semanas y menos de 23 semanas
- 1.4. Proporción de citocinas IFN/IL-10
- 1.5. Tasa de embarazos clínicos a las 8 y 12 semanas de embarazo

10 2. Resultados secundarios

2.1. Madre

- 15 a. Alivio del dolor (amenaza de aborto)
- b. Gravedad de las "náuseas matutinas": intensificación de la cefalea
- c. náuseas, mastalgia
- d. episodios tromboembólicos notificados
- e. Episodios trombolíticos
- f. depresión;
- 20 g. ingreso en una unidad de cuidados especiales
- h. fertilidad posterior.
- i. Nivel de PIBF
- j. Frecuencia de contracción uterina

25 2.2. Niños

- 30 a. Nacimiento prematuro;
- b. muerte fetal;
- c. muerte neonatal;
- d. bajo peso al nacer, inferior a 2500 g
- e. anomalías genitales fetales;
- f. efectos teratogénicos (alteración del desarrollo normal del feto);
- g. ingreso en una unidad de cuidados especiales.

35 2.3. General

- 40 a. Muerte fetal intrauterina
- b. Muerte fetal
- c. Fetal
- d. Análisis exploratorio del resultado del embarazo mediante el control de los parámetros bioquímicos y clínicos del embarazo, evaluación semanal de la progesterona sérica
- e. tasa de recién nacidos vivos, tasa de anulación de ciclos, tasa de abortos espontáneos, tasa de embarazos bioquímicos, tasa de embarazos ectópicos.

45 Varios biomarcadores se han visto implicados en la predicción del parto prematuro (PPM). Entre las mujeres sintomáticas, se sabe que el cociente de probabilidades (CP+) para la predicción del PPM es superior a 10 utilizando la interleucina-6 (IL-6) del líquido amniótico (LA), AF *Ureaplasma urealyticum*, así como un marcador múltiple que consiste en IL-6 cervical, IL-8 cervical y longitud cervical (LC). También se sabe que el CP+ está entre 5 y 10 para la proteína C-reactiva (PCR) en suero. Se registró un CP+ entre 2,5 y 5 para la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en suero, IL-6 cervical, relaxina sérica.

50 En mujeres asintomáticas, AFU *urealyticum* y un multimarcador que consiste en cinco marcadores individuales [fFN, LC, alfa-fetoproteína sérica (AFP), fosfatasa alcalina sérica y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) sérico] predicen el PPM con un CP+ superior a 10. El CP+ estaba entre 5 y 10 para la relaxina sérica y el LC. Los CP+ registrados para la fosfatasa alcalina sérica, estriol salival, CRH sérica, G-CSF sérica, IL-6 cervical, AF IL-6, fFN cervical, AFP y clamidia, todos ellos están entre 2,5 y 5. Por último, se ha documentado un CP+ inferior a 2,5 para la ferritina sérica, PCR sérica, VB y ferritina cervical.

55 60 Los abortos espontáneos y los posibles abortos involuntarios pueden clasificarse de varias maneras: A) amenaza o posibilidad de aborto: cuando se produce cualquier hemorragia uterina antes de las 20 semanas, pero el cuello del útero está cerrado y el feto está vivo; B) aborto inevitable o espontáneo (inevitable: significa que no se puede detener, en particular, si hay hemorragia uterina y el cuello uterino se está abriendo antes de las 20 semanas, pero ni el feto ni la placenta han salido del cuerpo de la mujer) - las membranas que rodean al feto pueden haberse alterado (rotos) o no; C) aborto o aborto espontáneo incompleto: cuando una parte del feto o de la placenta ha salido del útero antes de las 20 semanas de gestación, mientras que parte de la placenta o del feto permanece en el útero; D) aborto espontáneo completo: expulsión completa de todas las membranas que rodean al feto y la placenta y cierre del cuello uterino antes

de las 20 semanas; E) aborto retenido o espontáneo: muerte del feto antes de las 20 semanas de gestación sin que ni el feto ni la placenta hayan sido expulsados del útero; F) aborto espontáneo recurrente: se dice que una mujer sufre un aborto espontáneo recurrente cuando ya ha tenido dos o más abortos espontáneos seguidos; G) óvulo retenido o gestación anembriónaria: se produce cuando se forma un saco gestacional en el interior del útero, pero no hay feto después de siete semanas.

5 La amenaza de aborto, que se demuestra por un nivel bajo de progesterona endógena o de 17-hidroxiprogesterona, o por una hemorragia vaginal con o sin calambres abdominales en las 26 semanas siguientes a la concepción, es una complicación frecuente del embarazo. Se produce aproximadamente en el 20 % de los embarazos reconocidos. El riesgo de aborto espontáneo aumenta en las mujeres mayores y en las que tienen antecedentes de aborto espontáneo.

10 Se ha demostrado que los niveles séricos bajos de progestágeno (progesterona o 17HP) o de gonadotropina coriónica humana (hCG) son un factor de riesgo de aborto espontáneo. La amenaza de aborto provoca un estrés y una ansiedad considerables en la mujer embarazada. Dado que los ésteres de 17-hidroxiprogesterona interactúan con el receptor 15 de progesterona, se cree que el tratamiento con ésteres de 17-hidroxiprogesterona puede diseñarse en función de los niveles de progesterona. Un criterio diagnóstico es la progesterona sérica baja, pero los niveles varían mucho durante los primeros meses del embarazo y cualquier descenso posterior puede atribuirse a una placenta disfuncional. No obstante, el apoyo luteínico se utiliza ampliamente para el tratamiento de la amenaza de aborto. Los embarazos del primer trimestre muestran riesgo de aborto espontáneo con la disminución de los niveles séricos de progesterona. Los 20 niveles de <5 ng/ml se asociaron con un aborto espontáneo en el 86 % de los casos, en comparación con solo el 8 % con niveles de 20-25 ng/ml. Se ha notificado un valor umbral de 14 ng/ml para diferenciar entre los embarazos viables y los que no lo son. Otros biomarcadores séricos maternos tales como el marcador tumoral CA-125, la inhibina A, la anandamida y el factor de bloqueo inducido por progesterona (PIBF) también son buenos indicadores del riesgo de aborto espontáneo.

25 En una realización, las composiciones de la presente invención están previstas para proporcionar un aumento de la progesterona y/o 17-hidroxiprogesterona endógenas basales. En una realización particular, el aumento de la progesterona endógena basal puede ser superior al 10 %. Los progestágenos también tienen un efecto farmacológico directo al reducir la síntesis de prostaglandinas, relajando de este modo la musculatura lisa uterina e impidiendo 30 contracciones inapropiadas que pueden provocar abortos.

Aunque las formas farmacéuticas oral de la presente invención pueden usarse en la mayoría de los sujetos femeninos, las pacientes más adecuadas para recibir el éster oral de 17-hidroxiprogesterona de esta invención son las que presentan uno o más de los siguientes trastornos, síntomas y/o necesidades: 1) necesitan un antiinflamatorio; 2) son 35 deficientes en progesterona con un valor basal de progesterona en los primeros meses del embarazo (primer trimestre) de $C_{\text{promedio}} < 14 \text{ ng/ml}$ o niveles de progesterona basales, C_{promedio} inferior a 50 ng/ml al final del embarazo (segundo y tercero trimestre); 3) tienen una variación genética del gen SERPINH1 que hace que produzcan una cantidad reducida de la proteína, colágeno, lo que puede debilitar las membranas fetales; 4) tienen una variante genética del gen de la 40 prolíncarboxipeptidasa asociada a la preeclampsia; 5) padecen ciertas infecciones bacterianas (vaginosis bacteriana), como *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, y especies de *Peptostreptococcus* y *Bacteroides*; 6) tienen un metaboloma del líquido amniótico (la suma de todos los procesos metabólicos que tienen lugar en el líquido amniótico) anormal que indica riesgo de prematuridad; 7) han tenido una exposición total a los ftalatos superior a la media; 8) índice de masa corporal anormal antes del embarazo; 9) tienen un medio inflamatorio 45 de la vagina al principio del embarazo; 10) tienen un aumento de los niveles de urocortina en el plasma materno; 11) muestran un aumento de la actividad uterina según lo observado en la monitorización de la actividad uterina domiciliaria; 12) prueba positiva a los niveles de estriol salival que predice el parto prematuro; 13) muestran resultados alarmantes en el cribado de fibronectina fetal (fFS); 14) muestran un acortamiento cervical inusual en relación con la edad gestacional, medido mediante ultrasonografía cervical, ecografía transvaginal o examen digital con/sin uso de Cervilenz™; 15) muestran biomarcadores séricos maternos inusuales, tales como el marcador tumoral CA-125, la 50 inhibina A, la anandamida o el factor de bloqueo inducido por la progesterona (PIBF); 16) tienen una proporción desequilibrada de citocinas Th-1 frente a citocinas Th-2, tal como IFN frente a IL-10.

Además de para mantener el embarazo, otros posibles usos del éster de 17-hidroxiprogesterona que contiene las 55 formas farmacéuticas orales de la presente invención incluyen, pero sin limitación: a) prevenir la dominancia estrogénica; b) estimular la formación de hueso nuevo e impedir/revertir la osteoporosis; c) proporcionar el precursor de las hormonas de la corteza suprarrenal (corticosteroides); d) tratar diversos problemas cutáneos tales como el acné en mujeres adultas, seborrea, rosácea, psoriasis y queratosis; e) fomentar la producción de vainas de mielina para proteger las fibras nerviosas y acelerar las señales nerviosas; f) controlar la depresión que acompaña al síndrome premenstrual, menopausia, depresión posparto, etc.; g) proteger de lesiones cerebrales o medulares, ictus y/o hemorragia.

60 En una realización, la presente invención está dispuesta para formas farmacéuticas orales que contienen un éster de 17-hidroxiprogesterona que es caproato de 17-hidroxiprogesterona (17HPC) para su uso en terapia, como se define adicionalmente en las reivindicaciones. Las formas farmacéuticas orales pueden formularse para el apoyo al embarazo e incluir una cantidad terapéuticamente eficaz del éster de 17-hidroxiprogesterona y un portador farmacéuticamente aceptable (según se define en las reivindicaciones). La forma farmacéutica oral puede, cuando se mide utilizando un

aparato de disolución USP de tipo-II en 900 ml de agua desionizada con 0,5 (p/v) de laurilsulfato de sodio a 50 rpm a 37 °C, liberar al menos el 20 % en peso de la dosis del éster de 17-hidroxiprogesterona al cabo de 60 minutos. En aún otra realización, la forma farmacéutica oral puede, cuando se mide utilizando un aparato de disolución USP de tipo-II en 900 ml de agua desionizada con 0,5 (p/v) de laurilsulfato de sodio a 50 rpm a 37 °C, liberar al menos el 20 % en peso más de éster de 17-hidroxiprogesterona después de 60 minutos que una forma farmacéutica oral de dosis equivalente sin el portador.

Las composiciones farmacéuticas orales/formas farmacéuticas orales de acuerdo con la presente invención comprenden un éster de 17-hidroxiprogesterona que es un éster caproato de 17-hidroxiprogesterona.

El éster de 17-hidroxiprogesterona puede estar presente en las composiciones y formas farmacéuticas orales de la presente divulgación en diferentes formas. Como se ha explicado anteriormente y como se define en las reivindicaciones, el éster de 17-hidroxiprogesterona está presente en forma de partículas, en particular en forma de partículas que tiene un diámetro medio igual o inferior a 50 µm. La forma de partículas también puede tener un diámetro medio de aproximadamente 25 µm o menor. En otra realización, la forma de partículas puede tener un diámetro medio de aproximadamente 1 µm o menor. En otra realización, el éster de 17-hidroxiprogesterona puede estar presente en forma totalmente solubilizada. En otra realización, el éster de 17-hidroxiprogesterona puede estar presente en forma parcialmente solubilizada. En otra realización, una parte del éster de 17-hidroxiprogesterona presente en la composición y/o forma farmacéutica puede estar presente en forma de partículas o no solubilizada. En algunas realizaciones, el éster de 17-hidroxiprogesterona puede estar presente tanto en forma solubilizada como en forma de partículas. Como se ha explicado anteriormente, las composiciones farmacéuticas orales/formas farmacéuticas orales de acuerdo con la invención son como se definen en las reivindicaciones.

En algunas realizaciones, el portador de las composiciones o formas farmacéuticas orales de la presente invención puede actuar para facilitar la administración, liberación y/o biodisponibilidad del éster de 17-hidroxiprogesterona. El portador es como se define en las reivindicaciones. El portador puede incluir al menos uno de los aditivos de un componente lipófilo y/o hidrófilo. Los aditivos lipófilos e hidrófilos que se pueden utilizar en las composiciones de la invención se pueden seleccionar de una variedad de clases de los adyuvantes farmacéuticos incluyendo, pero sin limitación, absorbentes, ácidos, adyuvantes, agentes antiaglomerantes, agentes antiadherentes, antiespumantes, anticoagulantes, agentes antimicrobianos, antioxidantes, sustancias antiflogísticas, astringentes, antisépticos, bases, aglutinantes, tampones, agentes quelantes, secuestrantes, celulosas, coagulantes, agentes de recubrimiento, colorantes, tintes, pigmentos, agentes formadores de complejos, reguladores del crecimiento de cristales, desnaturalizantes, desecantes, agentes de secado, agentes deshidratantes, diluyentes, disgragantes, dispersantes, emolientes, emulsionantes, encapsulantes, enzimas, diluyentes, materiales de relleno, agentes que enmascaran el sabor, aromatizantes, fragancias, agentes gelificantes, endurecedores deslizantes, agentes endurecedores, humectantes, lubricantes, hidratantes, agentes de control del pH, plastificantes, agentes suavizantes, lenitivos, agentes retardantes, agentes esparcidores, estabilizantes, agentes de suspensión, edulcorantes, agentes espesantes, reguladores de la consistencia, tensioactivos, opacificantes, polímeros, conservantes, antigelificantes, agentes de control de la reología, suavizantes, solubilizantes; disolventes tonificantes, moduladores de la viscosidad absorbentes de UV o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones se pueden utilizar aditivos de múltiples clases o tipos.

Como se ha explicado anteriormente, el portador es como se define en las reivindicaciones. En las listas siguientes, que se han organizado en categorías generales, figuran ejemplos no limitativos de compuestos que pueden formar parte total o parcialmente del portador. Debe entenderse que las categorías no están previstas para limitar los compuestos portadores en particular, sino que simplemente están presentes para facilitar su organización y presentación. Teniendo esto en cuenta, los compuestos portadores de ejemplo pueden incluir uno o más de los siguientes:

triglicéridos tales como aceite de aceituno; aceite de almendras; aceite de *Arachis*; aceite de babasú; aceite de semillas de grosella negra; aceite de borraja; aceite de colza (Lipex 108 (Abitec)); aceite de ricino; manteca de cacao; aceite de coco (Pureco 76 (Abitec)); aceite de semillas de café); aceite de maíz; aceite de semilla de algodón; aceite de crambe; aceite de la especie *Cuphea*; aceite de onagra; aceite de semilla de uva; aceite de cacahuete; aceite de semillas de cáñamo; manteca de Illipe; aceite de semilla de ceiba; aceite de linaza; aceite de lacha tirana; manteca de mowrah; aceite de semilla de mostaza; aceite de oiticica; aceite de oliva; aceite de semilla de palma; aceite de cacahuete; aceite de semilla de amapola; aceite de colza; aceite de salvado de arroz; aceite de cártamo; grasa de sal; aceite de sésamo; aceite de hígado de tiburón; aceite de karité; aceite de soja; aceite de árbol de sebo; aceite de girasol; aceite de sebo; aceite de semilla de té; aceite de semilla de tabaco; aceite de tung (aceite de madera de China); aceite de *Vernonia*; aceite de germen de trigo; aceite de ricino hidrogenado (Castorwax); aceite de coco hidrogenado (Pureco 100 (Abitec)); aceite de semilla de algodón hidrogenado (Dritex C (Abitec)); aceite de palma hidrogenado (Dritex PST (Abitec); Softisan154 (Huls)); aceite de soja hidrogenado (Sterotex HM NF (Abitec); Dritex S (Abitec)); aceite vegetal hidrogenado (Sterotex NF (Abitec); Hydrokote M (Abitec)); aceite hidrogenado de semilla de algodón y de caster (Sterotex K (Abitec)); aceite de soja parcialmente hidrogenado (Hydrokote AP5 (Abitec)); aceite de soja y algodón parcialmente (Apex B (Abitec)); tributirato de glicerilo (Sigma); tricaproato de glicerilo (Sigma); tricaprilato de glicerilo (Sigma); tricaprato de glicerilo (Captex 1000 (Abitec)); trundecanoato de glicerilo (Captex 8227 (Abitec)); trilaurato de glicerilo (Sigma); trimiristato de glicerilo (Dynasan 114 (Huls)); tripalmitato de glicerilo (Dynasan

116 (Huls)); tristearato de glicerilo (Dynasan 118 (Huls)); triarcidato de glicerilo (Sigma); trimiristoleato de glicerilo (Sigma); tripalmítoleato de glicerilo (Sigma); trioleato de glicerilo (Sigma); trilinoleato de glicerilo (Sigma); gliceril-tricaprílato/capruco (Captex 300 (Abitec); Captex 355 (Abitec); Miglyol 810 (Huls); Miglyol 812 (Huls)); tricaprílato/capruco/laurato de glicerilo (Captex 350 (Abitec)); tricaprílato/capruco/linoleato de glicerilo (Captex 810 (Abitec); Miglyol 818 (Huls)); tricaprílato/capruco/estearato de glicerilo (Softisan 378 (Huls); (Larodan); tricaprílato/laurato/estearato de glicerilo (Larodan); 1,2-caprilato-3-linoleato de glicerilo (Larodan); 1,2-capruco-3-estearato de glicerilo (Larodan); 1,2-laurato-3-miristato de glicerilo (Larodan); 1,2-miristato-3-laurato de glicerilo (Larodan); 1,3-palmitato-2-butirato de glicerilo (Larodan); 1,3-estearato-2-capruco de glicerilo (Larodan); 1,2-linoleato-3-caprilato de glicerilo (Larodan), mezclas y derivados de los mismos. Los triglicéridos fraccionados, triglicéridos modificados, triglicéridos sintéticos y las mezclas de triglicéridos también están dentro del ámbito de la invención.

Los tensioactivos monoésteres de ácidos grasos de PEG (enumerados como nombre compuesto (nombre comercial común del producto (proveedor) (HLB)): monolaurato de PEG 4-100 (serie Crodet L (Coda) (>9)); monooleato de PEG 4-100 (serie Crodet O (Coda) (>8)); monoestearato de PEG 4-100 (serie Crodet S (Coda), Serie Myrj (Atlas/ICI) (>6)); diestearato de PEG 400 (serie Cithrol 4DS (Coda) (>10)); monolaurato de PEG 100, 200, 300 (serie Cithrol ML (Coda) (>10)); monooleato de PEG 100, 200, 300 (serie Cithrol MO (Coda) (>10)); dioleato de PEG 400 (serie Cithrol 4DO (Coda) (>10)); monoestearato de PEG 400-1000 (serie Cithrol MS (Coda) (>10)); estearato de PEG-1 (Nikkol MYS-1EX (Nikko), Coster K1 (Condea) (2)); estearato de PEG-2 (Nikkol MYS-2 (Nikko) (4)); oleato de PEG-2 (Nikkol MYO-2 (Nikko) (4,5)); laurato de PEG-4 (Mapeg® 200 ML (PPG), Kessco® PEG 200 ML (Stepan), LIPOPEG 2 L(LIPO Chem.) (9,3)); oleato de PEG-4 (Mapeg® 200 MO (PPG), Kessco® PEG 200 MO (Stepan) (8,3)); estearato de PEG-4 (Kessco® PEG 200 MS (Stepan), Hodag 20 S (Calgene), Nikkol MYS-4 (Nikko) (6,5)); estearato de PEG-5 (Nikkol TMGS-5 (Nikko) (9,5)); oleato de PEG-5 (Nikkol TMGO-5 (Nikko) (9,5)); oleato de PEG-6 (Algon OL 60 (Auschem SpA), Kessco® PEG 300 MO (Stepan), Nikkol MYO-6 (Nikko), Emulgante A6 (Condea) (8,5)); oleato de PEG-7 (Algon OL 70 (Auschem SpA) (10,4)); laurato de PEG-6 (Kessco® PEG300 ML (Stepan) (11,4)); laurato de PEG-7 [Lauridac 7 (Condea) (13)]; estearato de PEG-6 (Kessco® PEG300 MS (Stepan) (9,7)); laurato de PEG-8 (Mapeg® 400 ML (PPG), LIPOPEG 4DL(Lipo Chem.) (13)); oleato de PEG-8 (Mapeg® 400 MO (PPG), Emulgante A8 (Condea) (12)); estearato de PEG-8 (Mapeg® 400 MS (PPG), Myrj 45 (12)); oleato de PEG-9 (Emulgante A9 (Condea) (>10)); estearato de PEG-9 (Cremophor S9 (BASF) (>10)); laurato de PEG-10 (Nikkol MYL-10 (Nikko), Lauridac 10 (Coda) (13)); oleato de PEG-10 (Nikkol MYO-10 (Nikko) (11)); estearato de PEG-12 (Nikkol MYS-10 (Nikko), Coster K100 (Condea) (11)); laurato de PEG-12 (Kessco® PEG 600 ML (Stepan) (15)); oleato de PEG-12 (Kessco® PEG 600 MO (Stepan) (14)); ricinoleato de PEG-12 (CAS n.º 9004-97-1) (>10)); estearato de PEG-12 (Mapeg® 600 MS (PPG), Kessco® PEG 600 MS (Stepan) (14)); estearato de PEG-15 (Nikkol TMGS-15 (Nikko), Koster K15 (Condea) (14)); oleato de PEG-15 (Nikkol TMGO-15 (Nikko) (15)); laurato de PEG-20 (Kessco® PEG 1000 ML (Stepan) (17)); oleato de PEG-20 (Kessco® PEG 1000 MO (Stepan) (15)); estearato de PEG-20 (Mapeg® 1000 MS (PPG), Kessco® PEG 1000 MS (Stepan), Myrj 49 (16)); estearato de PEG-25 (Nikkol MYS-25 (Nikko) (15)); laurato de PEG-32 (Kessco® PEG 1540 ML (Stepan) (16)); oleato de PEG-32 (Kessco® PEG 1540 MO (Stepan) (17)); estearato de PEG-32 (Kessco® PEG 1540 MS (Stepan) (17)); estearato de PEG-30 (Myrj 51 (>10)); laurato de PEG-40 (Crodet L40 (Coda) (17,9)); oleato de PEG-40 (Crodet 040 (Coda) (17,4)); estearato de PEG-40 (Myrj 52, Emerest® 2715 (Henkel), Nikkol MYS-40 (Nikko) (>10)); estearato de PEG-45 (Nikkol MYS-45 (Nikko) (18)); estearato de PEG-50 (Myrj 53 (>10)); estearato de PEG-55 (Nikkol MYS-55 (Nikko) (18)); oleato de PEG-100 (Crodet 0-100 (Coda) (18,8)); estearato de PEG-100 (Myrj 59, Ariacel 165 (ICI) (19)); oleato de PEG-200 (Albunol 200 MO (Taiwan Surf.) (>10)); oleato de PEG-400 (LACTOMUL (Henkel), Albunol 400 MO (Taiwan Surf.) (>10)); oleato de PEG-600 (Albunol 600 MO (Taiwan Surf.) (>10)); y combinaciones de los mismos.

Los diésteres de ácidos grasos de PEG (enumerados como nombre compuesto (nombre comercial común del producto (proveedor) (HLB)): dilaurato de PEG-4 (Mapegl®200 DL (PPG), Kessco® PEG 200 DL (Stepan), LIPOPEG 2-DL (Lipo Chem.) (7)); dioleato de PEG-4 (Mapeg® 200 DO (PPG), (6)); diestearato de PEG-4 (Kessco® 200 DS (Stepan) (5)); dilaurato de PEG-6 (Kessco® PEG 300 DL (Stepan) (9,8)); dioleato de PEG-6 (Kessco® PEG 300 DO (Stepan) (7,2)); diestearato de PEG-6 (Kessco® PEG 300 DS (Stepan) (6,5)); dilaurato de PEG-8 (Mapeg® 400 DL (PPG), Kessco® PEG 400 DL (Stepan), LIPOPEG 4 DL (Lipo Chem.) (11)); dioleato de PEG-8 (Mapeg® 400 DO (PPG), Kessco® PEG 400 DO (Stepan), LIPOPEG 4 DO (Lipo Chem.) (8,8)); diestearato de PEG-8 (Mapeg® 400 DS (PPG), CDS 400 (Nikkol) (11)); dipalmitato de PEG-10 (Polyaldo 2PKFG (>10)); dilaurato de PEG-12 (Kessco® PEG 600 DL (Stepan) (11,7)); diestearato de PEG-12 (Kessco® PEG 600 DS (Stepan) (10,7)); dioleato de PEG-12 (Mapeg® 600 DO (PPG), Kessco® 600 DO (Stepan) (10)); dilaurato de PEG-20 (Kessco® PEG 1000 DL (Stepan) (15)); dioleato de PEG-20 (Kessco® PEG 1000 DO (Stepan) (13)); diestearato de PEG-20 (Kessco® PEG 1000 DS (Stepan) (12)); dilaurato de PEG-32 (Kessco® PEG 1540 DL (Stepan) (16)); dioleato de PEG-32 (Kessco® PEG 1540 DO (Stepan) (15)); diestearato de PEG-32 (Kessco® PEG 1540 DS (Stepan) (15)); dioleato de PEG-400 (serie Cithrol 4DO (Coda) (>10)); diestearato de PEG-400 (serie Cithrol 4DS (Coda) (>10)); y combinaciones de los mismos.

Mezclas de mono- y diésteres de ácidos grasos de PEG (enumeradas como nombre del compuesto (nombre comercial común del producto (proveedor) (HLB)): mono, dilaurato de PEG 4-150 (Kessco® PEG 200-6000 mono, dilaurato (Stepan)); mono, dioleato de PEG 4-150 (Kessco® PEG 200-6000 mono, dioleato (Stepan))); mono, diestearato de PEG 4-150 (Kessco® 200- 6000 mono, diestearato (Stepan)) y combinaciones de los mismos.

Ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y glicerol (enumerados como nombre compuesto (nombre comercial común del producto (proveedor) (HLB)): gliceril laurato de PEG-20 (Tagat® L (Goldschmidt) (16)); gliceril laurato de PEG-30 (Tagat® L2 (Goldschmidt) (16)); gliceril laurato de PEG-15 (serie Glycerox L (Coda) (15)); gliceril laurato de PEG-40

(serie Glycerox L (Croda) (15)); gliceril estearato de PEG-20 (Capmul® EMG (ABITEC), (13)); (Aldo® MS-20 KFG (Lonza)); gliceril oleato de PEG-20 (Tagat® O (Goldschmidt) (>10)); gliceril oleato de PEG-30 (Tagat® 02 (Goldschmidt) (>10)); y combinaciones de los mismos.

- 5 Productos de transesterificación alcohol-aceite: (enumerados como nombre del compuesto (nombre comercial común del producto (proveedor) (HLB)): aceite de ricino de PEG-3 (Nikkol CO-3 (Nikko) (3)); aceite de ricino de PEG-5, 9 y 16 (serie ACCONON CA (ABITEC) (6-7)); aceite de ricino de PEG-20 (Emalex C-20 (Nihon Emulsion), Nikkol CO-20 TX (Nikko) (11)); aceite de ricino de PEG-23 (Emulgante EL23 (>10)); aceite de ricino de PEG-30 (Emalex C-30 (Nihon Emulsion), Alkamuls® EL 620 (Rhone-Poulenc), Incrocias 30 (Croda) (11)); aceite de ricino de PEG-35 (Cremophor EL y EL-P (BASF), Emulphor EL, Incrocias-35 (Croda), Emulgine RO 35 (Henkel))); aceite de ricino de PEG-38 (Emulgante EL 65 (Condea)); aceite de ricino de PEG-40 (Emalex C-40 (Nihon Emulsion), Alkamuls® EL 719 (Rhone-Poulenc) (13)); aceite de ricino de PEG-50 (Emalex C-50 (Nihon Emulsion) (14)); aceite de ricino de PEG-56 (Eumulgin® PRT 56 (Pulcra SA) (>10)); aceite de ricino de PEG-60 (Nikkol CO-60TX (Nikko) (14)); aceite de ricino de PEG-100 (Thomley (>10)); aceite de ricino de PEG-200 (Eumulgin® PRT 200 (Pulcra SA) (>10)); aceite de ricino hidrogenado de PEG-5 (Nikkol HCO-5 (Nikko) (6)); aceite de ricino hidrogenado de PEG-7 (Simusol® 989 (Seppic), Cremophor W07 (BASF) (6)); aceite de ricino hidrogenado de PEG-10 (Nikkol HCO-10 (Nikko) (6,5)); aceite de ricino hidrogenado de PEG-20 (Nikkol HCO-20 (Nikko) (11)); aceite de ricino hidrogenado de PEG-25 (Simulso® 1292 (Seppic), Cerex ELS 250 (Auschem SpA) (11)); aceite de ricino hidrogenado de PEG-30 (Nikkol HCO-30 (Nikko) (11)); aceite de ricino hidrogenado de PEG-40 (Cremophor RH 40 (BASF), Croduret (Croda), Emulgine HRE 40 (Henkel) (13)); aceite de ricino hidrogenado de PEG-45 (Cerex ELS 450 (Auschem Spa) (14)); aceite de ricino hidrogenado de PEG-50 (Emalex HC-50 (Nihon Emulsion) (14)); aceite de ricino hidrogenado de PEG-60 (Nikkol HCO-60 (Nikko); Cremophor RH 60 (BASF) (15)); aceite de ricino hidrogenado de PEG-80 (Nikkol HCO-80 (Nikko) (15)); aceite de ricino hidrogenado de PEG-100 (Nikkol HCO-100 (Nikko) (17)); aceite de maíz PEG-6 (Labrafil® M 2125 CS (Gattefosse) (4)); aceite de almendras de PEG-6 (Labrafil® M 1966 CS (Gattefosse) (4)); aceite de hueso de albaricoque de PEG-6 (Labrafil® M 1980 CS (Gattefosse) (4)); aceite de cacahuete de PEG-6 (Labrafil® M 1969 CS (Gattefosse) (4)); aceite de palmiste hidrogenado de PEG-6 (Labrafil® M 2130BS (Gattefosse) (4)); aceite de palmiste de PEG-6 (Labrafil® M 2130CS (Gattefosse) (4)); trioleína de PEG-6 (Labrafil® M 2735 CS (Gattefosse) (4)); aceite de maíz de PEG-8 (Labrafil® WL 2609 BS (Gattefosse) (6-7)); glicéridos de maíz de PEG-20 (Crovola M40 (Croda) (10)); glicéridos de almendra de PEG-20 (Crovola A40 (Croda) (10)); trioleato de PEG-25 (TAGAT® 30 TO (Goldschmidt) (11)); aceite de palmiste de PEG-40 (Crovola PK-70 (>10)); glicéridos de maíz de PEG-60 (Crovola M70 (Croda) (15)); glicéridos de almendra de PEG-60 (Crovola A70 (Croda) (15)); triglicérido caprílico/cáprico de PEG-4 (Labrafac® Hydro (Gattefosse), (4-5)); glicéridos caprílico/cáprico de PEG-8 (Labrasol (Gattefosse), Labrafac CM 10 (Gattefosse) (>10)); glicéridos caprílico/cáprico de PEG-6 (SOFTIGEN® 767 (Huls), Glycerol 767 (Croda) (19)); glicérido de lauroil macrogol-32 (GELUCIRE 44/14 (Gattefosse) (14)); glicérido de estearoil macrogol (GELUCIRE 50/13 (Gattefosse) (13)); mono, di, tri, tetraésteres de aceites vegetales y sorbitol (SorbitoGlyceride (Gattefosse) (<10)); tetraisostearato de pentaeritritilo (Crodamol PTIS (Croda) (<10)); diestearato de pentaeritritilo (Albunol DS (Taiwan Surf.) (<10)); tetraoleato de pentaeritritilo (Liponato PO-4 (Lipo Chem.) (<10)); tetraestearato de pentaeritritilo (Liponato PS-4 (Lipo Chem.) (<10)); tetracaprilato/tetracaprato de pentaeritritilo (Liponato PE-810 (Lipo Chem.), Crodamol PTC (Croda) (<10)); tetraoctanoato de pentaeritritilo (Nikkol Pentarate 408 (Nikko)); y combinaciones de los mismos.
- 40

Ácidos grasos poliglicolizados: (enumerados como nombre del compuesto (nombre comercial común del producto (proveedor) (HLB)): estearato de poliglicerilo-2 (Nikkol DGMS (Nikko) (5-7)); oleato de poliglicerilo-2 (Nikkol DGMO (Nikko) (5-7)); isoestearato de poliglicerilo-2 (Nikkol DGMIS (Nikko) (5-7)); oleato de poliglicerilo-3 (Caprol® 3GO (ABITEC), Drewpol 3-1-0 (Stepan) (6,5)); oleato de poliglicerilo-4 (Nikkol Tetraglycine 1-0 (Nikko) (5-7)); estearato de poliglicerilo-4 (Nikkol Tetraglycine 1-S (Nikko) (5-6)); oleato de poliglicerilo-6 (Drewpol 6-1-0 (Stepan), Nikkol Hexaglycine 1-0 (Nikko) (9)); laurato de poliglicerilo-10 (Nikkol Decaglycine 1-L (Nikko) (15)); oleato de poligicerilo-10 (Nikkol Decaglycine 1-0 (Nikko) (14)); estearato de poligicerilo-10 (Nikkol Decaglycine 1-S (Nikko) (12)); ricinoleato de poligicerilo-6 (Nikkol Hexaglycine PR-15 (Nikko) (>8)); linoleato de poligicerilo-10 (Nikkol Decaglycine 1-LN (Nikko) (12)); pentaoleato de poligicerilo-6 (Nikkol Hexaglycine 5-0 (Nikko) (<10)); dioleato de poligicerilo-3 (Cremophor GO32 (BASF) (<10)); diestearato de poligicerilo-3 (Cremophor GS32 (BASF) (<10)); pentaoleato de poligicerilo-4 (Nikkol Tetraglycine 5-0 (Nikko) (<10)); dioleato de poligicerilo-6 (Caprol® 6G20 (ABITEC); Hodag PGO-62 (Calgene), PLUROL OLEIQUE CC 497 (Gattefosse) (8,5)); dioleato de poligicerilo-2 (Nikkol DGDO (Nikko) (7)); trioleato de poligicerilo-10 (Nikkol Decaglycine 3-0 (Nikko) (7)); pentaoleato de poligicerilo-10 (Nikkol Decaglycine 5-0 (Nikko) (3,5)); septaoleato de poligicerilo-10 (Nikkol Decaglycine 7-0 (Nikko) (3)); tetraoleato de poligicerilo-10 (Caprol® 10G40 (ABITEC); Hodag PGO-62 (CALGENE), Drewpol 10-4-0 (Stepan) (6,2)); decaisoestearato de poligicerilo-10 (Nikkol Decaglycine 10-IS (Nikko) (<10)); decaoleato de poligicerilo-101 (Drewpol 10-10-0 (Stepan), Caprol 10G100 (ABITEC), Nikkol Decaglycine 10-0 (3,5)); mono, dioleato de poligicerilo-10 (Caprol® PGE 860 (ABITEC) (11)); polirricinoleato de poligicerilo (Polymuls (Henkel) (3-20)); y combinaciones de los mismos.

60

Ésteres de ácidos grasos de propilenglicol: (enumerados como nombre del compuesto (nombre comercial común del producto (proveedor) (HLB)): monocaprilato de propilenglicol (Capryol 90 (Gattefosse), Nikkol Sefsol 218 (Nikko) (<10)); monolaurato de propilenglicol (Lauroglycol 90 (Gattefosse), Lauroglycol FCC (Gattefosse) (<10)); oleato de propilenglicol (Lutrol OP2000 (BASF) (<10)); miristato de propilenglicol (Mirpyl (<10)); monoestearato de propilenglicol (ADM PGME-03 (ADM), LIPO PGMS (Lipo Chem.), Aldo® PGHMS (Lonza) (3-4)); hidroxiestearato de propilenglicol (<10)); ricinoleato de propilenglicol (PROPYMULS (Henkel) (<10)); isoestearato de propilenglicol (<10)); monooleato

65

de propilenglicol (Myverol P-O6 (Eastman) (<10)); dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (Captex® 200 (ABITEC), Miglyol® 840 (Huls), Neobee® M-20 (Stepan) (>6)); dioctanoato de propilenglicol (Captex® 800 (ABITEC) (>6)); caprilato/caprato de propilenglicol (LABRAFAC PG (Gattefosse) (>6)); dilaurato de propilenglicol (>6); diestearato de propilenglicol (Kessco® PGDS (Stepan) (>6)); dicaprilato de propilenglicol (Nikkol Sefsol 228 (Nikko) (>6)); dicaprato de propilenglicol (Nikkol PDD (Nikko) (>6)); y combinaciones de los mismos.

Mezclas de ésteres de propilenglicol y ésteres de glicerol: (enumerados como nombre del compuesto (nombre comercial común del producto (proveedor) (HLB)): oleica (ATMOS 300, ARLACEL 186 (ICI) (3-4)); esteárica (ATMOS 150 (3-4)); y combinaciones de las mismas.

Monoglicerídos y diglicerídos: (enumerados como nombre del compuesto (nombre comercial común del producto (proveedor) (HLB)): monopalmitoleína (C16:1) (Larodan) (<10)); monoelaidina (C18:1) (Larodan) (<10)); monocaproína (C6) (Larodan) (<10)); monocaprilina (Larodan) (<10)); monocaprína (Larodan) (<10)); monolaurina (Larodan) (<10)); monomiristato de glicerilo (C14) (Nikkol MGM (Nikko) (3-4)); monooleato de glicerilo (C18:1) (PECEOL (Gattefosse), Hodag GM0-D, Nikkol MG0 (Nikko) (3-4)); monooleato de glicerilo (serie RYLO (Danisco), Serie DIM0DAN (Danisco), EMULDAN (Danisco), ALDO® MO FG (Lonza), Kessco GM0 (Stepan), serie MONOMULS® (Henkel), TEGIN O, DREWMULSE GM0 (Stepan), Atlas G-695 (ICI), GMOrphic 80 (Eastman), ADM DMG-40, 70 y 100 (ADM), Myverol(Eastman) (3-4)); monooleato/linoleato de glicerol (OLICINE (Gattefosse) (3-4)); monolinoleato de glicerol (Maisine (Gattefosse), MYVEROL 18-92, Myverol 18-06 (Eastman) (3-4)); ricinoleato de glicerilo (Softigen® 701 (Huls), HODAG GMR-D (Calgene), ALDO® MR (Lonza) (6)); monolaurato de glicerilo (ALDO® MLD (Lonza), Hodag GML (Calgene) (6,8)); monopalmitato de glicerol (Emalex GMS-P (Nihon) (4)); monoestearato de glicerol (Capmul® GMS (ABITEC), Myvaplex (Eastman), IMWITOR® 191 (Huls), CUTINA GMS, Aldo® MS (Lonza), Serie Nikkol MGS(Nikko) (5-9)); mono-, dioleato de glicerilo (Capmul® GMO-K (ABITEC) (<10)); palmítico/esteárico de glicerilo (CUTINA MD-A, ESTAGEL-G18 (<10)); acetato de glicerilo (Lamegin® EE (Grunau GmbH) (<10)); laurato de glicerilo (Imwitor® 312 (Huls), Monomuls® 90-45 (Grunau GmbH), Aldo® MLD (Lonza) (4)); citrato/lactato/oleato/linoleato de glicerilo (Imwitor® 375 (Huls) (<10)); caprilato de glicerilo (Imwitor® 308 (Huls), Capmul® MCMC8 (ABITEC) (5-6)); caprilato/caprato de glicerilo (Capmul® MCM (ABITEC) (5-6)); mono, diglicerídos de ácido caprílico (Imwitor® 988 (Huls) (5-6)); glicerídos caprílico/cáprico (Imwitor® 742 (Huls) (<10)); monoglicerídos mono- y diacetilados (Myvacet® 9-45, Myvacet® 9-40, Myvacet® 9-08 (Eastman), Lamegin® (Grunau) (3,8-4)); monoestearato de glicerilo (Aldo® MS, Arlacel 129 (ICI), LIPO GMS (Lipo Chem.), Imwitor® 191 (Huls), Myvaplex (Eastman) (4,4)); ésteres de ácidos lácticos de mono,di-glicerídos (LAMEGIN GLP (Henkel) (<10)); dicaproína (C6) (Larodan) (<10); dicaprína (C10) (Larodan) (<10); dioctanoína (C8) (Larodan) (<10); dimiristina (C14) (Larodan) (<10); dipalmitina (C16) (Larodan) (<10); distearina (Larodan) (<10); dilaurato de glicerilo (C12) (Capmul® GDL (ABITEC) (3-4)); dioleato de glicerilo (Capmul® GDO (ABITEC) (3-4)); ésteres glicerólicos de ácidos grasos (GELUCIRE 39/01 (Gattefosse), GELUCIRE 43/01 (Gattefosse) GELUCIRE 37/06 (Gattefosse) (1-6)); dipalmitoleína (C16:1) (Larodan) (<10); 1,2 y 1,3-dioleína (C18:1) (Larodan) (<10); dielaidina (C18:1) (Larodan) (<10); dilinoleína (C18:2) (Larodan) (<10); y combinaciones de los mismos.

Esterol y derivados del esterol: (enumerados como nombre del compuesto (nombre comercial común del producto (proveedor) (HLB)): colesterol, sitosterol, lanosterol (<10)); éter de colesterol de PEG-24 (Solulan C-24 (Amerchol) (>10)); colestanol de PEG-30 (Nikkol DHC (Nikko) (>10)); fitosterol (serie GENEROL (Henkel) (<10)); fitoesterol de PEG-25 (Nikkol BPSH-25 (Nikko) (>10)); esterol de soja de PEG-5 (Nikkol BPS-5 (Nikko) (<10)); esterol de soja de PEG-10 (Nikkol BPS-10 (Nikko) (<10)); esterol de soja de PEG-20 (Nikkol BPS-20 (Nikko) (<10)); esterol de soja de PEG-30 (Nikkol BPS-30 (Nikko) (>10)); y combinaciones de los mismos.

Ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polietilenglicol: (enumerados como nombre del compuesto (nombre comercial común del producto (proveedor) (HLB)): laurato de sorbitán de PEG-10 (Liposorb L-10 (Lipo Chem.) (>10)); monolaurato de sorbitán de PEG-20 (Tween-20 (Atlas/ICI), Crillet 1 (Croda), DACOL MLS 20 (Condea) (17)); monolaurato de sorbitán de PEG-4 (Tween-21 (Atlas/ICI), Crillet 11 (Croda) (13)); monolaurato de sorbitán de PEG-80 (Hodag PSML-80 (Calgene); T-Maz 28 (>10)); monolaurato de sorbitán de PEG-6 (Nikkol GL-1 (Nikko) (16)); monopalmitato de sorbitán de PEG-20 (Tween-40 (Atlas/ICI), Crillet 2 (Croda) (16)); monoestearato de sorbitán de PEG-20 (Tween-60 (Atlas/ICI), Crillet 3 (Croda) (15)); monoestearato de sorbitán de PEG-4 (Tween-61 (Atlas/ICI), Crillet 31 (Croda) (9,6)); monoestearato de sorbitán de PEG-8 (DACOL MSS (Condea) (>10)); monoestearato de sorbitán de PEG-6 (Nikkol TS106 (Nikko) (11)); triestearato de sorbitán de PEG-20 (Tween-65 (Atlas/ICI), Crillet 35 (Croda) (11)); tetraestearato de sorbitán de PEG-6 (Nikkol GS-6 (Nikko) (3)); tetraestearato de sorbitán de PEG-60 (Nikkol GS-460 (Nikko) (13)); monooleato de sorbitán de PEG-5 (Tween-81 (Atlas/ICI), Crillet 41 (Croda) (10)); monooleato de sorbitán de PEG-6 (Nikkol TO-106 (Nikko) (10)); monooleato de sorbitán de PEG-20 (Tween-80 (Atlas/ICI), Crillet 4 (Croda) (15)); oleato de sorbitán de PEG-40 (Emalex ET 8040 (Nihon Emulsion) (18)); trioleato de sorbitán de PBG-20 (Tween-85 (Atlas/ICI), Crillet 45 (Croda) (11)); tetraoleato de sorbitán de PEG-6 (Nikkol GO-4 (Nikko) (8,5)); tetraoleato de sorbitán de PEG-30 (Nikkol GO-430 (Nikko) (12)); tetraoleato de sorbitán de PEG-40 (Nikkol GO-440 (Nikko) (13)); monoestearato de sorbitán de PEG-20 (Tween-120 (Atlas/ICI), Crillet 6 (Croda) (>10)); hexaoleato de sorbitol de PEG (Atlas G-1086 (ICI) (10)); hexaestearato de sorbitol de PEG-6 (Nikkol GS-6 (Nikko) (3)); y combinaciones de los mismos.

Éteres alquílicos de polietilenglicol: (enumerados como nombre del compuesto (nombre comercial común del producto (proveedor) (HLB)): éter oleílico de PEG-2, oleth-2 (Brij 92/93 (Atlas/ICI) (4,9)); éter oleílico de PEG-3, oleth-3 (Volpo 3 (Croda) (<10)); éter oleílico de PEG-5, oleth-5 (Volpo 5 (Croda) (<10)); éter oleílico de PEG-10, oleth-10 (Volpo 10

- (Croda), Brij 96/97 (Atlas/ICI) (12)); éter oleílico de PEG-20, oleth-20 (Volpo 20 (Croda), Brij 98/99 (Atlas/ICI) (15)); éter laurílico de PEG-4, laureth-4 (Brij 30 (Atlas/ICI) (9,7)); éter laurílico de PEG-9 (>10)); éter laurílico de PEG-23, laureth-23 (Brij 35 (Atlas/ICI) (17)); éter cetílico de PEG-2 (Brij 52 (ICI) (5,3)); éter cetílico de PEG-10 (Brij 56 (ICI) (13)); éter cetílico de PEG-20 (Brij 58 (ICI) (16)); éter estearílico de PEG-2 (Brij 72 (ICI) (4,9)); éter estearílico de PEG-10 (Brij 76 (ICI) (12)); éter estearílico de PEG-20 (Brij 78 (ICI) (15)); éter estearílico de PEG-100 (Brij 700 (ICI) (>10)); y combinaciones de los mismos.
- 5 Ésteres de azúcar: (enumerados como nombre del compuesto (nombre comercial común del producto (proveedor) (HLB)): diestearato de sacarosa (SUCRO ESTER 7 (Gattefosse), Crodesta F-10 (Croda) (3)); diestearato/monoestearato de sacarosa (SUCRO ESTER 11 (Gattefosse), Crodesta F-110 (Croda) (12)); dipalmitato de sacarosa (7,4)); monoestearato de sacarosa (Crodesta F-160 (Croda) (15)); monopalmitato de sacarosa (SUCRO ESTER 15 (Gattefosse) (>10)); monolaurato de sacarosa (monolaurato de sacarosa 1695 (Mitsubishi-Kasei) (15)); y combinaciones de los mismos.
- 10 15 Alquilfenoles de polietilenglicol: (enumerados como nombre del compuesto (nombre comercial común del producto (proveedor) (HLB)): nonilfenol de PEG-10-100 (serie Triton X (Rohm & Haas), Igepal CA series (GAF, EE. UU.), Antarox CA series (>10)); (GAF, RU); Éter de octilfenol de PEG-15-100 (Triton N-series (Rohm & Haas), Igepal CO series (GAF, EE. UU.), Antarox CO series (GAF, RU) (>10)); y combinaciones de los mismos.
- 20 25 Copolímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno (también conocidos como "poloxámeros"): Estos polímeros tienen la fórmula:

$$\text{HO}(\text{C}<2>\text{H}<4>\text{O})<\text{a}>(\text{C}<3>\text{H}<6>\text{O})<\text{b}>(\text{C}<2>\text{H}<4>\text{O})<\text{a}>\text{H}$$
 donde "a" y "b" denotan el número de unidades de polioxietileno y polioxipropileno, respectivamente. Los compuestos se enumeran por su nombre genérico, con los valores "a" y "b" correspondientes. Copolímeros en bloque POE-POP)); (valores a, b en); (HO(C<2>H<4>O)<a>); (COMPUESTO (C<3>H<6>O)(C<2>H<4>O)<a>H (HLB)); (Poloxámero 105 (a = 11 (b = 16 (8)); (Poloxámero 108 (a = 46 (b = 16 (> 10)); (Poloxámero 122 (a = 5 (b = 21 (3)); (Poloxámero 123 (a = 7 (b = 21 (7)); (Poloxámero 124 (a = 11 (b = 21 (> 7)); (Poloxámero 181 (a = 3 (b = 30)); (Poloxámero 182 (a = 8 (b = 30 (2)); (Poloxámero 183 (a = 10 (b = 30)); (Poloxámero 184 (a = 13 (b = 30)); (Poloxámero 185 (a = 19 (b = 30)); (Poloxámero 188 (a = 75 (b = 30 (29)); (Poloxámero 212 (a = 8 (b = 35)); (Poloxámero 215 (a = 24 (b = 35)); (Poloxámero 217 (a = 52 (b = 35)); (Poloxámero 231 (a = 16 (b = 39)); (Poloxámero 234 (a = 22 (b = 39)); (Poloxámero 235 (a = 27 (b = 39)); (Poloxámero 237 (a = 62 (b = 39 (24)); (Poloxámero 238 (a = 97 (b = 39)); (Poloxámero 282 (a = 10 (b = 47)); (Poloxámero 284 (a = 21 (b = 47)); (Poloxámero 288 (a = 122 (b = 47 (> 10)); (Poloxámero 331 (a = 7 (b = 54 (0,5)); (Poloxámero 333 (a = 20 (b = 54)); (Poloxámero 334 (a = 31 (b = 54)); (Poloxámero 335 (a = 38 (b = 54)); (Poloxámero 338 (a = 128 (b = 54)); (Poloxámero 401 (a = 6 (b = 67)); (Poloxámero 402 (a = 13 (b = 67)); (Poloxámero 403 (a = 21 (b = 67)); (Poloxámero 407 (a = 98 (b = 67)); y combinaciones de los mismos.
- 30 35 40 45 Ésteres de ácidos grasos de sorbitán: (enumerados como nombre del compuesto (nombre comercial común del producto (proveedor) (HLB)): monolaurato de sorbitán (Span-20 (Atlas/ICI), Crill 1 (Croda), Arlacet 20 (ICI) (8,6)); monopalmitato de sorbitán (Span-40 (Atlas/ICI), Crill 2 (Croda), Nikkol SP-10 (Nikko) (6,7)); monooleato de sorbitán (Span-80 (Atlas/ICI), Crill 4 (Croda), Crill 50 (Croda) (4,3)); monoestearato de sorbitán (Span-60 (Atlas/ICI), Crill 3 (Croda), Nikkol SS-10 (Nikko) (4,7)); trioleato de sorbitán (Span-85 (Atlas/ICI), Crill 45 (Croda), Nikkol SO-30 (Nikko) (4,3)); sesquioleato de sorbitán (Arlacet-C (ICI), Crill 43 (Croda), Nikkol SO-15 (Nikko) (3,7)); triestearato de sorbitán (Span-65 (Atlas/ICI) Crill 35 (Croda), Nikkol SS-30 (Nikko) (2,1)); monoisoestearato de sorbitán (Crill 6 (Croda), Nikkol SI-10 (Nikko) (4,7)); sesquistearato de sorbitán (Nikkol SS-15 (Nikko) (4,2)); y combinaciones de los mismos.
- 50 55 60 65 Ésteres de ácidos grasos de alcohol inferior: (enumerados como nombre del compuesto (nombre comercial común del producto (proveedor) (HLB)): oleato de etilo ((Crodamol EO (Croda), Nikkol EOO (Nikko) (<10)); miristato de isopropilo (Crodamol IPM (Croda) (<10)); palmitato de isopropilo (Crodamol IPP (Croda) (<10)); linoleato de etilo (Nikkol VF-E (Nikko) (<10)); linoleato de isopropilo (Nikkol VF-IP (Nikko) (<10)); y combinaciones de los mismos. Tensioactivos iónicos: (Enumerados como nombre compuesto (HLB): sales de ácidos grasos (>10)); caproato de sodio; caprilato de sodio; caprato de sodio; laurato de sodio; miristato de sodio); miristolato de sodio; palmitato de sodio; palmitoleato de sodio; oleato de sodio (18); ricinoleato de sodio); linoleato de sodio; linolenato de sodio; estearato de sodio; laurilsulfato de sodio (40); tetradecilsulfato de sodio; laurilsarcosinato de sodio; dioctilsulfosuccinato de sodio; sales biliares (>10); colato de sodio; taurocolato de sodio; glicocolato de sodio; desoxicolato de sodio; taurodeoxicolato de sodio; glucodesoxicolato de sodio; ursodesoxicolato de sodio; quenodesoxicolato de sodio; taurochenodesoxicolato de sodio; glico-desoxicolato de sodio; colilsarcosinato de sodio; N-metil-taurocolato de sodio; y combinaciones de los mismos.
- Fosfolípidos: tales como la lecitina de huevo/soja (Epikuron™; Ovothrin™); lecitina de huevo/soja Lyso; lecitina hidroxilada; lisofosfatidilcolina; cardiolipina; esfingomielina; fosfatidilcolina; fosfatidiletanolamina; ácido fosfatídico; fosfatidilglicerol; fosfatidilserina, y combinaciones de los mismos.
- Ésteres del ácido fosfórico: Fosfato de éter oleílico de dietanolamonio de polioxietileno-10; Productos de esterificación de alcoholes grasos o etoxilados de alcoholes grasos con ácido o anhídrido fosfórico.

- Carboxilatos, tales como: carboxilatos de éter (por oxidación del grupo OH terminal de los alcoholes grasos etoxilados); monoglicéridos succinilados; Fumarato estearílico de sodio; hidrogenosuccinato de estearoil propilenglicol; ésteres mono/diacetilados de ácido tartárico de mono- y diglicéridos; ésteres cítricos de mono-, diglicéridos; ésteres gliceril-lacto de ácidos grasos; y combinaciones de los mismos.
- 5 Lactilatos de acilo tales como: ésteres lactílicos de ácidos grasos; estearoil-2-lactilato de calcio/sodio; estearoil lactilato de calcio/sodio; sales de alginato como alginato de sodio, alginato cálcico y otros; y combinaciones de los mismos.
- 10 Polímeros hidrófilos tales como: polímero de carboxivinilo, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, copolímeros de ácido metacrílico, macrogol, almidón, gelatina, dextrina, pululano, agar, goma arábiga, polietilenglicol, polí(óxido de etileno), polí(alcohol vinílico), polí(etileno-co-alcohol vinílico), polí(ácido acrílico), polí(etileno-co-ácido acrílico), polí(etiloxazolina), polí(vinilpirrolidina), polí(etileno-co-pirrolidona vinílica), polí(ácido maleico), polí(etileno-co-ácido maleico), polí(acrilamida) o polí(óxido de etileno)-co-polí(óxido de propileno); copolímeros en bloque, copolímeros de injerto de ácido láctico, ácido glicólico, ε-caprolactona, oligómeros de ácido láctico-co-glicólico, carbonato de trimetileno, anhídridos y acrilatos de aminoácidos, benzoquinonas, naftoquinonas y similares; N-vinilpirrolidona-co-alcohol vinílico, polí(etileno-co-alcohol vinílico); copolímeros de ácido acrílico o metacrílico; carbómeros, quitosano, metacrilatos (Eudragits) y combinaciones de los mismos.
- 15 20 25 ácidos tales como: ácido acético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acrílico, ácido adípico, ácido algínico, ácido alcanosulfónico, un aminoácido, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido graso, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidroquinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico, ácido úrico, sales de los mismos y mezclas de los mismos.
- 30 35 Bases tales como: aminoácidos, ésteres de aminoácidos, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, silicato de aluminio y magnesio, silicato de aluminio sintético, hidrotalcita sintética, hidróxido de aluminio y magnesio, diisopropiletamina, etanolamina, etilendiamina, trietanolamina, trietilamina, triisopropanolamina y combinaciones de los mismos.
- 40 Agentes quelantes tales como: EDTA sódico, dieditato de sodio, y mezclas o combinaciones de los mismos. Agentes complejantes tales como: hidroxipropilcladolatrina, betaclodextrina de hidroxipropilo, ciclodextrina de sulfabutiléter, y mezclas y combinaciones de los mismos. Sales tales como: sales de ácidos, bases, sales de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos, sales de ácidos biliares, y mezclas y combinaciones de los mismos.
- 45 Amidas tales como: por ejemplo, 2-pirrolidona, 2-piperidona, épsilon-caprolactama, N-alquilpirrolidona, N-hidroxialquilpirrolidona, N-alqulpiperidona, N-alquilcaprolactama, dimetilacetamida, polivinilpirrolidona y similares.
- 50 55 Gliceroles y propilenglicoles tales como: glicerina, propilenglicol, polipropilenglicol, óxidos de polipropileno y mezclas de los mismos. Polietilenglicol (PEG) tal como: PEG 300, PEG 400, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, PEG 20000 y combinaciones de los mismos.
- Ésteres tales como: propionato de etilo, citrato de tributilo, trietilcitrato de acetilo, tributilcitrato de acetilo, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, butirato de etilo, triacetina, monoacetato de propilenglicol, diacetato de propilenglicol, epsilon-caprolactona e isómeros de la misma, delta-valerolactona e isómeros de la misma, beta-butirolactona e isómeros de la misma; dimetilacetamida, dimetil-isosorbida, N-metil-pirrolidonas, monooctanoína, éter monoetílico de dietilenglicol o similares.
- Ácidos biliares tales como: colato, taurocolato, glicocolato, desoxicolato, taurodesoxicolato, quenodesoxicolato, glucodesoxicolato, glicoquenodesoxicolato, tauroquenodesoxicolato, ursodesoxicólico, litocolato, taouroursodesoxicolato, glicoursodesoxicolato, colilsarcosina).
- Celulosas tales como: celulosa microcrystalina, etilcelulosa (EC), metiletilcelulosa (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), carboximethyl etilcelulosa (CMEC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CPr), butirato de celulosa (CB), butirato de acetato de celulosa (CAB), acetato-ftalato de celulosa (CAP), trimelitato de acetato de celulosa (CAT), hidroxipropilmethylcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCP), acetato succinato de hidroxipropilmethylcelulosa (HPMCAS), trimelitato de acetato de hidroxipropilmethylcelulosa (HPMCAT) y etilhidroxietilcelulosa (EHETC), diversos grados de HPMC de baja viscosidad (PM inferior o igual a 50.000 Da) y de alta viscosidad (PM superior a 50.000 Da), y combinaciones de los mismos.

Ésteres de celulosa tales como: acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmelcelulosa y combinaciones de los mismos.

5 Polímeros mucoadhesivos tales como, por ejemplo, tocoferoles tales como, por ejemplo, tocoferol, acetato de tocoferol, succinato de tocoferol y combinaciones de los mismos.

Aminoácidos y aminoácidos modificados tales como: derivados del ácido aminoborónico, n-acetilcisteína, y mezclas de los mismos.

10 Azúcares tales como: maltosa, sacarosa, dextrosa, lactosa, fructosa, manitol, sucralosa, fructalosa, trehelosa, dextrosa, maltodextrosa y combinaciones de los mismos.

Alditoles tales como: manitol, xilitol, sorbitol, combinaciones de los mismos y similares.

15 Agentes osmóticos tales como: polímeros vinílicos y acrílicos hidrófilos, polisacáridos tales como alginato de calcio, óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP) y PVP reticulada, alcohol polivinílico (PVA), copolímeros de PVA/PVP y copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrófobos tales como metacrilato de metilo, acetato de vinilo y similares, poliuretanos hidrófilos que contienen grandes bloques de PEO, croscarmelosa de sodio, carragenina,

20 hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmelcelulosa (HPC), hidroxipropilmelcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxicelulosa (CEC), alginato de sodio, policarbófilo, gelatina, goma xantana, glicolato sódico de almidón y similares.

25 Otros portadores tales como: fosfato cálcico dibásico, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón de sodio, alginato de sodio, fosfolípidos, lecitinas, proteínas (por ejemplo, colágeno, gelatina, Zein, gluten, proteína de mejillón, lipoproteína); hidratos de carbono (p. ej., alginatos, carragenina, derivados de la celulosa, pectina, almidón); gomas (p. ej., goma xantana, goma arábiga, goma tragacanto, goma arábiga); espermaceti; ceras naturales o sintéticas; cera de carnuaba; ácidos grasos (p. ej., ácido esteárico, ácido hidroxisteárico); estearato de magnesio, estearato de calcio, dióxido de titanio, ácido poliacrílico, silicatos, silicatos de aluminio y magnesio, siloxanos, mimeticonas, parafinas,

30 alcoholes grasos; ftalato de dibutilo; sebacato de dibutilo; ftalato de dietilo; ftalato de dimetilo; citrato de trietilo; ésteres butílicos y glicólicos de ácidos grasos; aceite mineral; alcohol cetílico; alcohol estearílico; aceite de alcanfor; citrato de trietilo, goma laca, cloruro de benzalconio, metilparabeno, propilparabeno, benzoato sódico y similares.

35 En una realización, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica oral puede formularse para incluir al menos uno de los siguientes soportes preferidos: ácido cítrico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido láctico o sales del mismo, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, dióxido de silicio, silicato de aluminio y magnesio, trietilamina, glicéridos de ácidos grasos, pirrolidona, polivinilpirrolidona, alcohol etílico, alcohol bencílico, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, citrato de trietilo, triacetina, benzoato de bencílico, ácido biliar, sales de ácido biliar, etilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, ésteres de celulosa, carbómero, 40 metacrilatos, alcohol polivinílico, gelatina, diestearina, tocoferol de monopalmitoleína, succinato de tocoferol, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de cárтamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de ricino hidrogenado, tricaprato de glicerilo, trilinoleato de glicerilo, tricaprilato/caprato de glicerilo, tricaprilato/caprato/linoleato de glicerilo, glicéridos poliglicolizados saturados, glicéridos linoleicos, glicéridos caprílico/cáprico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido palmítico, ácido láurico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido oleico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, monoestearato de glicerol, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, laurato de glicerilo, caprilato de glicerilo, aceite de maíz de PEG-6, aceite de hueso de albaricoque de PEG-6, glicérido de estearoil macrogol, monoestearato de sorbitán de PEG-20, aceite de ricino hidrogenado de PEG-40, aceite de ricino de PEG-35, oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilsarcosinato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, oleato de poliglicerilo-3, oleato de 50 poliglicerilo-10, dioleato de poliglicerilo-6, poliglyceril-10 mono, dioleato, poloxámero 188, poloxámero 108, poloxámero 182, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, propilenglicol dicaprilato/dicaprat, caprilato/caprato de propilenglicol, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, sesquistearato de sorbitán, maltosa, sacarosa, fructosa, manitol, xilitol y combinaciones de los mismos.

55 En una realización, las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas orales de la presente invención pueden formularse para incluir un aditivo hidrófilo. En otra realización, el aditivo hidrófilo puede ser un tensioactivo hidrófilo. En una realización, cuando el aditivo hidrófilo incluye un tensioactivo hidrófilo, el tensioactivo hidrófilo no solubiliza apreciablemente el éster de 17-hidroxiprogesterona. Entre los ejemplos no limitantes de aditivos hidrófilos se incluyen sales de ácido cítrico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido benzoico y ácido láctico, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, dióxido de silicio, silicato de aluminio y magnesio, hidroxipropilciclodextrina, glicéridos de ácidos grasos, sales de ácidos biliares, pirrolidona, polivinilpirrolidona, alcohol etílico, alcohol bencílico, glicerol, propilenglicol, metilcelulosa de polietilenglicol, metilcelulosa de hidroxipropilo, ésteres de celulosa, carbómero, quitosano, metacrilatos, alcohol polivinílico, gelatina, glicéridos caprílico/cáprico de PEG-8, glicérido de lauroil macrogol-32, glicérido de estearoil macrogol, aceite de ricino hidrogenado de PEG-40, aceite de ricino de PEG-35, oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilsarcosinato de sodio,

5 dioctilsulfosuccinato de sodio, laurato de PEG-10, oleato de PEG-20, estearato de PEG-30, laurato de PEG-40, gliceril laurato de PEG-20, gliceril tearato de PEG-20, gliceril laurato de PEG-40, gliceril oleato de PEG-20, laurato de sorbitán de PEG-10, monolaurato de sorbitán de PEG-20, monooleato de sorbitán de PEG-20, oleato de poliglicerilo-10, mono, dioleato de poliglicerilo-10, poloxámero 188, poloxámero 108, maltosa, sacarosa, fructosa, manitol, xilitol y combinaciones de los mismos.

10 En otra realización particular, el portador puede incluir un tensioactivo hidrófilo que es un tensioactivo iónico o no iónico. Entre los ejemplos no limitativos de tensioactivos hidrófilos se incluyen proteínas, gelatina, sales de ácidos biliares, glicéridos caprílico/cáprico de PEG-8, glicérido de lauroil macrogol-32, glicérido de estearoil macrogol, aceite de ricino hidrogenado de PEG-40, aceite de ricino de PEG-35, oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilsarcosinato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, laurato de PEG-10, oleato de PEG-20, estearato de PEG-30, laurato de PEG-40, gliceril laurato de PEG-20, gliceril tearato de PEG-20, gliceril laurato de PEG-40, gliceril oleato de PEG-20, laurato de sorbitán de PEG-10, monolaurato de sorbitán de PEG-20, monooleato de sorbitán de PEG-20, oleato de poliglicerilo-10, mono, dioleato de poliglicerilo-10, poloxámero 188, poloxámero 108 y combinaciones de los mismos.

15 En una realización, el aditivo hidrófilo puede estar exento de tensioactivos hidrófilos, y puede ser ácido cítrico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido láctico, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, dióxido de silicio, silicato de aluminio y magnesio, hidroxipropilciclodextrina, pirrolidona, polivinilpirrolidona, alcohol etílico, alcohol bencílico, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, metilcelulosa, metilcelulosa de hidroxipropilo, ésteres de celulosa, carbómero, quitosano, metacrilatos, alcohol polivinílico, gelatina, maltosa, sacarosa, fructosa, manitol, xilitol y combinaciones de los mismos.

20 En otra realización, el portador de las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas orales puede incluir un aditivo lipófilo. Entre los ejemplos no limitativos de aditivos lipófilos se incluye tributilcitrato, citrato de trietilo, triacetina, etilcelulosa, ésteres de celulosa, acetato de celulosa, acetatos butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa, tocoferol, acetato de tocoferol, succinato de tocoferol, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de ricino hidrogenado, tricaprato de glicerilo, trilauroato de glicerilo, trioleato de glicerilo, trilinoleato de glicerilo, tricaprilato/caprato de glicerilo, tricaprilato/caprato/laurato de glicerilo, tricaprilato/caprato/linoleato de glicerilo, tricaprilato/caprato/estearato de glicerilo, glicéridos poliglicolizados saturados, glicéridos linoleicos, glicéridos caprílico/cáprico ácido cáprico, ácido caprílico, ácido palmítico, ácido láurico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido oleico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, monoestearato de glicerol, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, laurato de glicerilo, caprilato de glicerilo, diestearina, monopalmitoleína, monolaurina, oleato de etilo, aceite de maíz de PEG-6, aceite de hueso de albaricoque de PEG-6, triglicérido caprílico/cáprico de PEG-4, monoestearato de sorbitán de PEG-20, laurato de PEG-4, dilaurato de PEG-6, oleato de poliglicerilo-3, dioleato de poliglicerilo-6, poloxámero 182, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, propilenglicol dicaprilato/dicaprato, caprilato/caprato de propilenglicol, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, sesquistearato de sorbitán y combinaciones de los mismos. En una realización, el portador de la presente invención puede incluir al menos un 50 % en peso de aditivo lipófilo.

25 En una realización particular, el aditivo lipófilo es al menos un agente seleccionado entre tributilcitrato, citrato de trietilo, triacetina, etilcelulosa, ésteres de celulosa, acetato de celulosa, acetatos butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa, tocoferol, acetato de tocoferol, succinato de tocoferol, triglicéridos, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de ricino hidrogenado, tricaprato de glicerilo, trilauroato de glicerilo, trioleato de glicerilo, trilinoleato de glicerilo, tricaprilato/caprato de glicerilo, tricaprilato/caprato/laurato de glicerilo, tricaprilato/caprato/linoleato de glicerilo, tricaprilato/caprato/estearato de glicerilo, glicéridos poliglicolizados saturados, glicéridos linoleicos, glicéridos caprílico/cáprico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido palmítico, ácido láurico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido oleico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, diestearina, triestearina, aceite de parafina, cera bess, grasa animal, fitosterol, colesterol, goma laca y combinaciones de los mismos.

30 En una realización particular, el aditivo lipófilo es un triglicérido. Entre los ejemplos no limitativos de triglicéridos adecuados para esta invención se incluye el aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de palma, aceite de coco, aceite de arachis, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de ricino, aceite de onagra, aceite de semilla de algodón, aceite vegetal, aceite de borraja, aceite de linaza, aceite de semilla de lino, aceites omega, aceite de ricino parcial o totalmente hidrogenado, aceite de pescado, aceite de tiburón, aceite de ballena, aceite de foca, tricaprato de glicerilo, trilauroato de glicerilo, trioleato de glicerilo, trilinoleato de glicerilo, tricaprilato/caprato de glicerilo, tricaprilato/caprato/laurato de glicerilo, tricaprilato/caprato/linoleato de glicerilo, tricaprilato/caprato/estearato de glicerilo, glicéridos poliglicolizados saturados, glicéridos linoleicos, glicéridos caprílico/cáprico, triestearina y similares, y combinaciones de los mismos.

35 En una realización, el aditivo lipófilo puede estar exento de tensioactivos lipófilos. En una realización particular, el portador incluye un tensioactivo lipófilo, tal como se define en la reivindicación 1. Entre los ejemplos no limitativos de tensioactivos lipófilos adecuados para esta invención se incluye el citrato de tributilo, citrato de trietilo, triacetina,

5 etilcelulosa, ésteres de celulosa, acetato de celulosa, acetatos butirato de celulosa, benzoato de bencilo, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa, tocoferol, acetato de tocoferol, succinato de tocoferol, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de ricino hidrogenado, tricaprato de glicerilo, trilauroato de glicerilo, trioleato de glicerilo, trilinoleato de glicerilo, tricaprilato/caprato de glicerilo, tricaprilato/caprato/laurato de glicerilo, tricaprilato/caprato/linoleato de glicerilo, tricaprilato/caprato/estearato de glicerilo, glicéridos poliglicolizados saturados, glicéridos linoleicos, glicéridos caprílico/cáprico ácido cáprico, ácido caprílico, ácido palmitíco, ácido láurico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido oleico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, monoestearato de glicerol, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, laurato de glicerilo, caprilato de glicerilo, diestearina, monopalmitoleína, monolaurina, oleato de etilo, aceite de maíz de PEG-6, aceite de hueso de albaricoque de PEG-6, triglicerido caprílico/cáprico de PEG-4, monoestearato de sorbitán de PEG-20, laurato de PEG-4, dilaurato de PEG-6, oleato de poliglicerilo-3, dioleato de poliglicerilo-6, poloxámero 182, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, propilenglicol dicaprilato/dicaprato, caprilato/caprato de propilenglicol, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, sesquistearato de sorbitán y combinaciones de los mismos.

10 En otra realización particular, las composiciones o la forma farmacéutica de la presente invención pueden estar exentas de triglicéridos o sustancialmente exentas de triglicéridos. Por tanto, en una realización, la presente invención no incluye aditivos lipófilos ni hidrófilos, que contienen triglicéridos como componente previsto o añadido. Sin embargo, debe apreciarse que la presente invención no excluye el uso de aditivos lipófilos ni hidrófilos, que contienen pequeñas cantidades de triglicéridos como impurezas o como material de partida sin reaccionar. Se espera que cuando tal aditivo lipófilo o hidrófilo se use en las composiciones de la presente invención, el contenido total de triglicéridos no supere el 5 % en peso de la composición o de la forma farmacéutica. Por tanto, "sustancialmente exento de triglicéridos" debe entenderse como exento de triglicéridos añadidos, y la impureza de triglicéridos procedente de los aditivos lipófilos o hidrófilos constituye aproximadamente el 5 % o menos del 5 %, menos del 2 % o preferentemente el 0 % (sin triglicéridos), en peso de la composición. Además, la presente invención no excluye los aditivos lipófilos o hidrófilos que son derivados de triglicéridos, tales como, por ejemplo, derivados de triglicéridos de polietilenglicol o propilenglicol; mientras que estos triglicéridos derivados pueden tener propiedades tensioactivas, los triglicéridos no son tensioactivos por sí mismos.

15 30 Entre los ejemplos no limitativos de tales aditivos lipófilos se incluye citrato de tributilo, citrato de trietilo, triacetina, etilcelulosa, ésteres de celulosa, acetato de celulosa, acetatos butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa, tocoferol, acetato de tocoferol, succinato de tocoferol, glicéridos poliglicolizados saturados, glicéridos linoleicos, glicéridos caprílico/cáprico ácido cáprico, ácido caprílico, ácido palmitíco, ácido láurico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido oleico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, monoestearato de glicerol, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, laurato de glicerilo, caprilato de glicerilo, diestearina, monopalmitoleína, monolaurina, oleato de etilo, aceite de maíz de PEG-6, aceite de hueso de albaricoque de PEG-6, triglicerido caprílico/cáprico de PEG-4, monoestearato de sorbitán de PEG-20, laurato de PEG-4, dilaurato de PEG-6, oleato de poliglicerilo-3, dioleato de poliglicerilo-6, poloxámero 182, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, propilenglicol dicaprilato/dicaprato, caprilato/caprato de propilenglicol, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, sesquistearato de sorbitán y combinaciones de los mismos.

20 45 50 En algunas realizaciones, el portador de la presente invención puede incluir un agente de liberación controlada. En una realización particular, el agente de liberación controlada puede seleccionarse del grupo que consiste en dichos aditivos hidrófilos o aditivos lipófilos, o una mezcla de los mismos. En otra realización particular, las composiciones o formas farmacéuticas de la presente invención pueden estar exentas de tensioactivos lipófilos. En otra realización particular, las composiciones o la forma farmacéutica de la presente invención pueden estar exentas de aditivo lipófilo.

55 60 Como se ha analizado anteriormente, en algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas orales de la presente divulgación pueden incluir al menos un aditivo hidrófilo y al menos un aditivo lipófilo. En una realización, cuando están presentes tanto un aditivo hidrófilo como un aditivo lipófilo, pueden estar presentes en una proporción entre el aditivo lipófilo y el aditivo hidrófilo de aproximadamente 99:1 a aproximadamente 1:99. En una realización, la proporción entre el aditivo lipófilo y el aditivo hidrófilo puede ser de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 5:95. En otra realización, la proporción entre el aditivo lipófilo y el aditivo hidrófilo puede ser de aproximadamente 90:10 a aproximadamente 10:90. En una realización, la proporción entre el aditivo lipófilo y el aditivo hidrófilo puede ser de aproximadamente 90:10 a aproximadamente 1:99. En otra realización específica, la proporción entre el aditivo lipófilo y el aditivo hidrófilo puede ser de aproximadamente 80:20 a aproximadamente 20:80. En otra realización específica, la proporción entre el aditivo lipófilo y el aditivo hidrófilo puede ser de aproximadamente 70:30 a aproximadamente 30:70. En otra realización específica, la proporción entre el aditivo lipófilo y el aditivo hidrófilo puede ser de aproximadamente 60:40 a aproximadamente 40:60. En otra realización específica, la proporción entre el aditivo lipófilo y el aditivo hidrófilo puede ser de aproximadamente 50:50.

65 En una realización adicional, cuando están presentes tanto un tensioactivo hidrófilo como un aditivo lipófilo, pueden estar presentes en cantidades tales que al mezclar 1 parte en peso de la mezcla del tensioactivo hidrófilo y el aditivo

- lipófilo se mezclen 99 partes de un diluyente acuoso, la dispersión así obtenida puede ser coloidal, turbia o poco clara. Por ejemplo, el diluyente acuoso utilizado para la dispersión es agua o laurilsulfato sódico al 0,5 % p/v en agua. En una realización específica, la dispersión puede presentar una absorbancia superior a 0,1 cuando se determina con un espectrofotómetro a 400 nm. En otra realización específica, la absorbancia es superior a 0,3 a 400 nm. En otra realización, el tamaño medio de las partículas de la dispersión es de aproximadamente 60 nm o mayor. En otra realización específica, el tamaño medio de las partículas de la dispersión es de aproximadamente 100 nm o mayor.
- En otra realización específica, el tamaño medio de las partículas de la dispersión es de aproximadamente 150 nm o mayor. En otra realización específica más, el tamaño medio de las partículas de la dispersión es de aproximadamente 200 nm o mayor. En otra realización específica más, el tamaño medio de las partículas de la dispersión es de aproximadamente 250 nm o mayor. Por ejemplo, el diluyente acuoso utilizado para la dispersión es agua o laurilsulfato sódico al 0,5 % p/v en agua. Para los fines de la presente invención, la dispersión se considera clara si aparece clara a simple vista. En una realización, la dispersión puede ser clara.
- En una realización, el portador puede estar presente en una cantidad suficiente para solubilizar el éster de 17-hidroxiprogesterona. En algunos aspectos, el portador de la presente invención ayuda a solubilizar una cantidad significativa del éster de 17-hidroxiprogesterona en la composición. En una realización, el portador puede solubilizar el 20 % en peso o más de la cantidad del éster de 17-hidroxiprogesterona. En otra realización, el portador puede contribuir a una carga superior a aproximadamente el 10 % p/p del éster en la composición y/o forma farmacéutica.
- En otra realización, la carga lograda por el portador puede ser superior a aproximadamente el 12 % p/p de la composición y/o forma farmacéutica. En otra realización, la carga lograda por el portador puede ser superior a aproximadamente el 15 % p/p de la composición y/o forma farmacéutica. En otra realización, la carga alcanzada por la inclusión del portador puede ser superior a aproximadamente el 18 % p/p de la composición y/o forma farmacéutica. En realizaciones adicionales, la carga alcanzada por la inclusión del portador puede ser aproximadamente superior al 20 %; superior a aproximadamente el 25 %, superior a aproximadamente el 30 %, superior a aproximadamente el 35 %, superior a aproximadamente el 40 %, superior a aproximadamente el 50 %, superior a aproximadamente el 60 %, superior a aproximadamente el 75 % o superior a aproximadamente el 90 %, con cada porcentaje basado en p/p de la composición y/o forma farmacéutica.
- En una realización, el portador puede incluir alcohol bencílico, benzoato de bencilo, mezclas de los mismos. En otra realización, el portador puede incluir alcohol bencílico, benzoato de bencilo, o mezclas de los mismos, y la cantidad del éster de 17-hidroxiprogesterona puede estar entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 80 % p/p de la composición total. En una realización, cuando el portador incluye alcohol bencílico, benzoato de bencilo o mezclas de los mismos, la cantidad del éster de 17-hidroxiprogesterona puede estar entre aproximadamente el 5 a aproximadamente el 80 % p/p de la composición total. En una realización, la cantidad del éster de 17-hidroxiprogesterona puede estar entre el 5 % a aproximadamente el 60 % p/p de la composición total. En otra realización específica, cuando el portador incluye alcohol bencílico, benzoato de bencilo o mezclas de los mismos, la cantidad del éster de 17-hidroxiprogesterona puede estar entre aproximadamente el 5 a aproximadamente el 40 % p/p de la composición total. En otra realización específica, cuando el portador incluye alcohol bencílico, benzoato de bencilo o mezclas de los mismos, la cantidad del éster de 17-hidroxiprogesterona puede estar entre aproximadamente el 5 a aproximadamente el 30 % p/p de la composición total. En otra realización específica, cuando el portador incluye alcohol bencílico, benzoato de bencilo o mezclas de los mismos, la cantidad del éster de 17-hidroxiprogesterona puede estar entre aproximadamente el 5 a aproximadamente el 25 % p/p de la composición total. En una realización específica, cuando el portador incluye alcohol bencílico, benzoato de bencilo o mezclas de los mismos, el éster de 17-hidroxiprogesterona puede solubilizarse totalmente en la composición y/o en la forma farmacéutica. En otra realización específica, el éster de 17-hidroxiprogesterona puede solubilizarse parcialmente en la forma farmacéutica. Como se ha explicado anteriormente, el éster de 17-hidroxiprogesterona es caproato de 17-hidroxiprogesterona.
- En una realización, la proporción entre la cantidad de éster de 17-hidroxiprogesterona y la suma de las cantidades de alcohol bencílico y benzoato de bencilo presentes en la composición o forma farmacéutica oral puede ser de aproximadamente 1:0,01 (p/p) a aproximadamente 1:5 (p/p). En otra realización, la proporción puede ser de aproximadamente 1:0,01 (p/p) a aproximadamente 1:3,5 (p/p). En otra realización, la proporción entre la cantidad de éster de 17-hidroxiprogesterona y la suma de las cantidades de alcohol bencílico y benzoato de bencilo presentes en la composición o forma farmacéutica oral puede ser de aproximadamente 1:0,01 (p/p) a aproximadamente 1:2,5 (p/p).
- En otra realización, la proporción entre la cantidad de éster de 17-hidroxiprogesterona y la suma de las cantidades de alcohol bencílico y benzoato de bencilo presentes en la composición o forma farmacéutica oral puede ser de aproximadamente 1:0,01 (p/p) a aproximadamente 1:2 (p/p).
- En una realización, la composición farmacéutica o forma farmacéutica unitaria descrita en el presente documento que tiene un éster de 17-alfa-hidroxiprogesterona es estable físicamente en cuanto al tamaño de las partículas. La expresión "tamaño de partícula físicamente estable" significa que, en almacenamiento, no hay indicios de crecimiento ni aglomeración sustancial de las partículas del PA. El crecimiento sustancial de las partículas o la aglomeración se refieren a un aumento del tamaño de las partículas superior al 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 75 %, 100 %, 150 %, 200 % o 300 %. Un aparato concreto que puede utilizarse es el analizador de tamaño de dispersión en seco de Sympatec. La expresión "inhibidor de la aglomeración de partículas" se refiere a agentes que se utilizan para estabilizar un PA con el fin de reducir o impedir que el PA se aglomere o agregue. Por lo general, un agente estabilizador reduce

la cohesión entre las partículas e impide que las partículas finas se adhieran entre sí.

- Entre los agentes estabilizadores se encuentran los estearatos metálicos, tales como estearato de magnesio y estearato de calcio, tensioactivos iónicos y no iónicos, y polímeros tales como éteres de celulosa, PVP o PVA.
- 5 Normalmente, puede incluirse un inhibidor de la aglomeración de partículas en una cantidad que proporcione estabilidad al tamaño de las partículas.
- Otros inhibidores de la aglomeración de partículas, incluyen, pero sin limitación, povidona, PVP reticulada (crospovidona), carmelosa reticulada (croscarmelosa), glicolato de almidón de sodio, Povidona (PVP), Povidona K12, 10 Povidona K17, Povidona K25, Povidona K29/32 y Povidona K30, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, estearil lactilato de sodio, estearato de zinc, estearato de sodio o estearato de litio, otros ácidos grasos en estado sólido tales como el ácido oleico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido erúlico, ácido behénico o derivados (tales como ésteres y sales), aminoácidos tales como leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina, fenilalanina, aspartamo o acesulfamo K.
- 15 En una realización, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria descrita en el presente documento que tiene un éster de 17-alfa-hidroxiprogesterona es estable a la cristalización. La expresión "estable a la cristalización" significa que, en almacenamiento, no hay pruebas de cristalización sustancial de las partículas de PA. La cristalización sustancial se refiere a un aumento del tamaño de las partículas cristalinas superior al 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 20 75 %, 100 %, 150 %, 200 % o 300 %. En un aspecto, la composición farmacéutica o forma farmacéutica unitaria descrita en el presente documento que tiene un éster de 17-alfa-hidroxiprogesterona (que es caproato de 17-hidroxiprogesterona) tiene un inhibidor de la cristalización. La expresión "inhibidor de la cristalización", como se utiliza en el presente documento, significa un agente que facilita la prevención de la cristalización del PA. Entre los ejemplos de inhibidores de la cristalización se incluyen, pero sin limitación, polivinilpirrolidona (PVP o povidona), incluidos homo- 25 y copolímeros de polivinilpirrolidona y homopolímeros o copolímeros de N-vinilpirrolidona; crospovidona; gomas; derivados de celulosa (por ejemplo, polímeros de HPMC, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio); dextrano; goma arábiga; homo- y copolímeros de vinilactama, y mezclas de los mismos; ciclodextrinas; gelatinas; ftalato de hipromelosa; azúcares; alditoles, incluido manitol; alcoholes polihídricos; polietilenglicol (PEG); óxidos de polietileno; derivados del 30 polioxietileno; alcohol vinílico; derivados del propilenglicol y similares, SLS, Tweens, Eudragits (copolímeros de ácido metacrílico); y combinaciones de los mismos; aminoácidos tales como prolina. Como se expone en las reivindicaciones, la composición farmacéutica oral para usar de la presente intención incluye polivinilpirrolidona, croscarmelosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de silicio, ácido esteárico, manitol, un copolímero de alcohol polivinílico, un copolímero de polivinilpirrolidona, un copolímero de polietilenglicol, un copolímero 35 de ácido metacrílico o una combinación de los mismos. Se incluyen métodos de fabricación de composiciones farmacéuticas que reducen la aglomeración o cristalización de partículas de PA. Tales métodos incluyen la molienda conjunta, micronización conjunta, nanoestructuración conjunta y/o solución sólida.
- Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas orales pueden formularse y administrarse en diferentes 40 formas farmacéuticas sólidas o líquidas. Algunos ejemplos no limitativos de tales formas farmacéuticas incluyen polvo, granulado, partículas, perla, microgránulo, espolvoreado, suspensión, solución, comprimido, cápsula y combinaciones de los mismos. En una realización, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica oral puede estar en forma de cápsula. En otra realización, la composición farmacéutica o forma farmacéutica oral puede estar en forma de comprimido. En una realización, la forma farmacéutica es una cápsula dura o blanda. La cápsula puede fabricarse con 45 materiales convencionales conocidos en la técnica; tales materiales pueden incluir, pero sin limitación, gelatinas, celulosas, almidones, metacrilatos, carragenanos, alcoholes polivinílicos y similares. En otra realización, la cápsula es una forma farmacéutica de liberación inmediata. En otra realización más, la cápsula es una forma farmacéutica de liberación controlada. En otra realización, el comprimido es una forma farmacéutica de liberación inmediata. En otra realización, el comprimido es una forma farmacéutica de liberación controlada.
- 50 En una realización, el volumen de la cápsula puede ser de aproximadamente 1,5 ml o menor. En otra realización, el volumen de la cápsula puede ser de aproximadamente 1,2 ml o menor. En una realización particular, el volumen de la cápsula puede ser de aproximadamente 0,8 ml o menor. En otra realización, la proporción entre el peso del material de relleno encapsulado dentro de la cápsula y el volumen de la cápsula puede estar entre aproximadamente 0,3 g/ml y aproximadamente 3,5 g/ml. En una realización particular, la proporción puede estar entre 0,6 g/ml y aproximadamente 2,5 g/ml. En otra realización particular, la proporción puede estar entre 0,6 g/ml y aproximadamente 1,2 g/ml.
- En otra realización, la forma farmacéutica oral en cápsulas de la presente invención puede tener una proporción entre 55 la cantidad del éster de 17-hidroxiprogesterona en la composición y el volumen de relleno de la cápsula de aproximadamente 0,02 g/ml a aproximadamente 0,8 g/ml. En otra realización, la proporción puede estar entre aproximadamente 0,02 g/ml y aproximadamente 0,7 g/ml. En una realización específica, la proporción puede estar entre aproximadamente 0,02 g/ml y aproximadamente 0,5 g/ml. En otra realización específica, la proporción puede estar entre aproximadamente 0,05 g/ml y aproximadamente 0,5 g/ml. En otra realización específica, la proporción puede estar entre aproximadamente 0,05 g/ml y aproximadamente 0,35 g/ml. En otra realización específica, la proporción puede estar entre aproximadamente 0,05 g/ml y aproximadamente 0,3 g/ml. En otra realización específica,

la proporción puede estar entre aproximadamente 0,1 g/ml y aproximadamente 0,25 g/ml.

La forma farmacéutica oral incluye de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg de caproato de 17-hidroxiprogesterona. Con el fin de proporcionar una dosis diaria deseada, las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas orales pueden formularse para su administración a diversos intervalos de dosificación. En particular, las composiciones o formas farmacéuticas orales pueden formularse para su administración

- 5 aproximadamente una vez cada 12 horas. Como se ha explicado anteriormente y como se define en las reivindicaciones, las composiciones o formas farmacéuticas orales están formuladas para su administración dos veces al día. La cantidad de 17HPC por forma farmacéutica es la indicada en el párrafo anterior, que puede administrarse 10 como una única, dos, tres o cuatro formas farmacéuticas unitarias por dosis (p. ej., cada vez).

En una realización, las composiciones farmacéuticas orales que comprenden 17HPC y un portador farmacéuticamente aceptable cuando se usan para tratar a una mujer de uno o más de los trastornos descritos en el presente documento producen una eficacia mejorada en comparación con la administración de placebo.

- 15 En un aspecto, las formas farmacéuticas orales de la presente invención pueden usarse para tratar a mujeres embarazadas con riesgo de parto prematuro. El tratamiento incluye la etapa de administrar por vía oral a la mujer la composición farmacéutica oral. En otra realización, las formas farmacéuticas orales pueden administrarse a sujetos que las necesiten. La administración de la forma farmacéutica oral puede tratar al menos una afección seleccionada 20 entre parto prematuro, nacimiento prematuro, infertilidad y aborto espontáneo. En una realización, el sujeto que recibe la administración de la composición farmacéutica o la forma farmacéutica oral puede estar experimentando o estar en riesgo de al menos dos de entre embarazo único, antecedentes de parto prematuro y/o nacimiento prematuro, cuello uterino acortado y cuello uterino borrado, antecedentes de al menos un aborto espontáneo y antecedentes de gestación multifetal. Las afecciones y el tratamiento relativo pueden basarse en sus mediciones de resultados 25 principales y secundarios asociados a la administración del éster de 17-hidroxiprogesterona.

En una realización, tras la administración única a un sujeto humano, las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas orales de la presente invención que comprenden el éster de 17-hidroxiprogesterona pueden proporcionar una $C_{\text{promedio-24h}}$ de equivalente de 17-hidroxiprogesterona superior a aproximadamente 0,7 ng/ml. Sin embargo, cuando se administra dos veces al día a un sujeto humano, la composición farmacéutica oral proporciona una $C_{\text{promedio-24h}}$ de 17HPC superior a 5,0 ng/ml. En otra realización, la forma farmacéutica oral o la composición puede proporcionar una $C_{\text{promedio-24h}}$ de equivalente de 17-hidroxiprogesterona superior a aproximadamente 10 ng/ml. En otra realización, la forma farmacéutica oral o la composición puede proporcionar una $C_{\text{promedio-24h}}$ de equivalente de 17-hidroxiprogesterona superior a aproximadamente 30 ng/ml. En otra realización, la forma farmacéutica oral o la composición puede proporcionar una $C_{\text{promedio-24h}}$ de equivalente de 17-hidroxiprogesterona superior a 35 aproximadamente 50 ng/ml. En aún otra realización, la forma farmacéutica oral o la composición puede proporcionar una $C_{\text{promedio-24h}}$ de equivalente de 17-hidroxiprogesterona superior a aproximadamente 100 ng/ml. En una realización, dicha $C_{\text{promedio-24h}}$ del caproato de 17-hidroxiprogesterona se determina mediante un método de análisis por HPLC-MS/MS de las muestras de plasma, suero o sangre recogidas tras la administración oral.

- 40 En una realización, tras la administración única a un sujeto humano, las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas orales de la presente invención que comprenden un éster de 17-hidroxiprogesterona pueden proporcionar una $C_{\text{promedio-24h}}$ de equivalente de 17-hidroxiprogesterona superior a aproximadamente 0,05, 0,1, 0,5, 0,7, 1,0, 1,5, 1, 2,0, 3,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 30,0, 35,0, 40,0, 45,0, 50,0 60,0 o 75,0 ng/ml (o dentro de un intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera). En una realización, dicha $C_{\text{promedio-24h}}$ del caproato de 17-hidroxiprogesterona se determina mediante un método de análisis por HPLC-MS/MS de las muestras de plasma, suero o sangre recogidas tras la administración oral.

- 50 En una realización, tras la administración única a un sujeto humano de las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas orales de la presente invención que comprenden caproato de 17-hidroxiprogesterona, puede proporcionar una $C_{\text{promedio-24h}}$ de caproato de 17-hidroxiprogesterona igual a aproximadamente 1,0 ng/ml o mayor. En otra realización, la forma farmacéutica oral o la composición puede proporcionar una $C_{\text{promedio-24h}}$ de caproato de 17-hidroxiprogesterona igual a aproximadamente 20 ng/ml o mayor. En otra realización, la forma farmacéutica oral o la composición puede proporcionar una $C_{\text{promedio-24h}}$ de caproato de 17-hidroxiprogesterona igual a aproximadamente 50 ng/ml o mayor. En otra realización, la forma farmacéutica oral o la composición puede proporcionar una $C_{\text{promedio-24h}}$ de caproato de 17-hidroxiprogesterona igual a aproximadamente 100 ng/ml o mayor. En una realización, dicha $C_{\text{promedio-24h}}$ del caproato de 17-hidroxiprogesterona se determina mediante un método de análisis por HPLC-MS/MS de muestras del plasma, suero o sangre recogidas tras la administración oral.

- 60 En una realización, tras la administración única a un sujeto humano de las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas orales de la presente invención que comprenden caproato de 17-hidroxiprogesterona, se puede proporcionar una $C_{\text{promedio-24h}}$ de caproato de 17-hidroxiprogesterona superior a aproximadamente 0,05, 0,1, 0,5, 0,7, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 30,0, 35,0, 40,0, 45,0, 50,0 60,0 o 75,0 ng/ml (o dentro de un intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera). En una realización, dicha $C_{\text{promedio-24h}}$ del caproato de 17-hidroxiprogesterona se determina mediante un método de análisis por HPLC-MS/MS de muestras del plasma, suero o sangre recogidas tras la administración oral.

- Se descubrió sorprendentemente que las composiciones y/o formas farmacéuticas de esta invención proporcionaban una biodisponibilidad significativamente mejorada del caproato de 17-hidroxiprogesterona en función de la dosis oral del caproato de 17 hidroxiprogesterona administrado a un sujeto. Por consiguiente, las composiciones o formas farmacéuticas de la presente invención proporcionan, tras la administración oral de una dosis única, una proporción de $AUC_{(0-24h)}$ /dosis de aproximadamente 10 o menor, en donde la dosis es la cantidad en mg del caproato de 17-hidroxiprogesterona administrado. En una realización, la proporción de la $AUC_{(0-24h)}$ del caproato de 17-hidroxiprogesterona con respecto a la dosis del caproato de 17-hidroxiprogesterona administrada puede ser de aproximadamente 0,2 ng*h ml⁻¹mg⁻¹ a aproximadamente 10 ng*h ml⁻¹mg⁻¹. En otra realización, la proporción de la $AUC_{(0-24h)}$ del caproato de 17-hidroxiprogesterona con respecto a la dosis del caproato de 17-hidroxiprogesterona administrada puede ser de aproximadamente 0,3 ng*h ml⁻¹mg⁻¹ a aproximadamente 7 ng*h ml⁻¹mg⁻¹. En una realización específica, la proporción de $AUC_{(0-24h)}$ /dosis está entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 6 ng*h ml⁻¹mg⁻¹.
- En otra realización, en un aspecto, las composiciones o formas farmacéuticas de esta invención proporcionan, tras la administración oral de una dosis única, una proporción de $AUC_{(0-24h)}$ /dosis inferior a 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1, en donde la dosis es la cantidad en mg del caproato de 17-hidroxiprogesterona administrado. En otro aspecto, las composiciones o formas farmacéuticas de esta invención proporcionan, tras la administración oral de una dosis única, una proporción de $AUC_{(0-24h)}$ /dosis superior a 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1,75, 1,5, 1,25, 1 o 0,5, en donde la dosis es la cantidad en mg del caproato de 17-hidroxiprogesterona administrado. En una realización, la proporción de la $AUC_{(0-24h)}$ del caproato de 17-hidroxiprogesterona con respecto a la dosis del caproato de 17-hidroxiprogesterona administrada puede ser de aproximadamente 0,01 ng*h ml⁻¹mg⁻¹ a aproximadamente 5,0 ng*h ml⁻¹mg⁻¹. En otra realización, la proporción de la $AUC_{(0-24h)}$ del caproato de 17-hidroxiprogesterona con respecto a la dosis del caproato de 17-hidroxiprogesterona administrada puede ser de aproximadamente 0,05 ng*h ml⁻¹mg⁻¹ a aproximadamente 3,0 ng*h ml⁻¹mg⁻¹. En una realización específica, la proporción de $AUC_{(0-24h)}$ /dosis está entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2,0 ng*h ml⁻¹mg⁻¹. En una realización específica, la proporción de $AUC_{(0-24h)}$ /dosis está entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1,5 ng*h ml⁻¹mg⁻¹. En una realización específica, la proporción de $AUC_{(0-24h)}$ /dosis está entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1,0 ng*h ml⁻¹mg⁻¹. En una realización específica, la proporción de $AUC_{(0-24h)}$ /dosis está entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 10,0 ng*h ml⁻¹mg⁻¹. En una realización específica, la proporción de $AUC_{(0-24h)}$ /dosis está entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 10,0 ng*h ml⁻¹mg⁻¹. En una realización específica, la proporción de $AUC_{(0-24h)}$ /dosis está entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 10,0 ng*h ml⁻¹mg⁻¹. En una realización específica, la proporción de $AUC_{(0-24h)}$ /dosis está entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 10,0 ng*h ml⁻¹mg⁻¹. En una realización específica, la proporción de $AUC_{(0-24h)}$ /dosis está entre aproximadamente 5,0 y aproximadamente 10,0 ng*h ml⁻¹mg⁻¹. En una realización específica, la proporción de $AUC_{(0-24h)}$ /dosis está entre aproximadamente 6,0 y aproximadamente 10,0 ng*h ml⁻¹mg⁻¹. En una realización específica, la proporción de $AUC_{(0-24h)}$ /dosis está entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 10,0 ng*h ml⁻¹mg⁻¹.
- En una realización, una forma farmacéutica oral que tiene caproato de 17-hidroxiprogesterona, tras la administración de una dosis única a un ser humano proporciona al menos el 10 % de la biodisponibilidad de una inyección intramuscular de caproato de 17-hidroxiprogesterona (p. ej., 250 mg de caproato de 17-hidroxiprogesterona en aceite de ricino (1 o 5 ml) con o sin alcohol bencílico o benzoato de bencilo).
- En una realización específica, tras la administración única de las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas orales que contienen caproato de 17-hidroxiprogesterona de la presente invención a un sujeto humano en condiciones de alimentación, la forma farmacéutica o composición farmacéutica oral puede proporcionar una $C_{promedio-24h}$ de caproato de 17-hidroxiprogesterona superior a aproximadamente 1,0 ng/ml. En otra realización específica, las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas orales que contienen 17-hidroxiprogesterona de la presente invención pueden proporcionar un estado estable de la $C_{promedio-24h}$ del de caproato de 17-hidroxiprogesterona superior a aproximadamente 1,0 ng/ml, cuando se administra a un sujeto humano en condiciones de alimentación. En una realización, dicha $C_{promedio-24h}$ se determina mediante un método de análisis por HPLC-MS/MS de muestras del plasma, suero o sangre recogidas tras la administración. En otra realización, las composiciones y formas farmacéuticas oral divulgadas en la presente memoria pueden administrarse por vía oral con comida o sin comida. En una realización específica, las composiciones y formas farmacéuticas orales que contienen éster caproato de 17-hidroxiprogesterona, como se ha descrito en la presente memoria, pueden administrarse por vía oral con o sin comida.
- En otra realización específica, las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas orales que contienen 17-hidroxiprogesterona de la presente invención pueden proporcionar un estado estable de $C_{promedio-24h}$ de caproato de 17-hidroxiprogesterona superior a aproximadamente 0,05, 0,1, 0,5, 0,7, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 30,0, 35,0, 40,0, 45,0, 50,0, 60,0 o 75,0 ng/ml, cuando se administra a un sujeto humano como comida (o dentro de un intervalo definido por dos de estos valores cualesquier).
- En una realización, la forma farmacéutica oral puede administrarse por vía oral con comida o en condiciones de alimentación. En otra realización, la composición o la forma farmacéutica oral puede administrarse con una comida normal o estándar. En una realización específica, la composición o forma farmacéutica oral puede administrarse con un alimento o comida, tal como una comida que proporcione entre aproximadamente 200 calorías a aproximadamente 1000 calorías de energía. En otra realización específica, la composición o la forma farmacéutica oral puede

- administrarse con una comida que aporte aproximadamente el 50 % de las calorías procedentes de la grasa. En otra realización, la composición o forma farmacéutica oral puede administrarse con una comida rica en grasas y calorías. En otra realización, la composición o forma farmacéutica oral puede administrarse con una comida estándar que aporte aproximadamente entre 500 calorías y 1000 calorías de energía. La composición de las comidas administradas puede variar en función de los gustos y las necesidades alimenticias de un sujeto. Sin embargo, en algunas situaciones, puede ser beneficioso administrar las composiciones y formas farmacéuticas orales con comidas que no aporten nada de grasa hasta aproximadamente 50 g de grasa. En una realización, la comida puede proporcionar de aproximadamente 3 g a aproximadamente 50 g de grasa. En aún otra realización, la comida puede proporcionar de 10 g a aproximadamente 50 g de grasa. En otra realización más, la comida puede proporcionar de aproximadamente 15 g a aproximadamente 35 g de grasa. En una realización, cuando la forma farmacéutica oral se administra a una hembra humana, puede hacerse sin tener en cuenta la presencia o la composición nutricional de una comida. En otra realización, cuando se administra la forma farmacéutica oral, la dosis diaria total del éster de 17-HP administrada a una hembra humana con comida o en condiciones de alimentación es de aproximadamente el 20 % a 10
- 15 aproximadamente el 80 % de la dosis diaria total administrada sin comida, para un beneficio terapéutico similar. En una realización específica, la dosis diaria en condiciones de alimentación es de aproximadamente el 20 % a 15 aproximadamente el 60 % de la dosis diaria total administrada sin comidas, para un beneficio terapéutico similar. En otra realización, la composición o la forma farmacéutica oral puede administrarse sin comida o en ayunas.
- 20 La biodisponibilidad oral del éster de 17-hidroxiprogesterona puede mejorarse utilizando dicho éster en forma de partículas finas, por ejemplo, molido, micronizado o nanoestructurado, etc., en la composición y/o en la forma farmacéutica de la presente invención.
- 25 Además, la biodisponibilidad oral puede mejorarse utilizando el éster junto con un portador que ayude a la liberación de al menos un 20 % más del éster de la composición o forma farmacéutica cuando se expone a un medio acuoso en comparación con una dosis equivalente del éster sin el portador de la presente invención. En una realización específica, la biodisponibilidad oral del éster caproato de 17-hidroxiprogesterona puede mejorarse usando dicho éster en forma de partículas finas, por ejemplo, molido, micronizado o nanoestructurado, o combinaciones de los mismos en la composición y/o la forma farmacéutica de la presente invención.
- 30 Por consiguiente, en una realización, la biodisponibilidad oral del éster de 17-hidroxiprogesterona es de al menos un 10 % más para las composiciones o formas farmacéuticas de la presente invención que liberan al menos un 20 % del éster en un medio acuoso en comparación con una dosis equivalente del éster presente en una forma de partículas "sin tratar" tal como, por ejemplo, formas de partículas no molidas o no micronizadas. En otra realización, la biodisponibilidad oral del éster de 17-hidroxiprogesterona es al menos un 10 % mayor para las composiciones o formas farmacéuticas de la presente invención que liberan al menos un 20 % más del éster de la composición o forma farmacéutica cuando se exponen a un medio acuoso en comparación con una dosis equivalente del éster sin el portador de la presente invención.
- 35 En una realización específica, dicho éster es caproato de 17-hidroxiprogesterona.
- 40 El éster de 17-hidroxiprogesterona puede ser un sustrato de las glicoproteínas P (P-gp), los sistemas transportadores de eflujo. Por consiguiente, en una realización, la biodisponibilidad oral puede aumentarse al menos un 10 % administrando conjuntamente el éster de 17-hidroxiprogesterona de la presente invención con una cantidad eficaz de P-gp y/o agentes inhibidores de CYP3A4, p. ej., carambola, zumo de uva, bergamotina, cafestol (como en el café sin filtrar), ketoconazol, eritromicina, mibefradilo, loperamida, etc.
- 45 En un aspecto adicional, las composiciones farmacéuticas orales o las formas farmacéuticas orales del éster de 17-hidroxiprogesterona de acuerdo con la presente invención pueden usarse para proporcionar apoyo luteíntico a un sujeto que lo necesite. En una realización, la composición oral o la forma farmacéutica oral puede formularse para permitir la modulación o valoración de la dosis y/o la pauta posológica del éster de 17-hidroxiprogesterona para proporcionar un apoyo luteíntico eficaz a un sujeto que lo necesite. En una realización particular, la dosis del éster de 17-hidroxiprogesterona en forma de composiciones orales o formas farmacéuticas de la presente invención puede modularse o titularse para proporcionar un apoyo luteíntico eficaz según sea necesario en el durante el inicio del embarazo. En otra realización particular, la dosis del éster de 17-hidroxiprogesterona en forma de composiciones orales o formas farmacéuticas de la presente invención puede modularse o titularse para proporcionar un apoyo luteíntico eficaz según sea necesario en función del índice de masa corporal (IMC) del sujeto. En otra realización particular, la dosis del éster de 17-hidroxiprogesterona en forma de composiciones orales o formas farmacéuticas de la presente invención puede modularse o titularse para proporcionar un apoyo lúteo eficaz según sea necesario basándose en la raza o etnia del sujeto.
- 50 55 60
- En una realización, la composición oral o la forma farmacéutica oral puede administrarse para permitir la modulación o valoración de la dosis y/o la pauta posológica del éster de 17-hidroxiprogesterona para proporcionar un apoyo luteíntico eficaz a un sujeto que lo necesite. En una realización particular, la dosis del éster de 17-hidroxiprogesterona en forma de composiciones orales o formas farmacéuticas de la presente invención puede modularse o titularse para proporcionar un apoyo luteíntico eficaz según sea necesario en función del índice de masa corporal (IMC) del sujeto. En otra realización particular, la dosis del éster de 17-hidroxiprogesterona en forma de composiciones orales o formas farmacéuticas de la presente invención puede modularse o titularse para proporcionar un apoyo lúteo eficaz según sea necesario basándose en la raza o etnia del sujeto.
- Un ejemplo de la modulación o valoración de la dosis puede basarse en la dosis total por día, y puede incluir la administración de una dosis inicial de carga o bolo más alta, seguida de una dosis estándar eficaz más baja. De manera similar, la modulación o valoración de la dosis puede basarse en la dosis total por semana y puede incluir la administración de una dosis de carga o bolo inicial más alta en los primeros días de la semana, seguida de una dosis estándar eficaz más baja en los últimos días de la semana. La pauta posológica puede incluir un aumento (es decir, incrementos progresivos) de la dosis diaria en función de la evolución del embarazo. Como se ha explicado

anteriormente, el éster es caproato de 17-hidroxiprogesterona.

En otra realización, la dosis diaria total de 17HPC administrada a un sujeto humano en miligramos es de aproximadamente 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1006, 1007, 1008, 1009, 1010, 1011, 1012, 1013, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1028, 1029, 1030, 1031, 1032, 1033, 1034, 1035, 1036, 1037, 1038, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1048, 1049, 1050, 1051, 1052, 1053, 1054, 1055, 1056, 1057, 1058, 1059, 1060, 1061, 1062, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1079, 1080, 1081, 1082, 1083, 1084, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1090, 1091, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 1104, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 1115, 1116, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129, 1130, 1131, 1132, 1133, 1134, 1135, 1136, 1137, 1138, 1139, 1140, 1141, 1142, 1143, 1144, 1145, 1146, 1147, 1148, 1149, 1150, 1151, 1152, 1153, 1154, 1155, 1156, 1157, 1158, 1159, 1160, 1161, 1162, 1163, 1164, 1165, 1166, 1167, 1168, 1169, 1170, 1171, 1172, 1173, 1174, 1175, 1176, 1177, 1178, 1179, 1180, 1181, 1182, 1183, 1184, 1185, 1186, 1187, 1188, 1189, 1190, 1191, 1192, 1193, 1194, 1195, 1196, 1197, 1198, 1199, 1200, 1201, 1202, 1203, 1204, 1205, 1206, 1207, 1208, 1209, 1210, 1211, 1212, 1213, 1214, 1215, 1216, 1217, 1218, 1219, 1220, 1221, 1222, 1223, 1224, 1225, 1226, 1227, 1228, 1229, 1230, 1231, 1232, 1233, 1234, 1235, 1236, 1237, 1238, 1239, 1240, 1241, 1242, 1243, 1244, 1245, 1246, 1247, 1248, 1249, 1250, 1251, 1252, 1253, 1254, 1255, 1256, 1257, 1258, 1259, 1260, 1261, 1262, 1263, 1264, 1265, 1266, 1267, 1268, 1269, 1270, 1271, 1272, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1286, 1287, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1345, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1351, 1352, 1353, 1354, 1355, 1356, 1357, 1358, 1359, 1360, 1361, 1362, 1363, 1364, 1365, 1366, 1367, 1368, 1369, 1370, 1371, 1372, 1373, 1374, 1375, 1376, 1377, 1378, 1379, 1380, 1381, 1382, 1383, 1384, 1385, 1386, 1387, 1388, 1389, 1390, 1391, 1392, 1393, 1394, 1395, 1396, 1397, 1398, 1399 o 1400 (o dentro de un intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera). De acuerdo con un aspecto de esta realización, el 17HPC se administra dos veces al día como una única, dos, tres o cuatro formas farmacéuticas unitarias (p. ej., hasta 12 formas farmacéuticas unitarias al día), dentro de las limitaciones de las reivindicaciones, para obtener la dosis diaria total prevista en este apartado. En algunos aspectos, la dosis diaria total puede proporcionar una $C_{\text{promedio-24h}}$ de caproato de 17-hidroxiprogesterona superior aproximadamente a 0,1, 0,5 o 1,0 ng/ml cuando se administra a un sujeto humano (mujer o mujer embarazada) dos veces al día en formas farmacéuticas unitarias de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 unidades. Sin embargo, cuando se administra dos veces al día a un sujeto humano, la composición farmacéutica oral proporciona una $C_{\text{promedio-24h}}$ de 17HPC superior a 5,0 ng/ml. En un aspecto, la dosis diaria es de 800 mg al día a aproximadamente 1400 mg al día. En un aspecto, la dosis diaria es de 900 mg al día a aproximadamente 1200 mg al día. De acuerdo con un aspecto de esta realización, la dosis diaria se proporciona mediante una o más formas farmacéuticas unitarias, que es un comprimido, cápsula, solución, suspensión o espolvoreo para administración oral. De acuerdo con un aspecto de esta realización, la forma farmacéutica unitaria tiene un tensioactivo, p. ej., al menos 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40 o 50 mg de un tensioactivo no iónico o iónico. De acuerdo con otro aspecto de la presente realización, la forma farmacéutica unitaria tiene uno o más de (1) un aditivo lipófilo, (2) un diluyente, (3) un aglutinante, (4) un disgregante, (5) un lubricante y (6) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con un aspecto de esta realización, la forma farmacéutica unitaria tiene un aditivo lipófilo, aglutinante, un diluyente, un disgregante o una combinación de los mismos individualmente o juntos en una cantidad de p. ej., al menos 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 300, 400 o 500 mg (o dentro de un intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera).

En otra realización más, la dosis diaria total de 17HPC administrada a un sujeto humano en miligramos es de aproximadamente 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1006, 1007, 1008, 1009, 1010, 1011, 1012, 1013, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1028, 1029, 1030, 1031, 1032, 1033, 1034, 1035, 1036, 1037, 1038, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1048, 1049, 1050, 1051, 1052, 1053, 1054, 1055, 1056, 1057, 1058, 1059,

1060, 1061, 1062, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1079, 1080, 1081, 1082, 1083, 1084, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1090, 1091, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 1104, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 1115, 1116, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129, 1130, 1131, 1132, 1133, 1134, 1135, 1136, 1137, 1138, 1139, 1140, 1141, 1142, 1143, 1144, 1145, 1146, 1147, 1148, 1149, 1150, 1151, 1152, 1153, 1154, 1155, 1156, 1157, 1158, 1159, 1160, 1161, 1162, 1163, 1164, 1165, 1166, 1167, 1168, 1169, 1170, 1171, 1172, 1173, 1174, 1175, 1176, 1177, 1178, 1179, 1180, 1181, 1182, 1183, 1184, 1185, 1186, 1187, 1188, 1189, 1190, 1191, 1192, 1193, 1194, 1195, 1196, 1197, 1198, 1199, 1200, 1201, 1202, 1203, 1204, 1205, 1206, 1207, 1208, 1209, 1210, 1211, 1212, 1213, 1214, 1215, 1216, 1217, 1218, 1219, 1220, 1221, 1222, 1223, 1224, 1225, 1226, 1227, 1228, 1229, 1230, 1231, 1232, 1233, 1234, 1235, 1236, 1237, 1238, 1239, 1240, 1241, 1242, 1243, 1244, 1245, 1246, 1247, 1248, 1249, 1250, 1251, 1252, 1253, 1254, 1255, 1256, 1257, 1258, 1259, 1260, 1261, 1262, 1263, 1264, 1265, 1266, 1267, 1268, 1269, 1270, 1271, 1272, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1286, 1287, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1345, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1351, 1352, 1353, 1354, 1355, 1356, 1357, 1358, 1359, 1360, 1361, 1362, 1363, 1364, 1365, 1366, 1367, 1368, 1369, 1370, 1371, 1372, 1373, 1374, 1375, 1376, 1377, 1378, 1379, 1380, 1381, 1382, 1383, 1384, 1385, 1386, 1387, 1388, 1389, 1390, 1391, 1392, 1393, 1394, 1395, 1396, 1397, 1398, 1399 o 1400 (o dentro de un intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera). De acuerdo con un aspecto de esta realización, 20 el 17HPC se administra dos veces al día como una única, dos, tres o cuatro formas farmacéuticas unitarias (es decir, hasta 12 formas farmacéuticas unitarias al día) para obtener la dosis diaria total prevista en este apartado. En algunos aspectos, la dosis diaria total puede proporcionar una $C_{\text{promedio-24h}}$ de caproato de 17-hidroxiprogesterona superior aproximadamente a 0,1, 0,5 o 1,0 ng/ml cuando se administra a un sujeto humano (mujer o mujer embarazada) dos veces al día en formas farmacéuticas unitarias de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 unidades. Sin embargo, cuando se 25 administra dos veces al día a un sujeto humano, la composición farmacéutica oral proporciona una $C_{\text{promedio-24h}}$ de 17HPC superior a 5,0 ng/ml. En un aspecto, la dosis diaria es de 800 mg al día a aproximadamente 1400 mg al día. En un aspecto, la dosis diaria es de 900 mg al día a aproximadamente 1200 mg al día. De acuerdo con un aspecto de esta 30 realización, la dosis diaria se suministra en forma de una o más formas farmacéuticas unitarias, que es un comprimido, cápsula, solución, suspensión o espolvoreo para administración oral. De acuerdo con un aspecto de esta realización, la forma farmacéutica unitaria tiene un tensioactivo, p. ej., al menos 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40 o 50 mg de un tensioactivo no iónico o iónico. De acuerdo con otro aspecto de la presente realización, la forma farmacéutica unitaria tiene uno o más de (1) un aditivo lipófilo, (2) un diluyente, (3) un aglutinante, (4) un disgregante, (5) un lubricante y (6) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con un aspecto de esta realización, 35 la forma farmacéutica unitaria tiene un aditivo lipófilo, aglutinante, un diluyente, un disgregante o una combinación de los mismos individualmente o juntos en una cantidad de p. ej., al menos 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 300, 400 o 500 mg (o dentro de un intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera).

En otra realización más, la dosis diaria total de 17HPC administrada a un sujeto humano en miligramos es de 40 aproximadamente 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1006, 1007, 1008, 1009, 1010, 1011, 1012, 1013, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1028, 1029, 1030, 1031, 1032, 1033, 1034, 1035, 1036, 1037, 1038, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1048, 1049, 1050, 1051, 1052, 1053, 1054, 1055, 1056, 1057, 1058, 1059, 1060, 1061, 1062, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1079, 1080, 1081, 1082, 1083, 1084, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1090, 1091, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 1104, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 1115, 1116, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129, 1130, 1131, 1132, 1133, 1134, 1135, 1136, 1137, 1138, 1139, 1140, 1141, 1142, 1143, 1144, 1145, 1146, 1147, 1148, 1149, 1150, 1151, 1152, 1153, 1154, 1155, 1156, 1157, 1158, 1159, 1160, 1161, 1162, 1163, 1164, 1165, 1166, 1167, 1168, 1169, 1170, 1171, 1172, 1173, 1174, 1175, 1176, 1177, 1178, 1179, 1180, 1181, 1182, 1183, 1184, 1185, 1186, 1187, 1188, 1189, 1190, 1191, 1192, 1193, 1194, 1195, 1196, 1197, 1198, 1199, 1200, 1201, 1202, 1203, 1204, 1205, 1206, 1207, 1208, 1209, 1210, 1211, 1212, 1213, 1214, 1215, 1216, 1217, 1218, 1219, 1220, 1221, 1222, 1223, 1224, 1225, 1226, 1227, 1228, 1229, 1230, 1231, 1232, 1233, 1234, 1235, 1236, 1237, 1238, 1239, 1240, 1241, 1242, 1243, 1244, 1245, 1246, 1247, 1248, 1249, 1250, 1251, 1252, 1253, 1254, 1255, 1256, 1257, 1258, 1259, 1260, 1261, 1262, 1263, 1264, 1265, 1266, 1267, 1268, 1269, 1270, 1271, 1272, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1286, 1287, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1345, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1351, 1352, 1353, 1354, 1355, 1356, 1357, 1358, 1359, 1360, 1361, 1362, 1363,

1364, 1365, 1366, 1367, 1368, 1369, 1370, 1371, 1372, 1373, 1374, 1375, 1376, 1377, 1378, 1379, 1380, 1381, 1382, 1383, 1384, 1385, 1386, 1387, 1388, 1389, 1390, 1391, 1392, 1393, 1394, 1395, 1396, 1397, 1398, 1399 o 1400 (o dentro de un intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera). De acuerdo con un aspecto de esta realización, el 17HPC se administra dos veces al día como una única, dos, tres o cuatro formas farmacéuticas unitarias (es decir, hasta 12 formas farmacéuticas unitarias al día) para obtener la dosis diaria total prevista en este apartado. En algunos aspectos, la dosis diaria total puede proporcionar una $C_{\text{promedio-24h}}$ de caproato de 17-hidroxiprogesterona superior aproximadamente a 0,1, 0,5 o 1,0 ng/ml cuando se administra a un sujeto humano (mujer o mujer embarazada) dos veces al día en formas farmacéuticas unitarias de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 unidades. En un aspecto, la dosis diaria es de 800 mg al día a aproximadamente 1400 mg al día. En un aspecto, la dosis diaria es de 900 mg al día a aproximadamente 1200 mg al día. De acuerdo con un aspecto de esta realización, la dosis diaria se suministra en forma de una o más formas farmacéuticas unitarias, que es un comprimido, cápsula, solución, suspensión o espolvoreo para administración oral. De acuerdo con un aspecto de esta realización, la forma farmacéutica unitaria tiene un tensioactivo, p. ej., al menos 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40 o 50 mg de un tensioactivo no iónico o iónico. De acuerdo con otro aspecto de la presente realización, la forma farmacéutica unitaria tiene uno o más de (1) un aditivo lipófilo, (2) un diluyente, (3) un aglutinante, (4) un disgregante, (5) un lubricante y (6) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con un aspecto de esta realización, la forma farmacéutica unitaria tiene un aditivo lipófilo, aglutinante, un diluyente, un disgregante o una combinación de los mismos individualmente o juntos en una cantidad de p. ej., al menos 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 300, 400 o 500 mg (o dentro de un intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera).

Otra vez, en otra realización, se proporciona una forma farmacéutica unitaria (p. ej., comprimido, cápsula, comprimido oblongo etc.) con una cantidad en miligramos de 17HPC de aproximadamente 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899 o 900 (o dentro de un intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera). Sin embargo, la composición farmacéutica oral para usar en terapia mediante la administración dos veces al día de acuerdo con la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona (17HPC) en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz está en el intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC. En algunos aspectos, la forma farmacéutica oral o composición farmacéutica puede proporcionar una $C_{\text{promedio-24h}}$ de caproato de 17-hidroxiprogesterona superior a aproximadamente 0,1, 0,5 o 1,0 ng/ml cuando se administra a un sujeto humano (mujer o mujer embarazada) una o dos veces al día en formas farmacéuticas de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 unidades. Sin embargo, cuando se administra dos veces al día a un sujeto humano, la composición farmacéutica oral proporciona una $C_{\text{promedio-24h}}$ de 17HPC superior a 5,0 ng/ml. En un aspecto, la liberación de 17HPC de la forma farmacéutica unitaria se prueba utilizando un aparato USP de tipo II a 50 o 100 rpm en aproximadamente 1000 ml de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 16 % (p. ej., 2 %, 4 %, 6 %, 8 %, 10 %, 12 %, 14 % o 16 %) de solución de Triton X-100 en agua a una temperatura específica, p. ej., 20,0, 37,0 o 40,0 °C ($\pm 0,5$). En un aspecto específico, la forma farmacéutica unitaria libera más del 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 % en una hora. De acuerdo con un aspecto de esta realización, la forma farmacéutica unitaria tiene un tensioactivo, p. ej., al

menos 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40 o 50 mg de un tensioactivo no iónico o iónico. De acuerdo con otro aspecto de la presente realización, la forma farmacéutica unitaria tiene uno o más de (1) un aditivo lipófilo, (2) un diluyente, (3) un aglutinante, (4) un disgregante, (5) un lubricante y (6) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con un aspecto de esta realización, la forma farmacéutica unitaria tiene un aditivo lipófilo, aglutinante, un diluyente, un disgregante o una combinación de los mismos individualmente o juntos en una cantidad de p. ej., al menos 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 300, 400 o 500 mg (o dentro de un intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera).

Otra vez, en otra realización, se proporciona una forma farmacéutica unitaria (p. ej., comprimido, cápsula, comprimido oblongo etc.) con una cantidad en miligramos de 17HPC de aproximadamente 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799 u 800 (o dentro de un intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera). Sin embargo, la composición farmacéutica oral para usar en terapia mediante la administración dos veces al día de acuerdo con la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona (17HPC) en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz está en el intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC. En algunos aspectos, la forma farmacéutica oral o composición farmacéutica puede proporcionar una $C_{\text{promedio-24h}}$ de caproato de 17-hidroxiprogesterona superior a aproximadamente 0,1, 0,5 o 1,0 ng/ml cuando se administra a un sujeto humano (mujer o mujer embarazada) una o dos veces al día en formas farmacéuticas de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 unidades. Sin embargo, cuando se administra dos veces al día a un sujeto humano, la composición farmacéutica oral proporciona una $C_{\text{promedio-24h}}$ de 17HPC superior a 5,0 ng/ml. En un aspecto, la liberación de 17HPC de la forma farmacéutica unitaria se prueba utilizando un aparato USP de tipo II a 50 o 100 rpm en aproximadamente 1000 ml de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 16 % (p. ej., 2 %, 4 %, 6 %, 8 %, 10 %, 12 %, 14 % o 16 %) de solución de Triton X-100 en agua a una temperatura específica, p. ej., 20,0, 37,0 o 40,0 °C ($\pm 0,5$). En un aspecto específico, la forma farmacéutica unitaria libera más del 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 % en una hora. De acuerdo con un aspecto de esta realización, la forma farmacéutica unitaria tiene un tensioactivo, p. ej., al menos 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40 o 50 mg de un tensioactivo no iónico o iónico. De acuerdo con otro aspecto de la presente realización, la forma farmacéutica unitaria tiene uno o más de (1) un aditivo lipófilo, (2) un diluyente, (3) un aglutinante, (4) un disgregante, (5) un lubricante y (6) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con un aspecto de esta realización, la forma farmacéutica unitaria tiene un aditivo lipófilo, aglutinante, un diluyente, un disgregante o una combinación de los mismos individualmente o juntos en una cantidad de p. ej., al menos 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 300, 400 o 500 mg (o dentro de un intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera).

Otra vez, en otra realización, se proporciona una forma farmacéutica unitaria (p. ej., comprimido, cápsula, comprimido oblongo etc.) con una cantidad en miligramos de 17HPC de aproximadamente 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699 o 700. Sin embargo, la composición farmacéutica oral para usar en terapia mediante la administración dos veces al día de acuerdo con la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona (17HPC) en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz está en el intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC. En algunos aspectos, la forma farmacéutica oral o composición farmacéutica puede proporcionar una $C_{\text{promedio-24h}}$ de caproato de 17-

hidroxiprogesterona superior a aproximadamente 0,1, 0,5 o 1,0 ng/ml cuando se administra a un sujeto humano (mujer o mujer embarazada) una o dos veces al día en formas farmacéuticas de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 unidades. Sin embargo, cuando se administra dos veces al día a un sujeto humano, la composición farmacéutica oral proporciona una $C_{\text{promedio-24h}}$ de 17HPC superior a 5,0 ng/ml. En un aspecto, la liberación de 17HPC de la forma farmacéutica unitaria se prueba utilizando un aparato USP de tipo II a 50 o 100 rpm en aproximadamente 1000 ml de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 16 % (p. ej., 2 %, 4 %, 6 %, 8 %, 10 %, 12 %, 14 % o 16 %) de solución de Triton X-100 en agua a una temperatura específica, p. ej., 20,0, 37,0 o 40,0 °C ($\pm 0,5$). En un aspecto específico, la liberación de la forma farmacéutica unitaria libera más del 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 % en una hora. De acuerdo con un aspecto de esta realización, la forma farmacéutica unitaria tiene un tensioactivo, p. ej., al menos 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40 o 50 mg de un tensioactivo no iónico o iónico. De acuerdo con otro aspecto de la presente realización, la forma farmacéutica unitaria tiene uno o más de (1) un aditivo lipófilo, (2) un diluyente, (3) un aglutinante, (4) un disgregante, (5) un lubricante y (6) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con un aspecto de esta realización, la forma farmacéutica unitaria tiene un aditivo lipófilo, aglutinante, un diluyente, un disgregante o una combinación de los mismos individualmente o juntos en una cantidad de p. ej., al menos 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 300, 400 o 500 mg (o dentro de un intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera). En una realización particular, la forma farmacéutica oral de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del éster de 17-hidroxiprogesterona, en donde, cuando se mide utilizando un aparato de disolución USP de tipo II en 900 ml de agua desionizada con 0,5 % (p/v) de laurilsulfato sódico a 50 rpm a 37 °C, la forma farmacéutica oral libera al menos el 20 % en peso de la dosis del éster de 17-hidroxiprogesterona al cabo de 60 minutos. En otra realización particular, la forma farmacéutica libera al menos aproximadamente el 40 % en peso de la dosis del éster de 17-hidroxiprogesterona al cabo de 60 minutos. En otra realización particular, la forma farmacéutica libera al menos aproximadamente el 50 % en peso de la dosis del éster de 17-hidroxiprogesterona al cabo de 60 minutos. En otra realización particular, la forma farmacéutica libera al menos aproximadamente el 70 % en peso de la dosis del éster de 17-hidroxiprogesterona al cabo de 60 minutos. Como se ha explicado anteriormente, el éster es caproato de 17-hidroxiprogesterona. En otra realización, la forma farmacéutica se administra con comida.

Tras la administración oral del éster de 17-hidroxiprogesterona (que es caproato de 17-hidroxiprogesterona) en forma de la composición o forma farmacéutica de la presente invención, su concentración en el suero, plasma o sangre del sujeto puede determinarse mediante técnicas analíticas basadas en radioinmunoanálisis (RIA), cromatografía líquida de alta resolución-espectroscopia de masas (HPLC-MS/MS) y similares. Por consiguiente, los niveles plasmáticos o sanguíneos del éster pueden ser diferentes. Debe entenderse que cualquier comparación relativa de los niveles de plasma sanguíneo de cualquier compuesto debe hacerse con la misma metodología de ensayo o deben hacerse correcciones para ajustar la discrepancia por especificidad del ensayo.

Por consiguiente, en una realización, las composiciones o formas farmacéuticas de caproato de 17-hidroxiprogesterona de la presente invención pueden proporcionar una $C_{\text{máx}}$ media de caproato de 17-hidroxiprogesterona en estado estacionario de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 800 ng/ml, en donde el caproato de 17-hidroxiprogesterona plasmático se determina mediante el método de HPLC-MS/MS. En una realización particular, las composiciones o formas farmacéuticas proporcionan una $C_{\text{máx}}$ media de caproato de 17-hidroxiprogesterona en estado estacionario de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 400 ng/ml.

En una realización adicional, las composiciones o formas farmacéuticas orales de caproato de 17-hidroxiprogesterona de la presente invención pueden proporcionar una C_{min} media de caproato de 17-hidroxiprogesterona en estado estacionario de aproximadamente 1 ng/ml o mayor. Sin embargo, cuando se administra dos veces al día a un sujeto humano, la composición farmacéutica oral proporciona una $C_{\text{promedio-24h}}$ de 17HPC superior a 5,0 ng/ml. Las concentraciones plasmáticas del caproato de 17-hidroxiprogesterona pueden determinarse mediante el método HPLC-MS/MS. En una realización, las composiciones o formas farmacéuticas orales pueden proporcionar una C_{min} media del caproato de 17-hidroxiprogesterona en estado estacionario superior a aproximadamente 10 ng/ml. En otra realización, la composición o las formas farmacéuticas orales pueden proporcionar una C_{min} media de caproato de 17-hidroxiprogesterona en estado estacionario mayor de aproximadamente 20 ng/ml, o mayor de aproximadamente 40 ng/ml, mayor de aproximadamente 60 ng/ml o mayor de aproximadamente 80 ng/ml. En una realización específica, la composición o la forma farmacéutica oral puede proporcionar una C_{min} media en estado estacionario de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 ng/ml. En otra realización específica, la composición o la forma farmacéutica puede proporcionar una C_{min} media en estado estacionario de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 20 ng/ml.

En una realización adicional, las composiciones de caproato de 17-hidroxiprogesterona o las formas farmacéuticas orales o el método descritos en el presente documento pueden proporcionar una C_{min} media de caproato de 17-hidroxiprogesterona en estado estacionario superior a aproximadamente 0,001, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 ng/ml (o dentro de un intervalo definido por dos de estos valores, aproximadamente), con la condición de que, cuando se administra dos veces al día a un sujeto humano, la composición farmacéutica oral proporciona una $C_{\text{promedio-24h}}$ de 17HPC superior a 5,0 ng/ml. Las concentraciones plasmáticas del caproato de 17-hidroxiprogesterona pueden determinarse por el método de HPLC-MS/MS. En un aspecto, el intervalo de C_{min} se produce durante menos de 4 horas, 3 horas, 2 horas o 0,5 horas al día. En un aspecto, los valores de C_{min} de este párrafo son valores umbral para los que el paciente no tiene valores inferiores a estos valores o intervalos durante más de 4 horas, 3 horas, 2

horas, 0,5 horas o 0,25 horas al día.

- Por consiguiente, la forma farmacéutica oral de caproato de 17-hidroxiprogesterona de la presente invención puede ser una forma farmacéutica de liberación inmediata. En una realización distinta, la forma farmacéutica oral del caproato de 17-hidroxiprogesterona de la presente invención puede ser una forma farmacéutica de liberación controlada. En otra realización específica, la forma farmacéutica puede incluir caproato de 17-hidroxiprogesterona tanto en forma de fracciones de liberación inmediata como de liberación controlada, preferentemente de liberación prolongada o retardada.
- En consecuencia, las composiciones o formas farmacéuticas de caproato de 17-hidroxiprogesterona de liberación controlada de la presente invención pueden proporcionar una fluctuación en los niveles de caproato de 17-hidroxiprogesterona inferior a aproximadamente 795 ng/ml, en donde la fluctuación se determina por la diferencia de la $C_{\text{máx}}$ media en estado estacionario y la C_{min} media en estado estacionario del caproato de 17-hidroxiprogesterona en plasma o suero o sangre, tras la administración oral.
- En otra realización, las composiciones o formas farmacéuticas de caproato de 17-hidroxiprogesterona de la presente invención pueden proporcionar una fluctuación en los niveles de caproato de 17-hidroxiprogesterona inferior a aproximadamente 2000, 1500, 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 175, 150, 140, 130, 120, 110 o 100 ng/ml, en donde la fluctuación se determina por la diferencia de la $C_{\text{máx}}$ media en estado estacionario y la C_{min} media en estado estacionario del caproato de 17-hidroxiprogesterona en plasma o suero o sangre, tras la administración oral.
- En otra realización, las composiciones o formas farmacéuticas de caproato de 17-hidroxiprogesterona de la presente invención pueden proporcionar una fluctuación en los niveles de caproato de 17-hidroxiprogesterona superior a aproximadamente 1, 10, 15, 25, 50, 75, 100, 200, 300 o 400 ng/ml, en donde la fluctuación se determina por la diferencia de la $C_{\text{máx}}$ media en estado estacionario y la C_{min} media en estado estacionario del caproato de 17-hidroxiprogesterona en plasma o suero o sangre, tras la administración oral. En un aspecto de las realizaciones de la fluctuación, la fluctuación se sitúa dentro de un intervalo definido por dos valores cualesquiera de las realizaciones mayor que y menor que.
- En otro aspecto particular, las composiciones farmacéuticas orales y/o formas farmacéuticas de caproato de 17-hidroxiprogesterona de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de uno o más de los trastornos seleccionados del grupo que consiste en el aborto habitual, aborto recurrente, amenaza de aborto, dolores posteriores al parto, cáncer de endometrio, tratamiento de la amenorrea primaria y secundaria, infertilidad por insuficiencia del cuerpo luteínico, deficiencia de progestágeno, insuficiencia cervical, incompetencia cervical y hemorragia uterina anormal. En una realización adicional, las composiciones farmacéuticas orales y/o formas farmacéuticas de caproato de 17-hidroxiprogesterona de la presente invención pueden usarse para comprobar la producción endógena de estrógenos, y para la producción de endometrio secretor y descamación.
- En otra realización, las composiciones farmacéuticas orales y/o formas farmacéuticas de caproato de 17-hidroxiprogesterona de la presente invención pueden usarse junto con la suplementación de ácidos grasos omega-3 para tratar a pacientes sintomáticas de parto prematuro. En una realización particular, las composiciones y/o formas farmacéuticas de la presente invención pueden incluir al menos un ácido graso omega. En otra realización particular, las composiciones y/o la forma farmacéutica de la presente invención pueden incluir ácido graso omega-3, omega-6 u omega-9 o mezclas de los mismos.
- En una realización, la composición se proporciona para usar en el tratamiento de una mujer embarazada en función de la edad gestacional. El uso consiste en tratar a una mujer embarazada con una composición farmacéutica formulada para la administración oral que comprende 17HPC y un portador farmacéuticamente aceptable con una dosis diaria inicial de 17HPC para la edad gestacional. La dosis diaria inicial de 17HPC se selecciona o determina en función de la edad gestacional. Por ejemplo, el inicio del tratamiento de una mujer embarazada con una edad gestacional de 20 semanas implica una dosis diaria de 17HPC adecuada para esta edad gestacional. El inicio del tratamiento de una mujer embarazada con una edad gestacional de 26 semanas implica una dosis diaria adecuada para esta edad gestacional. La dosis diaria inicial para 20 semanas de tiempo de gestación y 26 semanas de edad gestacional puede ser la misma o diferente (un ejemplo no limitativo es que una dosis diaria inicial para 20 semanas de edad gestacional puede ser, p. ej., 550 mg de 17HPC al día por vía oral, mientras que una dosis diaria para una edad gestacional inicial de 20 semanas puede ser, p. ej., 750 mg de 17HPC al día por vía oral). La edad gestacional puede determinarse mediante cualquier método adecuado, incluido el cálculo directo de los días transcurridos desde el inicio del último período menstrual, ecografía obstétrica precoz y similares. Una mujer embarazada tratada con una dosis diaria inicial de 17HPC para la edad gestacional puede mantenerse con la misma dosis diaria de 17HPC durante todo el embarazo o tener una alteración de la dosis diaria basada en una edad gestacional posterior. Por ejemplo, la dosis diaria inicial para la edad gestacional puede estar entre 10 mg y 1500 mg al día por vía oral y al cabo de 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 10 días, 14 días, 18 días, 21 días o más en la dosis diaria inicial de edad gestacional, la dosis puede ajustarse dentro de más/menos 5 mg a 1495 mg al día por vía oral, tal cual se denomina una dosis diaria para la segunda edad gestacional. Análogamente, la segunda dosis diaria para la edad gestacional puede ajustarse después de 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 10 días, 14 días, 18 días, 21 días o más en la segunda dosis diaria de edad gestacional, la dosis puede ajustarse dentro de un margen de más/menos 5 mg hasta 1495 mg al día por vía oral de

la segunda dosis diaria para la edad gestacional; esta nueva dosis diaria se denomina tercera dosis diaria para la edad gestacional. Se ha divulgado también que el tratamiento para la edad gestacional puede basarse en la inyección i.m. Por ejemplo, el 17HPC se formula como inyección i.m. y la cantidad de 17HPC administrada por vía i.m. se basa en la edad gestacional. Por ejemplo, el aceite puede ser de ricino u otro aceite vegetal adecuado (p. ej., aceite de maíz, 5 aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de hierbabuena, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado y triglicéridos de cadena media de aceite de coco, y aceite de semilla de palma)). La formulación puede incluir uno o más benzoatos de bencilo, alcohol bencílico. La formulación puede incluir un tensioactivo (p. ej., tensioactivo no iónico) o uno o más aditivos opcionales.

10 La primera y segunda dosis para la edad gestacional de 17HPC están dentro de un intervalo de aproximadamente 50 mg a 1000 mg por semana (o p. ej., 100 mg a 2000 mg cada dos semanas o 200 mg a 4000 mg al mes). A continuación, la dosis se ajusta en función de la edad gestacional, como se ha descrito anteriormente de forma general, aunque los cambios de dosis se correlacionan con aproximadamente 25 mg o menos, 50 mg o menos, 100 mg o menos, o 200 mg o menos por semana de 17HPC i.m.

15 En una realización, el 17HPC se administra a una mujer. Se trata de administrar o tratar a una mujer con una composición farmacéutica formulada para administración oral que comprende 17HPC y un portador farmacéuticamente aceptable (según se define además en las reivindicaciones) con una dosis diaria inicial de 17HPC. Tras un período de tiempo p. ej., 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 10 días, 14 días, 18 días, 21 días o más, se mide un biomarcador de la mujer en tratamiento o se determina el nivel del biomarcador. Si el biomarcador se encuentra dentro de un intervalo objetivo de mantenimiento, entonces la mujer continúa recibiendo la misma dosis diaria. Si el biomarcador se encuentra dentro de un intervalo objetivo de aumento, entonces se administra a la mujer una segunda dosis diaria superior a la dosis diaria inicial. Si el biomarcador se encuentra dentro de un intervalo objetivo de reducción, entonces se administra a la mujer una segunda dosis diaria inferior a la dosis diaria inicial. Normalmente, los cambios de dosis diaria entre la dosis inicial y la segunda dosis diaria están dentro de más/menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 20 25 30 35 40 45 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % entre sí. Como alternativa, una valoración ascendente o descendente puede ser un cambio de la dosis diaria inicial de aproximadamente 10-20 mg, 20-30 mg, 30-40 mg, 40-50 mg, 50-60 mg, 60-70 mg, 70-80 mg 80-90 mg, 90-100 mg, 100-125 mg, 125-150 mg, 150-175 mg or 175-200 mg (o 200-225 mg, 225-250 mg, 250-300 mg, 300-325 mg, 325-350 mg, 350-400 mg, 400-425 mg, 425-450 mg o 450-500 mg). El biomarcador utilizado para determinar la valoración puede ser cualquier biomarcador apropiado. Por ejemplo, el biomarcador puede ser un biomarcador de eficacia, un biomarcador de seguridad o una combinación de los mismos. El biomarcador puede ser el 17HPC o un metabolito del mismo. El 17HPC o un metabolito del mismo puede ser 17HPC sérico o un metabolito del mismo, 17HPC urinario o un metabolito del mismo, 17HPC salival o un metabolito del mismo. El biomarcador puede ser un esteroide p. ej., progesterona o un metabolito de la misma (suero, salival, urinario). El biomarcador puede ser cualquier biomarcador especificado de esta solicitud o útil de otro modo para determinar las valoraciones. En un ejemplo específico, el biomarcador de valoración es el 17HPC sérico (un parámetro farmacocinético). Por ejemplo, si el 17HPC sérico (p. ej., C_{promedio} , C_{min} , $C_{\text{máx}}$ o cualquier otro parámetro farmacocinético y descrito en particular en el presente documento) está por debajo de un umbral objetivo mínimo, se puede aumentar la dosis diaria de 17HPC, si el 17HPC sérico supera un umbral objetivo máximo, entonces puede disminuirse la dosis diaria de 17HPC, o si el 17HPC sérico está dentro de un intervalo objetivo que se considera suficiente, entonces, se puede mantener la dosis diaria. En un aspecto, el objetivo puede proporcionar una $C_{\text{promedio-24h}}$ de caproato de 17-hidroxiprogesterona superior a aproximadamente 0,05, 0,1, 0,5, 0,7, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 30,0, 35,0, 40,0, 45,0, 50,0 60,0, 75,0 o 100 ng/ml (o, como alternativa, inferior a cualquiera de estos valores o, como alternativa, dentro de un intervalo definido por dos cualquiera de estos valores). Cuando se administra dos veces al día a un sujeto humano, la composición farmacéutica oral proporciona una $C_{\text{promedio-24h}}$ de 17HPC superior a 5,0 ng/ml. En un aspecto, dicha $C_{\text{promedio-24h}}$ del caproato de 17-hidroxiprogesterona se determina mediante un método de análisis por HPLC-MS/MS de muestras del plasma, suero o sangre recogidas tras la administración oral. En un aspecto, la composición farmacéutica oral comprende caproato de 17-hidroxiprogesterona y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde, cuando se mide utilizando un aparato de disolución USP de tipo-II en 900 ml de líquido intestinal simulado que tiene el 0,5 % p/p de laurilsulfato de sodio a 50 rpm a 37 °C, al menos el 20 % del caproato de 17-hidroxiprogesterona se libera de la composición oral a los 60 minutos. La composición farmacéutica oral definida en la reivindicación 1 comprende: caproato de 17-hidroxiprogesterona, y un portador farmacéuticamente aceptable que incluye al menos un tensioactivo hidrófilo, como se define adicionalmente en las reivindicaciones. En un aspecto, la composición farmacéutica oral comprende: caproato de 17-hidroxiprogesterona que tiene un diámetro medio de partículas de aproximadamente 50 micrómetros o menos, y un portador farmacéuticamente aceptable que incluye al menos un tensioactivo hidrófilo. En un aspecto, la composición farmacéutica oral comprende: caproato de 17-hidroxiprogesterona que tiene un diámetro medio de partículas de aproximadamente 50 micrómetros o menos, y un portador farmacéuticamente aceptable que incluye al menos un tensioactivo hidrófilo, en donde, cuando se mide utilizando un aparato de disolución USP de tipo-II en 900 ml de líquido intestinal simulado que tiene el 0,5 % p/p de laurilsulfato de sodio a 50 rpm a 37 °C, al menos el 20 % del caproato de 17-hidroxiprogesterona se libera de la composición oral a los 60 minutos. En un aspecto, la composición farmacéutica oral comprende: caproato de 17-hidroxiprogesterona que tiene un diámetro medio de partículas de aproximadamente 50 micrómetros o menos, y un portador farmacéuticamente aceptable que incluye al menos un tensioactivo hidrófilo; en donde la cantidad de caproato de 17-hidroxiprogesterona es de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 80 % p/p de la composición total; y en donde, cuando se mide utilizando un aparato de disolución USP de tipo-II en 900 ml de líquido intestinal simulado que tiene el 0,5 % p/p de laurilsulfato de sodio a 50 rpm a 37 °C, al menos el 20 % del caproato de 17-hidroxiprogesterona se libera de la composición oral a los 60 minutos. En un aspecto, la composición farmacéutica oral comprende un tensioactivo

hidrófilo, que es un tensioactivo hidrófilo iónico. En un aspecto, la composición farmacéutica oral comprende un tensioactivo hidrófilo, que es un tensioactivo hidrófilo no iónico. En un aspecto, la composición farmacéutica oral comprende un tensioactivo hidrófilo, que es un poloxámero, un éster de ácido graso de sorbitán de polietenglicol, un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de polietenglicol glicerol o una combinación de los mismos.

5 En un aspecto, la composición farmacéutica oral comprende un tensioactivo hidrófilo, que es laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, una lecitina, una sal biliar o una combinación de los mismos. En un aspecto, la composición farmacéutica oral comprende además polivinilpirrolidona, croscarmelosa, celulosa microcristalina, esteárico de magnesio, dióxido de silicio, ácido esteárico, manitol, un copolímero de alcohol polivinílico, un copolímero de polivinilpirrolidona, un copolímero de polietenglicol, un copolímero de ácido metacrílico o una combinación de los mismos.

10 En un aspecto, la composición farmacéutica oral se formula en forma de polvo, granulado, partículas, perla, microgránulo, espolvoreado, suspensión, solución, comprimido, cápsula o una combinación de los mismos. En un aspecto, la composición farmacéutica oral se formula en forma de cápsula. En un aspecto, la composición farmacéutica oral se formula en forma de comprimido. Como se muestra en el Ejemplo 58, hubo una buena correlación de la $C_{\text{máx}}$ con la C_{promedio} y de la C_{promedio} con el valor C previo a la dosis, lo que permite la valoración en un solo punto (p. ej., basada en los niveles séricos o plasmáticos de 17HPC en un único punto temporal con 0-12 horas tras la administración de una dosis única en estado estacionario (p. ej., a las 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11 u 11,5 horas tras la administración de la dosis única (o dentro de un intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera, o dentro de un intervalo de 0,5 h o 1 h de cualquiera de estos valores))). Por ejemplo, se administra por vía oral a una mujer embarazada con riesgo de parto prematuro, una composición farmacéutica (p. ej., como se describe en el presente documento), en una pauta posológica inicial, hasta alcanzar el estado estacionario (p. ej., 5 o más días, 6 o más días, 7 o más días). La pauta posológica inicial (o, como alternativa, tras la valoración) puede ser, p. ej., 400 mg al día, 450 mg al día, 500 mg al día, 550 mg al día, 600 mg al día, 650 mg al día, 700 mg al día, 750 mg al día, 800 mg al día, 850 mg al día, 900 mg al día, 950 mg al día, 1000 mg al día, 1150 mg al día, 1200 mg al día, 1250 mg al día, 1300 mg al día, 1350 mg al día, 1400 mg al día, 1450 mg al día, 1500 mg al día, 1550 mg al día o 1600 mg al día, (o dentro de un intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera, o dentro de un intervalo de 50 mg o 100 mg de cualquiera de estos valores), p. ej., en una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día. Tras la administración de una dosis única en estado estacionario, se determina el 17HPC plasmático o sérico en el sujeto y si los niveles son demasiado bajos, se aumenta la dosis diaria, si los niveles son demasiado altos, se aumenta la dosis diaria, o si los niveles son adecuados, se mantiene la dosis diaria. La composición farmacéutica puede suministrar la dosis diaria en p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 unidades diarias. Sin embargo, la composición farmacéutica oral para usar de acuerdo con la presente invención es para usar en terapia por administración dos veces al día. En una realización, las composiciones farmacéuticas que contienen 17HPC son para usar en condiciones asociadas con el parto prematuro. Por tanto, en algunos aspectos, se proporciona la composición para usar en el tratamiento del parto prematuro o de una afección asociada al parto prematuro. El uso consiste en administrar por vía oral una composición farmacéutica que comprende 17HPC y un portador farmacéuticamente aceptable (como se define en las reivindicaciones) a una mujer embarazada que experimenta un parto prematuro, con riesgo de parto prematuro o después de un parto prematuro. La composición farmacéutica oral puede reducir el riesgo de parto prematuro, reducir el riesgo de nacimiento prematuro como consecuencia de un parto prematuro, proporcionar un efecto tocolítico, mejorar la tocólisis, proporcionar tocólisis de mantenimiento, reducir los nacimientos prematuros, reducir el riesgo de aborto espontáneo, mejorar los resultados neonatales, prolongar la gestación, mejorar los resultados posnatales, mejorar los resultados maternos, mejorar las puntuaciones de las Escalas Bayley de Desarrollo Infantil (incluye uno o más de motricidad (fina, gruesa o ambas), lenguaje (receptivo, expresivo o ambos) y desarrollo cognitivo), mejorar las puntuaciones en el Cuestionario de Comportamiento Adaptativo Socioemocional, o una combinación de los mismos. La composición farmacéutica para usar en esta realización puede mejorar los resultados neonatales, incluyendo el peso al nacer, la edad gestacional o ambos. La composición farmacéutica para el uso de esta realización puede mejorar los resultados maternos, infantiles y del lactante como se describe en el presente documento.

50 El parto prematuro se refiere a las contracciones regulares del útero que provocan cambios en el cuello uterino y que se producen antes de las 37 semanas de embarazo. Los cambios en el cuello uterino incluyen el borramiento (p. ej., el cuello uterino se adelgaza) y la dilatación (p. ej., el cuello uterino se abre para que el feto pueda entrar en el canal del parto). En un aspecto, el parto prematuro se diagnostica mediante ecografía transvaginal, la fibronectina fetal en el flujo vaginal o ambos. Por consiguiente, en un aspecto, a una mujer embarazada que experimenta un parto prematuro se le administra una composición farmacéutica oral que tiene 17HPC y un portador farmacéuticamente aceptable (como se define además en las reivindicaciones). En otro aspecto, la composición está dispuesta para su uso en la mejora de uno o más de los resultados maternos, infantiles y del lactante. El uso consiste en administrar a una mujer que haya experimentado recientemente un parto prematuro, p. ej., en un plazo de 3 semanas, 2 semanas, 1 semana, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días o 1 día una composición farmacéutica oral que tiene 17HPC y un portador farmacéuticamente aceptable (como se define en las reivindicaciones). La mujer embarazada puede haber tenido un parto prematuro que se detuviera, remitiera o disminuyera sin intervención farmacéutica o, como alternativa, que el parto prematuro se tratara médicaamente con una intervención farmacéutica. En un aspecto, la intervención farmacéutica es sulfato de magnesio o un tocolítico. La dosis diaria de 17HPC y la dosis por unidad son las descritas en el presente documento. En un aspecto específico, la dosis diaria de 17HPC está en un intervalo de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1600 mg. En otro aspecto específico, las formas farmacéuticas unitarias comprenden de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg de 17HPC.

En una realización, se proporciona una combiterapia, que comprende 17HPC oral y un segundo agente. El segundo agente puede ser un agente farmacéutico, una vitamina, un mineral, suplemento, etc.

- 5 En un aspecto, se proporciona una combiterapia, que comprende 17HPC oral y un compuesto seleccionado entre un progestágeno, un corticoesteroide, un tocolítico, un antibiótico, un compuesto de vitamina D o una combinación de los mismos. La combiterapia, en algunos aspectos, consiste en una coformulación de 17HPC oral y un compuesto seleccionado entre un progestágeno, un corticoesteroide, un tocolítico, un antibiótico, un compuesto de vitamina D o una combinación de los mismos. De acuerdo con este aspecto, la coformulación se administra por vía oral a un sujeto que la necesita. Por ejemplo, una coformulación de (1) 17HPC, (2) uno o más de entre un progestágeno, un corticoesteroide, un tocolítico, un antibiótico, un compuesto de vitamina D y (3) un portador farmacéuticamente aceptable se administra a una mujer embarazada. La combiterapia, en algunos aspectos, consiste en una coadministración de 17HPC oral y un compuesto seleccionado entre un progestágeno, un corticoesteroide, un tocolítico, un antibiótico, un compuesto de vitamina D o una combinación de los mismos. La coadministración se refiere a la administración oral de 17HPC y la administración enteral, parenteral o tópica de uno o más de entre un progestágeno, un corticoesteroide, un tocolítico, un antibiótico y un compuesto de vitamina D.
- 10 En un aspecto, se proporciona una combiterapia, que comprende 17HPC oral y un compuesto seleccionado entre un corticosteroide prenatal, agonista del receptor beta-adrenérgico, un bloqueador de los canales de calcio, sulfato de magnesio, un AINE, un antagonista de la oxitocina o una combinación de los mismos. Las composiciones farmacéuticas para el uso de esta realización puede mejorar los resultados maternos, infantiles y del lactante como se describe en el presente documento.
- 15 En un aspecto, se proporciona una combiterapia, que comprende 17HPC oral y un compuesto seleccionado entre un corticosteroide prenatal, agonista del receptor beta-adrenérgico, un bloqueador de los canales de calcio, sulfato de magnesio, un AINE, un antagonista de la oxitocina o una combinación de los mismos. Las composiciones farmacéuticas para el uso de esta realización puede mejorar los resultados maternos, infantiles y del lactante como se describe en el presente documento.
- 20 Las composiciones farmacéuticas que comprenden 17HPC y un portador farmacéuticamente aceptable pueden coformularse o coadministrarse con vitaminas o suplementos prenatales y similares. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden coadministrarse o coformularse con A, B3, B6, C, D, ácido fólico, calcio, hierro, magnesio, manganeso, fósforo, potasio, sodio, zinc, omega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA), docosahexaenoico (DHA) o una combinación de los mismos. Por ejemplo, uno o más de, 400 microgramos (mcg) de ácido fólico, 400 UI de vitamina D, de 200 a 300 mg de calcio, 65-75 mg de vitamina C, 2-4 mg de tiamina, 1-3 mg de riboflavina, 14-25 mg de niacina, 4-8 µm de vitamina B12, 8-12 mg de vitamina E, 13-17 mg de zinc, 15-19 mg de hierro, 140-160 microgramos de yodo pueden coadministrarse con las composiciones farmacéuticas que comprenden 17HPC y un portador farmacéuticamente aceptable descrito en el presente documento. La coadministración no significa necesariamente que las composiciones se administren al mismo tiempo. Por ejemplo, las vitaminas prenatales pueden administrarse una vez al día (o más) y a una hora del día diferente que las composiciones que contienen 17HPC.
- 25 En una realización, se proporcionan composiciones para usar en el tratamiento de una mujer embarazada. De acuerdo con esta realización, se proporciona una terapia que comprende vitamina D y 17HPC oral. En un aspecto, la terapia comprende la administración de 17HPC oral y vitamina D oral a una mujer embarazada. La dosis diaria de 17HPC y la dosis por unidad son las descritas en el presente documento. En un aspecto específico, la dosis diaria de 17HPC
- 30 está en un intervalo de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1600 mg. En otro aspecto específico, las formas farmacéuticas unitarias comprenden de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg de 17HPC. En un aspecto, la dosis diaria de vitamina D es de 200 UI al día o mayor. En otro aspecto, la dosis diaria de vitamina D es de 400 UI al día o mayor. En otro aspecto, la dosis diaria de vitamina D es de 600 UI al día o mayor. En otro aspecto, la dosis diaria de vitamina D es de 800 UI al día o mayor. En otro aspecto, la dosis diaria de vitamina D es de 1000 UI al día o mayor. En otro aspecto, la dosis diaria de vitamina D es de 1500 UI al día o mayor. En otro aspecto, la dosis diaria de vitamina D es de 2000 UI al día o mayor. En otro aspecto, la dosis diaria de vitamina D es de 3000 UI al día o mayor. En otro aspecto, la dosis diaria de vitamina D es de 4000 UI al día o mayor. En otro aspecto, la dosis diaria de vitamina D es de 5000 UI al día o mayor. En otro aspecto, la dosis diaria de vitamina D es de 4000 UI al día o mayor. En otro aspecto, la dosis diaria de vitamina D es de 6000 UI al día o mayor. En otro aspecto, la dosis diaria de vitamina D es de 450 a 8000 UI al día o mayor. En otro aspecto, la dosis diaria de vitamina D es de 450 a 3000 UI al día o mayor. En otro aspecto, la dosis diaria de vitamina D es de 450 a 2000 UI al día o mayor. En otro aspecto, la dosis diaria de vitamina D se basa, al menos en parte, en los niveles séricos de vitamina D del primer, segundo o tercer trimestre de la mujer embarazada. Por ejemplo, en un aspecto, la dosis de vitamina D se selecciona de manera que el nivel de vitamina D en suero esté dentro de un intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 nmol/l. En otro aspecto, la dosis de vitamina D se selecciona de manera que el nivel de vitamina D en suero sea superior a aproximadamente 50 nmol/l. En otro aspecto, la dosis de vitamina D se selecciona de manera que el nivel de vitamina D en suero sea superior a aproximadamente 75 nmol/l. En otro aspecto, la dosis de vitamina D se selecciona de manera que el nivel de vitamina D en suero sea superior a aproximadamente 100 nmol/l. En otro aspecto, la dosis de vitamina D se selecciona de manera que el nivel de vitamina D en suero sea superior a aproximadamente 125 nmol/l. En otro aspecto, la dosis de vitamina D se selecciona de manera que el nivel de vitamina D en suero sea superior a aproximadamente 150 nmol/l. En otro aspecto, la dosis de vitamina D se selecciona de manera que el nivel de vitamina D en suero sea superior a aproximadamente 175 nmol/l. En un aspecto, la dosis diaria de vitamina D se selecciona de manera que el nivel de vitamina D en suero esté dentro de un intervalo de aproximadamente 50 nmol/l a aproximadamente 200 nmol/l. En otro aspecto, la dosis de vitamina D se selecciona de manera que el nivel de vitamina D en suero sea superior a aproximadamente 500, 400, 300 o 200 nmol/l. En un aspecto, el nivel sérico de la mujer embarazada se titula en un
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

- intervalo o valor seleccionado. Por ejemplo, se administra a la mujer embarazada una dosis de vitamina D, p. ej., 200 UI al día y se determina que esta dosis diaria no le ha proporcionado suficiente vitamina D. A continuación, se puede aumentar la dosis, p. ej., en 50 UI o más, 100 UI o más, 200 UI o más, 300 UI o más, hasta alcanzar el nivel deseado de vitamina D. Como alternativa, la dosis diaria de vitamina D puede reducirse hasta el intervalo objetivo de forma similar. En un aspecto, la vitamina D sérica es 25-hidroxivitamina D (los niveles o intervalos objetivo de vitamina D sérica son para la 25-hidroxivitamina D). En un aspecto, la composición farmacéutica que se administra comprende colecalciferol o ergocalciferol. En un aspecto, la composición farmacéutica que se administra comprende alfalcacitol, calcifediol, calcitriol, dihidrotaquisterol o combinaciones de los mismos. En un aspecto, la composición farmacéutica que se administra comprende colecalciferol, alfalcacitol, calcifediol, calcitriol, dihidrotaquisterol o una combinación de los mismos y 17HPC. En un aspecto, la cantidad de vitamina D que se administra es adicional a la que aportan las vitaminas o los suplementos prenatales a la mujer embarazada. En un aspecto, la composición farmacéutica que se administra comprende al menos 50 UI de colecalciferol y al menos 50 mg de 17HPC. En un aspecto, la composición farmacéutica que se administra comprende de 50 UI a 400 UI de colecalciferol y de 100 mg a 450 mg de 17HPC. En un aspecto, la composición de la combinación se formula para la administración parenteral. En otro aspecto, la composición de la combinación se formula para su administración oral. En un aspecto, la dosis diaria comprende al menos 200 UI de colecalciferol y al menos 200 mg de 17HPC. En un aspecto, la dosis diaria comprende de 200 UI a 4000 UI de colecalciferol y de 400 mg a 1600 mg de 17HPC. En un aspecto, la dosis diaria comprende de 200 UI a 4000 UI de colecalciferol y de 550 mg a 1600 mg de 17HPC. La composición de acuerdo con esta realización proporciona una o más de una mejora en los resultados maternos, infantiles y del lactante con respecto a una mujer embarazada. En un aspecto, la mujer embarazada tiene riesgo de sufrir parto prematuro debido a bajo peso al nacer previo o parto prematuro, aborto espontáneo múltiple en el segundo trimestre, exposición al humo de tabaco o a residuos de humo de tabaco, uso de tabaco sin humo, uso, abuso o dependencia de sustancias, uso, abuso o dependencia del alcohol, estrés, ansiedad, depresión, baja estatura, mal estado nutricional, aumento insuficiente de peso durante el embarazo, bajo peso antes del embarazo/bajo índice de masa corporal, edad materna avanzada, bajo nivel socioeconómico, aborto inducido previo en el primer trimestre, factores familiares e intergeneracionales, antecedentes de infertilidad, nuliparidad, anomalías placentarias, anomalías cervicales y uterinas, hemorragia gestacional, retraso del crecimiento intrauterino, exposición en el útero al dietilestilbestrol, gestaciones múltiples, sexo del bebé (p. ej., feto masculino), infecciones urogenitales, preeclampsia o combinaciones de los mismos.
- Se divulga un tratamiento que comprende la inyección intramuscular de vitamina D y 17HPC a una mujer embarazada. Según un ejemplo, a una mujer embarazada se le administran de 100 mg/ml a 500 mg/ml de 17HPC a la semana y de 10.000 UI a 300.000 UI de colecalciferol a la semana. De acuerdo con otro ejemplo, a una mujer embarazada se le administran de 100 mg/ml a 500 mg/ml de 17HPC a la semana y de 10.000 UI a 100000 UI de colecalciferol a la semana. De acuerdo con otro ejemplo, a una mujer embarazada se le administran de 100 mg a 500 mg de 17HPC a la semana y de 10.000 UI a 50.000 UI de colecalciferol a la semana. En un aspecto, la vitamina D y el 17HPC se coformulan para inyección i.m. En otro aspecto, la vitamina D y el 17HPC se formulan por separado. Los valores descritos en el presente documento pueden ser para una semana, dos semanas, tres semanas o más. Por ejemplo, se puede proporcionar una dosis de dos semanas, que sería el doble de la dosis de una semana. De acuerdo con un aspecto, a una mujer embarazada se le administra desde una dosis de aproximadamente 200 mg a 300 mg (p. ej., 1 ml de 250 mg/ml de 17 HPC) de 17HPC a la semana y una dosis de 10.000 UI a 50.000 UI de colecalciferol a la semana. El 17HPC, el colecalciferol, o ambos, pueden formularse para inyección i.m. en un vehículo que tenga un aceite adecuado para inyección i.m. y, opcionalmente, un solubilizante. Por ejemplo, el aceite puede ser de ricino u otro aceite vegetal adecuado (p. ej., aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de hierbabuena, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado y triglicéridos de cadena media de aceite de coco, y aceite de semilla de palma)). La formulación puede incluir uno o más benzoatos de bencilo, alcohol bencílico. La formulación puede incluir un tensioactivo (p. ej., tensioactivo no iónico) o uno o más aditivos opcionales. Sin embargo, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral para usar.
- Algunos ejemplos de agonistas de los receptores beta-adrenérgicos incluyen, pero sin limitación, fenoterol, terbutalina, salbutamol y nifedipino. Algunos ejemplos de AINE incluyen, pero sin limitación, indometacina, ketorolaco y sulindaco. Un ejemplo de bloqueante de los canales de calcio incluye, aunque no de forma limitativa, nifedipina. Un ejemplo de antagonista de la oxitocina incluye, aunque no de forma limitativa, atosibán. Algunos ejemplos de corticosteroides prenatales incluyen, pero sin limitación, betametasona y dexametasona. Algunos ejemplos de antibióticos incluyen, pero sin limitación, ampicilina y penicilina. Algunos ejemplos de compuestos de vitamina D incluyen, pero sin limitación, colecalciferol y ergocalciferol. Algunos ejemplos de progestágenos incluyen, pero sin limitación, progesterona y dydrogesterona.
- El nifedipino puede administrarse a, p. ej., una dosis oral inicial de 20 mg seguida de 10-20 mg de tres a cuatro veces al día, ajustada en función de la actividad uterina durante un máximo de 48 horas. Las dosis totales superiores a 60 mg parecen estar asociadas a un aumento de los efectos adversos. El atosibán puede administrarse, p. ej., como una dosis inicial en bolo de 6,75 mg en 1 minuto, seguida de una infusión de 18 mg/hora durante 3 horas, a continuación, 6 mg/hora durante un máximo de 45 horas (hasta un máximo de 330 mg).
- En una realización, la composición farmacéutica oral es para administrar por vía oral a una mujer embarazada una composición farmacéutica que tiene 17HPC y un portador farmacéuticamente aceptable cuando la mujer embarazada

está en riesgo de parto prematuro debido a bajo peso al nacer anterior o parto prematuro, aborto espontáneo múltiple en el segundo trimestre, exposición al humo de tabaco o a residuos de humo de tabaco, uso de tabaco sin humo, uso, abuso o dependencia de sustancias, uso, abuso o dependencia del alcohol, estrés, ansiedad, depresión, baja estatura, mal estado nutricional, aumento insuficiente de peso durante el embarazo, bajo peso antes del embarazo/bajo índice de masa corporal, edad materna avanzada, bajo nivel socioeconómico, aborto inducido previo en el primer trimestre, factores familiares e intergeneracionales, antecedentes de infertilidad, nuliparidad, anomalías placentarias, anomalías cervicales y uterinas, hemorragia gestacional, retraso del crecimiento intrauterino, exposición en el útero al dietilestilbestrol, gestaciones múltiples, sexo del bebé, infecciones urogenitales, preeclampsia o combinaciones de los mismos.

En el presente documento, se proporciona el éster de 17-hidroxiprogesterona (p. ej., caproato de 17-hidroxiprogesterona) que es cristalino. En la composición farmacéutica oral para el uso de la presente invención, el éster de 17-hidroxiprogesterona es caproato de 17-hidroxiprogesterona. El éster de 17-hidroxiprogesterona cristalino (caproato de 17-hidroxiprogesterona) puede tener una forma cristalina en particular, un solvato de una forma cristalina, un polimorfo, un pseudopolimorfo, un solvato farmacéuticamente aceptable o un hidrato. En un aspecto específico, el éster cristalino de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) es una forma cristalina sustancialmente libre de otras formas cristalinas de éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona). En otro aspecto específico, el éster cristalino de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) está sustancialmente libre de éster de 17-hidroxiprogesterona amorfo (caproato de 17-hidroxiprogesterona).

En un aspecto relacionado, se proporciona éster amorfo de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) que está sustancialmente libre de éster de 17-hidroxiprogesterona cristalino (caproato de 17-hidroxiprogesterona).

En el presente documento se proporciona éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) que tiene una característica de tamaño particular. Por ejemplo, en el presente documento, se proporciona un éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) que no está molido o que está molido, micronizado o nanoestructurado. Sin embargo, en la presente invención, el 17HPC está en forma de partículas y tiene un diámetro medio de partículas igual o inferior a 50 µm. Se ha divulgado como referencia que un éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) puede tener un tamaño de partícula inferior a 200 nm ("nanómetros"), de 200 a 500 nm, de 500 a 1000 nm, de 1 a 50 µm ("micrómetro"), de 50 a 250 µm, de 250 a 500 µm, de 500 a 1000 µm o mayor de 1000 µm. Por ejemplo, el éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) puede tener un dso superior a 1000 µm, de 355 a 1000 µm, de 180 a 355 µm, de 125 a 180 µm, de 90 a 125 µm, de 1 a 90 µm o inferior a 1 µm. En un aspecto específico de la presente invención, el tamaño medio de partícula del éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) es de 1 a 40 µm, de 1 a 30 µm o de 1 a 25 µm. Un éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) puede tener generalmente un D₁₀, D₅₀ o D₉₀ que es menor de 200 nm, de 200 a 500 nm, de 500 a 1000 nm, de 1 a 50 µm, de 50 a 250 µm, de 250 a 500 µm, de 500 a 1000 µm o mayor de 1000 µm. En un aspecto particular, el éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) que tiene un tamaño o unas características de tamaño particulares es el éster cristalino de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona). En otro aspecto particular, el éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) que tiene un tamaño o características de tamaño particulares es una forma cristalina del éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) sustancialmente exento de otras formas cristalinas del éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona). En otra más, el éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) que tiene un tamaño o unas características de tamaño particulares es el éster amorfo de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona). En otra más, el éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) que tiene un tamaño o características de tamaño particulares es éster de 17-hidroxiprogesterona amorfo (caproato de 17-hidroxiprogesterona) sustancialmente exento de éster de 17-hidroxiprogesterona cristalino (caproato de 17-hidroxiprogesterona).

Se proporcionan composiciones farmacéuticas que tienen o se preparan a partir de éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, la composición farmacéutica se prepara a partir de o tiene éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender o prepararse a partir de éster de 17-hidroxiprogesterona cristalino (caproato de 17-hidroxiprogesterona), éster de 17-hidroxiprogesterona amorfo (caproato de 17-hidroxiprogesterona) o una combinación de los mismos. La composición farmacéutica comprende o se prepara a partir de una forma cristalina particular, un solvato de una forma cristalina, un polimorfo, un pseudopolimorfo, un solvato farmacéuticamente aceptable o un hidrato de éster de 17-hidroxiprogesterona cristalino (caproato de 17-hidroxiprogesterona). Como alternativa, la composición farmacéutica se prepara a partir de o comprende éster de 17-hidroxiprogesterona amorfo (caproato de 17-hidroxiprogesterona). En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende o se prepara a partir de éster de 17-hidroxiprogesterona (p. ej. caproato de 17-hidroxiprogesterona) cuando el éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) no está molido o está molido, micronizado o nanoestructurado. En aspectos específicos, la composición farmacéutica comprende o se prepara a partir de un éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona), en donde el tamaño medio de las partículas del PA

- es inferior a 200 nm, de 200 a 500 nm, de 500 a 1000 nm, de 1 a 50 µm, de 50 µm a 250 µm, de 250 µm a 500 µm, de 500 µm a 1000 µm, o mayor de 1000 µm. En un aspecto específico, el tamaño medio de partícula del éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) es de 1 a 40 µm, de 1 a 30 µm, de 1 a 25 µm, de 1 a 20 µm, de 1 a 15 µm o de 1 a 10 µm. En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende o se prepara a partir de un éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) que tiene un D₅₀ superior a 1000 µm, de 355 a 1000 µm, de 180 a 355 µm, de 125 a 180 µm, de 90 a 125 µm, de 1 a 90 µm, de 1 a 40 µm, de 1 a 30 µm, o de 1 a 25 µm, o menor de 1 µm. En otro aspecto relacionado, la composición farmacéutica comprende o se prepara a partir de éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) que tiene un D₁₀, D₅₀ o D₉₀ que es menor de 200 nm, de 200 a 500 nm, de 500 a 1000 nm, de 1 a 50 µm, de 50 a 250 µm, de 250 a 500 µm, de 500 a 1000 µm o mayor de 1000 µm. En algunos aspectos específicos, la composición farmacéutica de este apartado está formulada para uso tópico, enteral o parenteral. En algunos aspectos, la composición farmacéutica de este apartado está formulada para administración bucal, sublingual o sublabial. En algunos aspectos específicos, la composición farmacéutica de este párrafo está formulada para administración nasal, rectal o vaginal. La composición farmacéutica puede formularse para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intraespinal, intratecal o intraarterial. Sin embargo, la composición farmacéutica para el uso de la presente invención es para uso oral. En algunos aspectos específicos, la composición farmacéutica de este apartado se formula en forma de líquido para salpicar, solución, suspensión, dispersión, sólido, semisólido, un gel, una loción, una pasta, espuma, pulverizado, suspensión, dispersión, jarabe o pomada. En algunos aspectos específicos, la composición farmacéutica de este apartado se formula en forma de tintura, parche, inyectable u oral. En algunos aspectos, la composición farmacéutica del presente apartado comprende éster de 17-hidroxiprogesterona solubilizado o parcialmente solubilizado (p. ej. caproato de 17-hidroxiprogesterona). En un aspecto, la composición farmacéutica o las formas farmacéuticas unitarias son adecuadas para la administración oral (p. ej., cápsulas o comprimidos).
- En lo anterior, hay que tener en cuenta que la composición farmacéutica oral de la presente invención es para uso oral y comprende 17HPC que está en partículas y tiene un diámetro medio de partícula de 50 µm o menos.
- Los valores D como D₁₀, D₅₀ o D₉₀ se refieren al tamaño de las partículas, p. ej., un D₁₀ de 5 micrómetros se refiere a que el 10 % de las partículas tiene un tamaño igual o inferior a 5 micrómetros; un D₉₀ de 17 micrómetros se refiere a que el 90 % de las partículas tiene un tamaño inferior a 17 micrómetros.
- El PA en estado sólido, p. ej., éster en estado sólido de 17-hidroxiprogesterona (p. ej. caproato de 17-hidroxiprogesterona) descrito en el presente documento, puede existir en diferentes formas cristalinas, así como en formas no cristalinas. Un PA sólido no cristalino se denomina en el presente documento "forma amorfa". que es una disposición desordenada de moléculas de PA. Diferentes formas cristalinas del PA, p. ej., de un éster de 17-hidroxiprogesterona específico (caproato de 17-hidroxiprogesterona), surgen del diferente empaquetamiento de las moléculas de éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) en estado sólido, lo que da como resultado diferentes simetrías de cristal y/o parámetros de celda unitaria. Las formas cristalinas se identifican o caracterizan por cualquier método adecuado, p. ej., difracción de rayos X (véase, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.^a ed., Mack Publishing, Easton Pa., pág. 173 (1990); "The United States Pharmacopeia", 23.^a ed., pág. 1843-1844 (1995)). Tales formas cristalinas diferentes se denominan en el presente documento "formas polimórficas" o "formas no solubles", lo que significa que están prácticamente exentas de disolventes residuales, p. ej., disolventes orgánicos. Si las sustancias incorporan cantidades estequiométricas o no estequiométricas de agua ("hidrato" como se utiliza en el presente documento), o cualquier otro disolvente ("solvato" como se utiliza en el presente documento), en la estructura cristalina, se denominan en el presente documento "forma pseudopolimórfica".
- El término "forma amorfa" como se utiliza en el presente documento en relación con el éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) que es un sólido no cristalino (es decir, no en forma cristalina), que es una disposición desordenada de moléculas de éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona). Normalmente, el éster amorfo de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) no tiene estructura atómica periódica de largo alcance, según se determina por difracción de rayos X en polvo (DRX o DRX). El patrón XRPD del éster amorfo de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) aparece como un halo sin picos distintivos. El material amorfo de algunos compuestos puede obtenerse mediante una serie de métodos conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, calentamiento, enfriamiento por fusión, enfriamiento rápido por fusión, evaporación del disolvente, evaporación rápida de disolvente, desolvatación, sublimación, trituración, criomolienda o liofilización.
- El término "cristal", como se utiliza en el presente documento, se refiere a una estructura sólida, normalmente formada por una solidificación de un PA, que generalmente tiene una estructura atómica regular (formas características y planos de escisión formados por la disposición de las moléculas en un patrón que se denomina "reticulado").
- El término "siembra", como se utiliza en el presente documento, se refiere a iniciar o promover una cristalización utilizando una pequeña cantidad de material.
- Las formas cristalinas de una sustancia pueden obtenerse mediante una serie de técnicas, como se conoce en la técnica. Las técnicas ilustrativas para obtener, producir o fabricar formas cristalinas de éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) incluyen, p. ej., recristalización por fusión, enfriamiento por fusión,

recristalización con disolvente, recristalización en espacios confinados tales como, p. ej., en nanoporos o capilares, recristalización en superficies o plantillas tales como, p. ej., en polímeros, recristalización en presencia de aditivos, tales como, p. ej., contra-moléculas cocrystalinas, desolvatación, deshidratación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor, sublimación, trituración y trituración de gotas de disolvente. En algún aspecto, la forma cristalina del éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) se genera a partir de la recristalización del PA sólido a partir de un disolvente. En un aspecto, el disolvente (para la cristalización o recristalización) es un alcohol (p. ej., etanol, metanol o propanol), ácido graso (p. ej., ácido oleico, ácido linoleico o ácido linoleico), alcano (p. ej., hexano, heptano, pentano o alcano halogenado), aceite (p. ej., aceite vegetal, aceite de ricino o aceite hidrogenado), un éster o cualquier otro disolvente adecuado (p. ej., piridina, benceno o tolueno). En un aspecto, la forma cristalina del éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) se genera a partir de la recristalización del PA sólido a partir de un disolvente en presencia de un agente de siembra. En un aspecto, el agente de siembra es un esteroide. En un aspecto, el agente de siembra es un derivado del 17HPC. En un aspecto, el agente de siembra es un éster de 17-hidroxiprogesterona que no es el éster caproato.

Normalmente, las formas cristalinas de un éster específico de 17-hidroxiprogesterona (p. ej., caproato de 17-hidroxiprogesterona) pueden distinguirse entre sí por una o más propiedades físicas o analíticas, tales como la velocidad de disolución, espectroscopia infrarroja o raman, técnicas de difracción de rayos X, tales como las técnicas de difracción de monocristal y de polvo, RMN en estado sólido (SS-NMR), técnicas térmicas tales como el punto de fusión, análisis térmico diferencial (ATD), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis gravimétrico térmico (TGA) y otros métodos como se ha descrito en cualquier otro sitio de la memoria descriptiva o a disposición del experto. Otros métodos para caracterizar o distinguir un pseudopolimorfo de otro polimorfo isoestructural, pseudopolimorfo, desolvato o anhidrato incluyen el análisis elemental, valoración de Karl-Fisher, análisis dinámico de sorción de vapor, análisis espectroscópico termogravimétrico-infrarrojo (TG-IR), cromatografía de gases con disolvente residual, RMN de ^1H , etc.

Por tanto, en una realización, se dispensa un éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) que tiene una o más propiedades ventajosas en comparación con otras formas, tales como la pureza química, cristalina o polimórfica, mayor cristalinidad, fluidez, solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad, morfología o hábito de cristal, superficie específica y densidad picnométrica, densidad aparente, estabilidad (p. ej., tal como estabilidad química, así como estabilidad térmica y mecánica, con respecto a la conversión polimórfica), estabilidad a la hidratación y/o estabilidad en almacenamiento, un menor grado de higroscopicidad, bajo contenido de disolvente(s) residual(es) y características ventajosas de procesado y manipulación tales como compresibilidad y densidad aparente. El éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) es cristalino, no cristalino o una mezcla de los mismos. En aspectos específicos de esta realización, el éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) en estado sólido tiene una disolución inesperadamente perfeccionada, solubilidad, biodisponibilidad, bioactividad, índice de fluctuación, procesamiento, fabricación, almacenamiento, sabor, color, agregados o gránulos.

El éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) puede ser un éster de 17-hidroxiprogesterona cristalino o no cristalino (caproato de 17-hidroxiprogesterona), o una mezcla de los mismos. En un aspecto específico, el PA en estado sólido es éster de 17-hidroxiprogesterona amorf (caproato de 17-hidroxiprogesterona). El PA en estado sólido es particularmente adecuado para su administración a un ser humano. En un aspecto, el PA en estado sólido es un éster cristalino específico de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) en forma de (p. ej., sustancialmente similar al caracterizado en los ejemplos y las figuras por DRX). En un aspecto específico, el PA en estado sólido es un éster de 17-hidroxiprogesterona cristalino (caproato de 17-hidroxiprogesterona) que tiene el 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 5 %, 2 % o 1 % o menos en peso total de éster de 17-hidroxiprogesterona amorf (caproato de 17-hidroxiprogesterona). En otro aspecto, el PA en estado sólido es un solvato o un pseudopolimorfo de éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona). En otro aspecto, el PA en estado sólido es un polimorfo de éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona). En otro aspecto, el PA en estado sólido es un hidrato de éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona). Aún en otro aspecto, el PA en estado sólido es un éster de 17-hidroxiprogesterona cristalino (caproato de 17-hidroxiprogesterona) en forma de que tiene el 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 5 %, 2 % o 1 % o menos en peso total de PA de otras formas cristalinas de éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona). En un aspecto, el PA en estado sólido es un éster de 17-hidroxiprogesterona cristalino (caproato de 17-hidroxiprogesterona) que tiene un punto de fusión en el intervalo de 110 a 130 °C, de 115 a 125 °C, de 117 a 124 °C, como se determina mediante calorimetría diferencial de barrido. En un aspecto, el PA en estado sólido tiene un punto de fusión determinado por calorimetría diferencial de barrido característico de una forma monocristalina o éster de 17-hidroxiprogesterona no amorf (caproato de 17-hidroxiprogesterona). En un aspecto, el PA en estado sólido es éster de 17-hidroxiprogesterona cristalino (caproato de 17-hidroxiprogesterona) que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 o más picos determinados por DRX correspondientes a los de la Figura 5 (un aspecto, los picos se seleccionan entre los 7 picos más altos del espectro de referencia). De nuevo otro aspecto, el PA en estado sólido es un éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) que tiene el 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 5 %, 2 % o 1 % o menos en peso total de éster de 17-hidroxiprogesterona cristalino (caproato de 17-hidroxiprogesterona). En un aspecto, el PA en estado sólido es éster de 17-hidroxiprogesterona cristalino (caproato de 17-hidroxiprogesterona) que no está molido o está molido, micronizado o nanoestructurado. En un aspecto, el PA en estado sólido es éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) que tiene un D_{50} superior a 1000 μm , de 355 a 1000 μm , de 180 a 355 μm , de 125 a

180 µm, de 90 a 125 µm, de 1 a 90 µm o menor de 1 µm. En un aspecto, el PA en estado sólido es éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) que tiene un tamaño de partícula inferior a 200 nm, de 200 a 500 nm, de 500 a 1000 nm, de 1 a 50 µm, de 50 µm a 250 µm, de 250 µm a 500 µm, de 500 µm a 1000 µm, o mayor de 1000 µm. En un aspecto, el PA en estado sólido es éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) que tiene un D₁₀, D₅₀ o D₉₀ que es menor de 200 nm, de 200 a 500 nm, de 500 a 1000 nm, de 1 a 50 µm, de 50 a 250 µm, de 250 a 500 µm, de 500 a 1000 µm o mayor de 1000 µm. En un aspecto, el éster en estado sólido de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) es una composición que tiene más de 1 g, 2 g, 5 g, 50 g, 500 g, 1 kg, 10 kg, 50 kg, 100 kg, 200 kg, 500 kg, 1000 kg, 2000 kg, 5000 kg o 10.000 kg de éster de 17-hidroxiprogesterona en estado sólido (caproato de 17-hidroxiprogesterona). En un aspecto, el perfil de liberación del éster de 17-hidroxiprogesterona (caproato de 17-hidroxiprogesterona) no cambia sustancialmente en función del tiempo.

Producción de PA amorfos o diferentes formas cristalinas de PA en estado sólido

15 Se describen en el presente documento diferentes formas de PA, en particular el éster de 17-hidroxiprogesterona (que es el caproato de 17-hidroxiprogesterona en la presente invención). La identificación de diferentes formas de PA aporta nuevas propiedades mejoradas relacionadas con el uso del PA.

20 Puede existir una serie de formas diferentes, incluidas las formas cristalinas del éster de 17-hidroxiprogesterona (p. ej., caproato de 17-hidroxiprogesterona). El éster cristalino de 17-hidroxiprogesterona (p. ej., caproato de 17-hidroxiprogesterona) puede producirse de acuerdo con las figuras y como se describe en el presente documento o mediante otros métodos disponibles para el artesano experto habitual a la vista de esta divulgación para obtener formas en estado sólido que tengan propiedades deseables.

25 El éster amorfo de 17-hidroxiprogesterona (p. ej., caproato de 17-hidroxiprogesterona) es otra forma de PA en estado sólido. Existen varias técnicas para preparar éster amorfo de 17-hidroxiprogesterona (p. ej., caproato de 17-hidroxiprogesterona). Por ejemplo, la evaporación súbita, liofilización, enfriamiento por enfriamiento rápido de la masa fundida, secado por pulverización, trituración, los fluidos supercríticos son técnicas no limitantes que pueden utilizarse para fabricar PA amorfos. En algunos aspectos, el éster amorfo de 17-hidroxiprogesterona (p. ej., caproato de 17-hidroxiprogesterona) es metaestable.

Instrumentación experimental y condiciones para analizar PA en estado sólido

35 Se pueden utilizar diversas técnicas para identificar o caracterizar la PA en estado sólido, en particular, éster en estado sólido de 17-hidroxiprogesterona (p. ej. caproato de 17-hidroxiprogesterona).

La espectroscopía Raman por transformada de Fourier ("Raman-FT") es útil para caracterizar e identificar formas en estado sólido de (éster de 17-hidroxiprogesterona (p. ej., caproato de 17-hidroxiprogesterona)). Por ejemplo, las diferentes formas de PA en estado sólido pueden caracterizarse utilizando un instrumento Bruker RFS100, con excitación Nd:YAG de 1064 nm, 300 mW de potencia láser, detector de Ge, utilizando 64 barridos en el intervalo de 25-3500 cm y con una resolución de 2 cm¹. Como entiende el experto habitual en la materia, los parámetros y la instrumentación del FT-Raman pueden modificarse en función del instrumento, el PA en estado sólido y el (los) objetivo(s) del análisis.

40 Otra técnica útil para la caracterización es la difracción de rayos X de potencia ("DRX"). La DRX puede realizarse con un difractómetro de rayos X Bruker D8 Advance con radiación CuKα. Las condiciones estándar de medición son, p. ej., potencia del tubo 35 kV/45 mA; tamaño de paso 0,017° (2θ); tiempo de paso 105 ± 5 s; intervalo de exploración 2°-50° (2θ); rendija de divergencia igual a la variable V12; rotación de muestras; un detector VantecI; el ángulo de apertura de 3°; número de canales 360 ± 10; el eje y muestra el valor intensidad/número de canales del detector activos/s; portamuestras de monocrystal de silicio; y la profundidad/diámetro de la muestra era de 0,1 mm/~12 mm. Como lo entiende el experto habitual en la materia, los parámetros y la instrumentación de DRX en polvo pueden modificarse en función del instrumento, el PA en estado sólido y el (los) objetivo(s) del análisis. En una realización, el éster de 17-hidroxiprogesterona en estado sólido (p. ej., caproato de 17-hidroxiprogesterona) es cristalino o sustancialmente cristalino, como indica la DRX. En la Figura 6 se muestra un ejemplo de espectro de DRX para un éster cristalino o sustancialmente cristalino de 17-hidroxiprogesterona (p. ej., caproato de 17-hidroxiprogesterona). La Figura 5 muestra picos bien definidos correspondientes a ésteres cristalinos o sustancialmente cristalinos de 17-hidroxiprogesterona (p. ej., caproato de 17-hidroxiprogesterona) con poco o ningún PA amorfo (como indica la ausencia de un "halo amorfo" en los espectros en el intervalo de 20-40 grados 2θ). En un aspecto, el PA en estado sólido descrito en el presente documento tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12, o más de los picos que corresponden a los de la Figura 5 (en un aspecto, estos picos se seleccionan entre los 7 picos más altos del espectro de referencia). La espectroscopía infrarroja termogravimétrica por transformada de Fourier ("TG-FTIR") también puede usarse para caracterizar o analizar PA en estado sólido. Por ejemplo, la TG-FTIR puede realizarse con una termo-microbalanza Netzsch TG 209 acoplada a un espectrómetro Bruker FT-IR Vector 22, usando un crisol de aluminio (abierto o con un microorificio), bajo una atmósfera de nitrógeno, y p. ej., a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min en el intervalo de 25 °C a 350 °C. Como entiende el experto habitual en la materia, los parámetros y la instrumentación de la TG-FTIR pueden modificarse en función del instrumento, el PA en estado sólido y el (los) objetivo(s) del análisis.

- La caracterización/análisis del PA también puede realizarse mediante calorimetría diferencial de barrido ("DSC"). Por ejemplo, la DSC puede realizarse con un calorímetro diferencial de barrido Perkin Elmer, usando crisoles de oro cerrados, una velocidad de calentamiento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ o $20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ en un intervalo de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $300\text{ }^{\circ}\text{C}$ (o, por ejemplo, en un intervalo de $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $250\text{ }^{\circ}\text{C}$). Como entiende el experto habitual en la materia, los parámetros y la instrumentación del DSC pueden modificarse en función del instrumento, el PA en estado sólido y el (los) objetivo(s) del análisis.
- La siguiente descripción de los PA en estado sólido debe entenderse como descrita perteneciente a la presente invención solo en la medida en que puedan usarse en la composición farmacéutica oral para usar de acuerdo con la presente invención.
- Por tanto, se proporciona un PA de estado sólido, p. ej., éster de 17-hidroxiprogesterona (p. ej., caproato de 17-hidroxiprogesterona), que tiene un punto de fusión en el intervalo de aproximadamente 50 a $300\text{ }^{\circ}\text{C}$, como se determina por DSC. En una realización más específica, se proporciona un PA en estado sólido que tiene un punto de fusión en el intervalo de aproximadamente 50 a $200\text{ }^{\circ}\text{C}$, como se determina por DSC. En otra realización específica, se proporciona un PA en estado sólido que tiene un punto de fusión en el intervalo de aproximadamente 100 a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, como se determina por DSC. En un aspecto de esta realización, el punto de fusión del PA en estado sólido es característico de una única forma física de PA, p. ej., una única forma cristalina o PA amorfo.
- En otra realización más, se proporciona una composición farmacéutica o forma farmacéutica unitaria que tiene un PA en estado sólido (p. ej., éster de 17-hidroxiprogesterona (p. ej., caproato de 17-hidroxiprogesterona) donde el PA de la composición farmacéutica tiene un punto de fusión en el intervalo de aproximadamente 50 a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, como se determina por DSC. La composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria de esta realización comprende o se prepara a partir de PA en estado sólido y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. En una realización más específica, se proporciona una composición farmacéutica que tiene o está preparada a partir de PA en estado sólido, donde el material de partida PA en estado sólido tiene un punto de fusión en el intervalo de aproximadamente 85 a $145\text{ }^{\circ}\text{C}$, como se determina por DSC.
- En una realización más específica, se proporciona una composición farmacéutica que tiene o está preparada a partir de PA en estado sólido, donde el material de partida en estado sólido tiene un punto de fusión en el intervalo de aproximadamente 110 a $130\text{ }^{\circ}\text{C}$, de 115 a $125\text{ }^{\circ}\text{C}$, de 117 a $124\text{ }^{\circ}\text{C}$, como se determina por DSC.
- En una realización específica, se proporciona una composición farmacéutica que tiene o se prepara a partir de un estado sólido que tiene un punto de fusión de PA en el intervalo de aproximadamente 115 a $125\text{ }^{\circ}\text{C}$, como se determina por DSC. En un aspecto de esta realización, el punto de fusión de la composición farmacéutica o de la forma farmacéutica unitaria no tiene un pico correspondiente al pico del punto de fusión del PA a partir del cual se preparó, determinado por DSC. Por ejemplo, el punto de fusión del PA de partida en estado sólido está en el intervalo de 115 a $125\text{ }^{\circ}\text{C}$ y, cuando se determina el punto de fusión de la composición farmacéutica que comprende el PA, el pico del punto de fusión en el intervalo de 115 a $125\text{ }^{\circ}\text{C}$ desaparece, disminuye o disminuye sustancialmente.
- El análisis de sorción dinámica de vapor (DVS) es otra técnica para caracterizar y analizar el PA. Por ejemplo, el análisis de DVS puede realizarse con un analizador de sorción de vapor de agua DVS-1 de Surface Measurement Systems. Los experimentos pueden realizarse colocando la muestra en un soporte de cuarzo sobre una microbalanza, y dejando que la muestra se equilibre al 50 % de humedad relativa (h.r.) antes de iniciar el programa de humedad predefinido. El programa puede seguir p. ej., en las siguientes etapas: 1 hora al 50 % de h.r.; del 50 % al 0 % de h.r. a un ritmo de cambio del 5 % de h.r. por hora; 5 horas al 0 % de h.r.; 0 % de h.r. al 96 % de h.r. con una variación del 5 % de h.r. por hora; 5 horas al 95 % de h.r.; del 95 % de h.r. al 50 % de h.r. a razón de un cambio del 5 % de h.r. por hora, y seguido de una hora al 50 % de h.r. Como entiende el experto habitual en la materia, los parámetros y la instrumentación del DVS pueden modificarse en función del instrumento, el PA en estado sólido y el (los) objetivo(s) del análisis.
- La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) también es útil para analizar o caracterizar PA. En algunas de las realizaciones, la pureza de la forma amorfa del éster de 17-hidroxiprogesterona (p. ej., caproato de 17-hidroxiprogesterona), medida por cromatografía líquida de alta presión, es superior a aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 90,5 %, aproximadamente el 91,0 %, aproximadamente el 91,5 %, aproximadamente el 92,0 %, aproximadamente el 92,5 %, aproximadamente el 93,0 %, aproximadamente el 93,5 %, aproximadamente el 94,0 %, aproximadamente el 94,5 %, aproximadamente el 95,0 %, aproximadamente el 95,5 %, aproximadamente el 96,0 %, aproximadamente el 96,5 %, aproximadamente el 97,0 %, aproximadamente el 97,5 %, aproximadamente el 98,0 %, aproximadamente el 98,5 %, aproximadamente el 99,0 %, aproximadamente el 99,5 % o aproximadamente el 99,9 % de área total bajo la curva observada a una longitud de onda adecuada, p. ej., aproximadamente 240 nm o aproximadamente 242 nm. En algunas realizaciones, la forma amorfa de éster de 17-hidroxiprogesterona (p. ej., caproato de 17-hidroxiprogesterona) tiene una pureza de aproximadamente el 100,0 % medida por HPLC como área bajo la curva observada a una longitud de onda adecuada, p. ej., a una longitud de onda de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 300 nm, p. ej., aproximadamente 240 nm o 242 nm.
- En algunas de las realizaciones, la pureza de una forma cristalina de éster de 17-hidroxiprogesterona (p. ej., caproato

de 17-hidroxiprogesterona) medida por HPLC es superior a aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 90,5 %, aproximadamente el 91,0 %, aproximadamente el 91,5 %, aproximadamente el 92,0 %, aproximadamente el 92,5 %, aproximadamente el 93,0 %, aproximadamente el 93,5 %, aproximadamente el 94,0 %, aproximadamente el 94,5 %, aproximadamente el 95,0 %, aproximadamente el 95,5 %, aproximadamente el 96,0 %, aproximadamente el 96,5 %, aproximadamente el 97,0 %, aproximadamente el 97,5 %, aproximadamente el 98,0 %, aproximadamente el 98,5 %, aproximadamente el 99,0 %, aproximadamente el 99,5 % o aproximadamente el 99,9 % de área total bajo la curva observada a una longitud de onda adecuada, p. ej., aproximadamente 240 nm o aproximadamente 242 nm. En algunas realizaciones de la invención, la forma cristalina de éster de 17-hidroxiprogesterona (p. ej., caproato de 17-hidroxiprogesterona) tiene una pureza de aproximadamente el 100,0 % medida por HPLC como área bajo la curva observada a una longitud de onda adecuada, p. ej., a una longitud de onda de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 300 nm, p. ej., aproximadamente 240 nm o 242 nm.

Como entiende el experto habitual en la materia, la RMN en estado sólido y otras técnicas pueden utilizarse para analizar o caracterizar PA en estado sólido y formas del mismo en vista de la presente divulgación.

Producción de PA de estado sólido de distintos tamaños

Las composiciones con diferentes tamaños de partículas o distribuciones de tamaños de partículas pueden producirse por cualquier método adecuado. Las técnicas de micronización pueden basarse en la fricción para reducir el tamaño de las partículas; tales métodos incluyen la molienda, el machacado y la trituración. Otra técnica para producir partículas de PA de diferentes tamaños consiste en utilizar fluidos supercríticos en los que el PA se disuelve en un disolvente a alta temperatura y presión y se pulveriza por una boquilla, provocando la formación de partículas PA de tamaños particulares o dentro de intervalos/distribuciones de tamaño particulares. Algunas técnicas básicas de fluidos supercríticos son el proceso RESS (*Rapid Expansion of Supercritical Solutions*, expansión rápida de soluciones supercríticas), el método SAS (*Supercritical Anti-Solvent*, antidisolvente supercrítico) y el método PGSS (*Particles from Gas Saturated Solutions*, partículas de soluciones saturadas de gas).

Análisis del tamaño y la morfología de las partículas

Las partículas de PA en estado sólido pueden analizarse mediante diversas técnicas. Por ejemplo, el tamaño de las partículas puede analizarse mediante espectroscopía de correlación de fotones (PCS, *Photon Correlation Spectroscopy*) utilizando un Malvern ZetaSizer 2000 HS (Malvern Instruments, Malvern, RU). El modo de medición aplicado puede ser, p. ej., Modo Contin-Auto. La PCS proporciona el diámetro medio de la población a granel (media z) y un índice de polidispersidad (IP) que varía de 0 (monodisperso), pasando por 0,10-0,20 (relativamente monodisperso), a >0,5 para la distribución de tamaños en el exterior. El intervalo de medición de la PCS es de aproximadamente 3 nm-3 µm. Como entiende el experto habitual en la materia, los parámetros y la instrumentación del PCS pueden modificarse en función del instrumento, el PA en estado sólido y el (los) objetivo(s) del análisis.

El PA de estado sólido también puede analizarse mediante microscopía electrónica. Las partículas sólidas se depositan en muñones metálicos, a continuación, se colocan en nitrógeno líquido y se secan al vacío. Las partículas liofilizadas se recubren uniformemente de oro. Todas las muestras se examinan para determinar su morfología y propiedades superficiales utilizando un microscopio electrónico de barrido (p. ej., Joel, SEM, JSM-25 SII, Tokio, Japón). El tamaño de partícula, el índice de polidispersidad y el potencial zeta se midieron inicialmente con un analizador láser de tamaño de partículas (Submicron Particle Size Analyser 90 plus, Brookhaven Instrument Co, Holtsville, Nueva York, EE. UU.). Una alícuota de partículas PA en estado sólido puede diluirse con, p. ej., 3 ml de agua desionizada. Las muestras de PA diluidas se cargan en una cubeta de 4 ml y la medición del tamaño de las partículas y del potencial zeta puede realizarse, por ejemplo, a p. ej., temperatura ambiente. Como entiende el experto habitual en la materia, los parámetros y la instrumentación de la microscopía electrónica pueden modificarse en función del instrumento, el PA en estado sólido y el (los) objetivo(s) del análisis.

El tamaño de las partículas también puede estimarse mediante DRX, p. ej., aplicando la ecuación de Sherrer que se refiere a las partículas de tamaño (p. ej., partículas de cristal o cristalitos), en un sólido al ensanchamiento de un pico en un patrón de difracción.

Perfil de liberación de PA en estado sólido

En una realización, el perfil de liberación (p. ej., un perfil que comprende 2, 3, 4, 5 o 6 o más puntos temporales separados cada uno por al menos 5, 10 o 15 minutos o un único punto temporal) del PA de éster de 17-hidroxiprogesterona en estado sólido (p. ej., caproato de 17-hidroxiprogesterona) no cambia sustancialmente en función del tiempo de almacenamiento. En un aspecto, el perfil de liberación del 17HPC en estado sólido no cambia sustancialmente durante un período de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 semanas. En un aspecto, el perfil de liberación de 17-HPC en estado sólido no cambia sustancialmente durante un período de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 meses. En un aspecto, los perfiles de liberación se prueban utilizando un aparato USP tipo 2 a 100 rpm en aproximadamente 1.000 ml de solución de Tritón X-100 al 8 %, 12 % o 16 % en agua a una temperatura específica, p. ej., 20,0, 37,0 o 40,0 °C (± 0,5). En un aspecto, un perfil de liberación que no cambia sustancialmente a lo largo de un período de tiempo se refiere a un perfil de liberación que cambia en menos de

más/menos el 50 %, 40 %, 30 %, 20 % o 10 % o menos de la cantidad de éster de 17-hidroxiprogesterona (p. ej., caproato de 17-hidroxiprogesterona) liberada en uno o más puntos temporales específicos en condiciones específicas.

Composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias ilustrativas

5 Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas orales (p. ej., cápsula o comprimido) descritas en el presente documento preparadas a partir de o que comprenden PA de éster de 17-hidroxiprogesterona sólido (p. ej., caproato de 17-hidroxiprogesterona) pueden incluir una variedad de portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables como es conocido en la técnica, siempre que el portador farmacéuticamente aceptable incluya al menos uno de los establecidos en las reivindicaciones. A continuación, en las Tablas A-E, se ofrecen ejemplos de composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias. Estas tablas describen varias formulaciones que contienen 17HPC. En una realización, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica oral incluye 17HPC y un portador. De acuerdo con un aspecto de esta realización, el portador puede incluir un tensioactivo. En un aspecto, el tensioactivo es un tensioactivo lipófilo o hidrófilo. En un aspecto, el tensioactivo es un tensioactivo iónico o no iónico. Aún en otro aspecto, la composición farmacéutica incluye 17HPC y uno o más de entre un diluyente, material de relleno, aglutinante, adhesivo, disgregante, lubricante, antioxidante, tensioactivo, colorante, aromatizante, agente de recubrimiento, disolvente y agua. En otro aspecto, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria incluye (1) 17HPC, (2) un diluyente y (3) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria incluye (1) 17HPC, (2) un aglutinante y (3) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria incluye (1) 17HPC, (2) un disgregante y (3) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria incluye (1) 17HPC, (2) un lubricante y (3) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria incluye (1) 17HPC, (2) un diluyente, (3) un aglutinante y (4) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria incluye (1) 17HPC, (2) un disgregante y (4) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria incluye (1) 17HPC, (2) un diluyente, (3) un lubricante y (4) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria incluye (1) 17HPC, (2) un aglutinante, (3) un disgregante y (4) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria incluye (1) 17HPC, (2) un lubricante y (4) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria incluye (1) 17HPC, (2) un diluyente, (3) un aglutinante, (4) un disgregante y (5) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria incluye (1) 17HPC, (2) un diluyente, (3) un aglutinante, (4) un lubricante y (5) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria incluye (1) 17HPC, (2) un diluyente, (3) un disgregante, (4) un lubricante y (5) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria incluye (1) 17HPC, (2) un diluyente, (3) un aglutinante, (4) un disgregante y (5) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria incluye (1) 17HPC, (2) un diluyente, (3) un disgregante, (4) un lubricante y (5) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria incluye (1) 17HPC, (2) un diluyente, (3) un aglutinante, (4) un disgregante y (5) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otros aspectos de esta realización, la composición farmacéutica o las formas farmacéuticas orales son como se describen a continuación en las Tablas A-E. En algunos aspectos, el 17HPC está presente en la composición farmacéutica o en la forma farmacéutica unitaria en una cantidad que varía de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 700 mg. En algunos aspectos, el 17HPC está presente en la composición farmacéutica o en la forma farmacéutica unitaria en una cantidad que varía de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 650 mg. En algunos aspectos, el 17HPC está presente en la composición farmacéutica o en la forma farmacéutica unitaria en una cantidad que varía de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg. Normalmente, el peso total de las formas farmacéuticas unitarias descritas en las tablas siguientes (o en cualquier otro sitio de la memoria descriptiva) es superior a 10 mg e inferior a 2000 mg. En algunos aspectos, las formas farmacéuticas unitarias (p. ej., comprimido, comprimido oblongo, cápsula, etc.) como se describe en las tablas siguientes tienen un peso total de 10-100 mg, 100-200 mg, 200-300 mg, 300-400 mg, 500-600 mg, 600-700 mg, 700-800 mg, 800-900 mg, 900-1000 mg, 1000-1100 mg, 1100-1200 mg, 1200-1300 mg, 1300-1400 mg, 1400-1500 mg, 1500-1600 mg 1600-1700 mg, 1700-1800 mg, 1800-1900 mg o 1900-2000 mg. En algunos aspectos, la carga del 17HPC en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias descritas en las tablas siguientes es superior al 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % (o dentro de cualquier intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera (p. ej., 30 %-75 % o 45 %-65 %, etc.)). La carga es la cantidad en mg de 17HPC/cantidad total en mg de la forma farmacéutica unitaria o composición farmacéutica multiplicada por 100. En un aspecto, el 17HPC está presente en forma de partículas, parcialmente solubilizada, totalmente solubilizada o en forma amorfa. En un aspecto, el 17HPC está presente en forma de partículas cristalinas. En un aspecto, la forma de partículas cristalinas del 17HPC tiene un D_{50} de 1000-750, 750-500, 500-250, 250-200, 200-150, 150-100 o 100-50 micrómetros. En un aspecto, la forma de partículas cristalinas del 17HPC tiene un D_{50} de 50-40, 40-30, 30-20, 20-10 o 10-1 micrómetros. En un aspecto, la forma cristalina en partículas del 17HPC tiene un D_{50} de 1000-750, 750-500, 500-250, 250-200, 200-150, 150-100 o 100-50 nanómetros. Sin embargo, en la presente invención, el 17HPC está en forma de partículas y tiene un diámetro medio de partículas igual o inferior a 50 µm. En algunos aspectos de esta realización, la composición

farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria es un polvo, granulado, partículas, perla, microgránulo, espolvoreado, suspensión, solución, comprimido, comprimido oblongo, cápsula o una combinación de los mismos. En algunos aspectos de esta realización, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria es un comprimido matriz. En algunos aspectos de esta realización, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria es un comprimido recubierto o sin recubrir. En algunos aspectos de esta realización, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria es de liberación inmediata o de liberación controlada. En algunos aspectos, la liberación controlada seleccionada puede ser, intermedia, retardada, prolongada, sostenida, pulsátil, gástrica, entérica o colónica. En algunos aspectos de esta realización, la composición farmacéutica de la forma farmacéutica unitaria se administra una vez, dos o tres veces al día a una persona que necesite tratamiento (p. ej., una mujer embarazada).

5 Aún en otro aspecto, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica se administra con comida. En algunos aspectos, la forma farmacéutica oral o composición farmacéutica puede proporcionar una $C_{\text{promedio-24h}}$ de caproato de 17-hidroxiprogesterona superior a aproximadamente 5,0 ng/ml cuando se administra a un sujeto humano (mujer o mujer embarazada) dos veces al día en formas farmacéuticas de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 unidades. En algunos aspectos de esta realización, las composiciones o formas farmacéuticas de caproato de 17-hidroxiprogesterona

10 pueden proporcionar una fluctuación en los niveles de caproato de 17-hidroxiprogesterona inferior a aproximadamente 2000, 1500, 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 175, 150, 140, 130, 120, 110 o 100 ng/ml, o superior a aproximadamente 10, 15, 25, 50, 75, 100, 200, 300 o 400 ng/ml (o dentro de un intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera) en donde la fluctuación se determina por la diferencia de la $C_{\text{máx}}$ media en estado estacionario y la C_{min} media en estado estacionario de caproato de 17-hidroxiprogesterona en plasma o suero o sangre, tras la administración oral. En un aspecto específico, la proporción de $AUC_{(0-24h)}/\text{dosis}$ está entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 10,0 $\text{ng}^*\text{h ml}^{-1}\text{mg}^{-1}$. En un aspecto específico, la proporción de $AUC_{(0-24h)}/\text{dosis}$ está entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 10,0 $\text{ng}^*\text{h ml}^{-1}\text{mg}^{-1}$. En un aspecto específico, la proporción de $AUC_{(0-24h)}/\text{dosis}$ está entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 10,0 $\text{ng}^*\text{h ml}^{-1}\text{mg}^{-1}$. En un aspecto específico, la proporción de $AUC_{(0-24h)}/\text{dosis}$ está entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 10,0 $\text{ng}^*\text{h ml}^{-1}\text{mg}^{-1}$. En un aspecto específico, la proporción de $AUC_{(0-24h)}/\text{dosis}$ está entre aproximadamente 5,0 y aproximadamente 10,0 $\text{ng}^*\text{h ml}^{-1}\text{mg}^{-1}$.

15 En un aspecto específico, la proporción de $AUC_{(0-24h)}/\text{dosis}$ está entre aproximadamente 6,0 y aproximadamente 10,0 $\text{ng}^*\text{h ml}^{-1}\text{mg}^{-1}$. En un aspecto específico, la proporción de $AUC_{(0-24h)}/\text{dosis}$ está entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 10,0 $\text{ng}^*\text{h ml}^{-1}\text{mg}^{-1}$.

20

25

30

Tabla A. 17HPC + Portador

Ingredientes	Composición (% p/p)		
	A	B	C
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (tamaño de partícula >50 μm)	1-99	-	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (micronizado: <15 μm o nanoestructurado: <1 μm)	-	1-99	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (molido, <50 μm)	-	-	1-99
Portador	1-99	1-99	1-99
Disolvente granulante	c.s.	c.s.	c.s.
% de liberación en 1 h	≥ 20	≥ 20	≥ 20

Tabla A1. Composición ilustrativa de tensioactivos, cuando está presente, en portadores

Tensioactivo	Composición en portadores (% p/p)								
	AS1	AS2	AS3	BS1	BS2	BS3	CS1	CS2	CS3
Aditivo lipófilo (p. ej., tensioactivo lipófilo)	100	-	5-95	100	-	5-95	100	-	5-95
Aditivo hidrófilo (p. ej., tensioactivo hidrófilo)	-	100	5-95	-	100	5-95	-	100	5-95

AT: Composición A de la Tabla A + tensioactivo

BT: Composición B de la Tabla A + tensioactivo

35 CT: Composición C de la Tabla A + tensioactivo

Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

40

45

Tabla A2. Composición del soporte ilustrativa

Componente portador	Composición en portadores (% p/p)
Diluyente/material de relleno (p. ej., lactosa, almidón, glucosa, sal de magnesio, cloruro de potasio)	1-50
Aglutinante/adhesivo (p. ej., derivados de la celulosa, almidón, gelatina)	1-50
desgregante (p. ej., derivados de la celulosa, crospovidona, almidón)	1-20
Lubricante/deslizante (p. ej., estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal)	0-5
Antioxidante	0-50
Tensioactivo	0-95
Colorante	0-5
Aromatizante	0-5
Agente de recubrimiento	0-5
Disolvente	0-60
Agua	0-40

Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior

- 5 tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

Tabla B1. Fármaco + diluyente + portadores excepto diluyentes

Ingredientes	Composición (% p/p)		
	A2A	B2A	C2A
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (tamaño de partícula >50 µm)	1-99	-	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (micronizado: <15 µm o nanoestructurado: <1 µm)	-	1-99	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (molido, <50 µm)	-	-	1-99
Diluyente/material de relleno (p. ej., lactosa, almidón, glucosa, sal de magnesio, cloruro de potasio)	1-50	1-50	1-50
Portadores excepto diluyentes	1-50	1-50	1-50
Disolvente granulante	c.s.	c.s.	c.s.
% de liberación en 1 h	≥ 20	≥ 20	≥ 20

- 15 Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

25 Tabla B2. Fármaco + aglutinante + portadores excepto aglutinantes

Ingredientes	Composición (% p/p)		
	A2B	B2B	C2B
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (tamaño de partícula >50 µm)	1-99	-	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (micronizado: <15 µm o nanoestructurado: <1 µm)	-	1-99	-

(continuación)

Ingredientes	Composición (% p/p)		
	A2B	B2B	C2B
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (molido, <50 µm)	-	-	1-99
Aglutinante/adhesivo (p. ej., derivados de la celulosa, almidón, gelatina)	1-50	1-50	1-50
Portadores excepto aglutinantes	1-50	1-50	1-50
Disolvente granulante	c.s.	c.s.	c.s.
% de liberación en 1 h	≥ 20	≥ 20	≥ 20

- Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

Tabla B3. Fármaco + disgregante + Soportes Excepto Desintegrantes

Ingredientes	Composición (% p/p)		
	A2C	B2C	C2C
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (tamaño de partícula >50 µm)	1-99	-	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (micronizado: <15 µm o nanoestructurado: <1 µm)	-	1-99	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (molido, <50 µm)	-	-	1-99
disgregante (p. ej., derivados de la celulosa, crospovidona, almidón)	1-20	1-20	1-20
Portadores excepto desintegrantes	1-80	1-80	1-80
Disolvente granulante	c.s.	c.s.	c.s.
% de liberación en 1 h	≥ 20	>20	≥ 20

- Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

Tabla B4. Fármaco + lbricante + portadores excepto lubricantes

Ingredientes	Composición (% p/p)		
	A2D	B2D	C2D
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (tamaño de partícula >50 µm)	1-99	-	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (micronizado: <15 µm o nanoestructurado: <1 µm)	-	1-99	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (molido, <50 µm)	-	-	1-99
Lubricante/deslizante (p. ej., estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal)	0-5	0-5	0-5
Portadores excepto lubricantes	1-95	1-95	1-95
Disolvente granulante	c.s.	c.s.	c.s.
% de liberación en 1 h	≥ 20	≥ 20	≥ 20

Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior

tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC.

- 5 Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

Tabla C1. Fármaco + diluyente + aglutinante + portadores

Ingredientes	Composición (% p/p)		
	ASA	B3A	C3A
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (tamaño de partícula >50 µm)	1-99	-	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (micronizado: <15 µm o nanoestructurado: <1 µm)	-	1-99	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (molido, <50 µm)	-	-	1-99
Diluyente/material de relleno (p. ej., lactosa, almidón, glucosa, sal de magnesio, cloruro de potasio)	1-50	1-50	1-50
Aglutinante/adhesivo (p. ej., derivados de la celulosa, almidón, gelatina)	1-50	1-50	1-50
Portadores	1-50	1-50	1-50
Disolvente granulante	c.s.	c.s.	c.s.
% de liberación en 1 h	≥ 20	≥ 20	≥ 20

10 Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las

- 15 formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

Tabla C2. Fármaco + diluyente + disgregante + portadores

Ingredientes	Composición (% p/p)		
	A3B	B3B	C3B
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (tamaño de partícula >50 µm)	1-99	-	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (micronizado: <15 µm o nanoestructurado: <1 µm)	-	1-99	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (molido, <50 µm)	-	-	1-99
Diluyente/material de relleno (p. ej., lactosa, almidón, glucosa, sal de magnesio, cloruro de potasio)	1-50	1-50	1-50
disgregante (p. ej., derivados de la celulosa, crosppovidona, almidón)	1-20	1-20	1-20
Portadores	1-50	1-50	1-50
Disolvente granulante	c.s.	c.s.	c.s.
% de liberación en 1 h	≥ 20	≥ 20	≥ 20

20 Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas

- 25 unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

- 30 para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

Tabla C3. Fármaco + diluyente + lubricante + portadores

Ingredientes	Composición (% p/p)		
	A3C	B3C	C3C
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (tamaño de partícula >50 µm)	1-99	-	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (micronizado: <15 µm o nanoestructurado: <1 µm)	-	1-99	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (molido, <50 µm)	-	-	1-99
Diluyente/material de relleno (p. ej., lactosa, almidón, glucosa, sal de magnesio, cloruro de potasio)	1-50	1-50	1-50
Lubricante/deslizante (p. ej., estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal)	0-5	0-5	0-5
Portadores	1-50	1-50	1-50
Disolvente granulante	c.s.	c.s.	c.s.
% de liberación en 1 h	≥ 20	≥ 20	≥ 20

- Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 5 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.
- 10

Tabla C4. Fármaco + aglutinante + disgregante + soportes

Ingredientes	Composición (% p/p)		
	A3D	B3D	C3D
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (tamaño de partícula >50 µm)	1-99	-	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (micronizado: <15 µm o nanoestructurado: <1 µm)	-	1-99	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (molido, <50 µm)	-	-	1-99
Aglutinante/adhesivo (p. ej., derivados de la celulosa, almidón, gelatina)	1-50	1-50	1-50
disgregante (p. ej., derivados de la celulosa, crosovidona, almidón)	1-20	1-20	1-20
Portadores	1-50	1-50	1-50
Disolvente granulante	c.s.	c.s.	c.s.
% de liberación en 1 h	≥ 20	≥ 20	≥ 20

- 15 Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.
- 20

Tabla C5. Fármaco + aglutinante + lubricante + portadores

Ingredientes	Composición (% p/p)		
	A3E	B3E	C3E
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (tamaño de partícula >50 µm)	1-99	-	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (micronizado: <15 µm o nanoestructurado: <1 µm)	-	1-99	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (molido, <50 µm)	-	-	1-99
Aglutinante/adhesivo (p. ej., derivados de la celulosa, almidón, gelatina)	1-50	1-50	1-50
Lubricante/deslizante (p. ej., estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal)	1-5	1-5	1-5
Portadores	1-50	1-50	1-50
Disolvente granulante	c.s.	c.s.	c.s.
% de liberación en 1 h	≥ 20	≥ 20	≥ 20

Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior

- 5 tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

Tabla C6. Fármaco + disgregante + lubricante + portadores

Ingredientes	Composición (% p/p)		
	A3F	B3F	C3F
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (tamaño de partícula >50 µm)	1-99	-	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (micronizado: <15 µm o nanoestructurado: <1 µm)	-	1-99	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (molido, <50 µm)	-	-	1-99
disgregante (p. ej., derivados de la celulosa, crospovidona, almidón)	1-20	1-20	1-20
Lubricante/deslizante (p. ej., estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal)	1-5	1-5	1-5
Portadores	1-75	1-75	1-75
Disolvente granulante	c.s.	c.s.	c.s.
% de liberación en 1 h	≥ 20	≥ 20	≥ 20

- 15 Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

Tabla D1. Fármaco + diluyente + aglutinante + disagregante + portadores

Ingredientes	Composición (% p/p)		
	A4A	B4A	C4A
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (tamaño de partícula >50 µm)	1-99	-	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (micronizado: <15 µm o nanoestructurado: <1 µm)	-	1-99	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (molido, <50 µm)	-	-	1-99
Diluyente/material de relleno (p. ej., lactosa, almidón, glucosa, sal de magnesio, cloruro de potasio)	1-50	1-50	1-50
Aglutinante/adhesivo (p. ej., derivados de la celulosa, almidón, gelatina)	1-50	1-50	1-50
disgregante (p. ej., derivados de la celulosa, crosovidona, almidón)	1-20	1-20	1-20
Portadores	1-50	1-50	1-50
Disolvente granulante	c.s.	c.s.	c.s.
% de liberación en 1 h	≥ 20	≥ 20	≥ 20

Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior

- 5 tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

Tabla D2. Fármaco + diluyente + aglutinante + Lubricante + portadores

Ingredientes	Composición (% p/p)		
	A4B	B4B	C4B
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (tamaño de partícula >50 µm)	1-99	-	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (micronizado: <15 µm o nanoestructurado: <1 µm)	-	1-99	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (molido, <50 µm)	-	-	1-99
Diluyente/material de relleno (p. ej., lactosa, almidón, glucosa, sal de magnesio, cloruro de potasio)	1-50	1-50	1-50
Aglutinante/adhesivo (p. ej., derivados de la celulosa, almidón, gelatina)	1-50	1-50	1-50
Lubricante/deslizante (p. ej., estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal)	0-5	0-5	0-5
Portadores	1-50	1-50	1-50
Disolvente granulante	c.s.	c.s.	c.s.
% de liberación en 1 h	≥ 20	≥ 20	≥ 20

- 15 Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

Tabla D3. Fármaco + diluyente + disgregante + lubricante + portadores

Ingredientes	Composición (% p/p)		
	A4C	B4C	C4C
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (tamaño de partícula >50 µm)	1-99	-	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (micronizado: <15 µm o nanoestructurado: <1 µm)	-	1-99	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (molido, <50 µm) Diluyente/material de relleno (p. ej., lactosa, almidón, glucosa, sal de magnesio, cloruro de potasio)	-	-	1-99
disgregante (p. ej., derivados de la celulosa, crosppovidona, almidón)	1-50	1-50	1-50
Lubricante/deslizante (p. ej., estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal)	1-20	1-20	1-20
Portadores	0-5	0-5	0-5
Disolvente granulante	1-50	1-50	1-50
% de liberación en 1 h	c.s.	c.s.	c.s.
	≥ 20	≥ 20	≥ 20

Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior

- 5 tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

Tabla D4. Fármaco + aglutinante + disgregante + lubricante + portadores

Ingredientes	Composición (% p/p)		
	A4D	B4D	C4D
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (tamaño de partícula >50 µm)	1-99	-	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (micronizado: <15 µm o nanoestructurado: <1 µm)	-	1-99	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (molido, <50 µm)	-	-	1-99
Aglutinante/adhesivo (p. ej., derivados de la celulosa, almidón, gelatina)	1-50	1-50	1-50
disgregante (p. ej., derivados de la celulosa, crosppovidona, almidón)	1-20	1-20	1-20
Lubricante/deslizante (p. ej., estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal)	0-5	0-5	0-5
Portadores	1-50	1-50	1-50
Disolvente granulante	c.s.	c.s.	c.s.
% de liberación en 1 h	≥ 20	≥ 20	≥ 20

- 15 Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

Tabla E. Fármaco + diluyente + aglutinante + disgregante + lubricante + portadores

Ingredientes	Composición (% p/p)		
	A5A	B5A	C5A
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (tamaño de partícula >50 µm)	1-99	-	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (micronizado: <15 µm o nanoestructurado: <1 µm)	-	1-99	-
Caproato de 17-a-hidroxiprogesterona (molido, <50 µm)	-	-	1-99
Diluyente/material de relleno (p. ej., lactosa, almidón, glucosa, sal de magnesio, cloruro de potasio)	1-50	1-50	1-50
Aglutinante/adhesivo (p. ej., derivados de la celulosa, almidón, gelatina)	1-50	1-50	1-50
disgregante (p. ej., derivados de la celulosa, crospovidona, almidón)	1-20	1-20	1-20
Lubricante/deslizante (p. ej., estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal)	0-5	0-5	0-5
Portadores	1-50	1-50	1-50
Disolvente granulante	c.s.	c.s.	c.s.
% de liberación en 1 h	≥ 20	≥ 20	≥ 20

Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 5 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

Como se indica en la tabla anterior, las composiciones farmacéuticas o las formas farmacéuticas unitarias descritas en el presente documento pueden liberar más del 20 % del 17 HPC en una hora cuando se prueban en condiciones adecuadas. La selección de las condiciones depende de una serie de factores que el experto conoce. En un aspecto, la liberación de 17HPC se prueba con un aparato de disolución USP de tipo II utilizando un medio acuoso específico. En un aspecto, el medio acuoso específico es aquel en el que se dan las condiciones de sumidero para la cantidad de 17HPC en la composición farmacéutica o en la forma farmacéutica unitaria. Las condiciones de sumidero se refieren 15 a la capacidad del medio acuoso para disolver completamente toda el 17HPC y viene determinada por la solubilidad de 17HPC en ese medio acuoso en particular. En un aspecto específico, la liberación se determina en 2X, 3X, 4X, 5X, 6X, 7X, 8X o 10X o más condiciones de sumidero. Por ejemplo, 2X se refiere a la capacidad del medio para disolver el doble de la cantidad total de 17HPC en la composición farmacéutica o en la forma farmacéutica unitaria (si la solubilidad de 17HPC fuera de 1 mg/ml en un medio acuoso particular y 1000 ml, entonces sería 2X para 500 mg de 20 17HPC; 4X para 250 mg de 17HPC, etc). En un aspecto, el medio acuoso tiene el 0,5 % (p/p) de laurilsulfato de sodio. En otro aspecto, el medio acuoso es líquido intestinal simulado que tiene el 0,5 % p/p de laurilsulfato de sodio. En otro aspecto, el medio acuoso es 900 ml de líquido intestinal simulado que tiene el 0,5 % en peso de laurilsulfato de sodio. En un aspecto, la liberación se prueba utilizando un aparato USP de tipo II a 50 o 100 rpm en aproximadamente 1000 25 ml de solución de Tritón X-100 al 8 %, 12 % o 16 % en agua a una temperatura específica, p. ej., 20,0, 37,0 o 40,0 °C (± 0,5).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para potenciar una comprensión más clara de ciertas realizaciones de la 35 presente invención, y de ninguna manera se entienden como una limitación al respecto. Salvo que se especifique o mencione lo contrario, todas las composiciones proporcionadas en los ejemplos son con respecto al % p/p de la composición final. Cabe señalar que, a excepción de las composiciones de los ejemplos 1, 7, 10, 17 y 36, el caproato de 17-hidroxiprogesterona de todas las demás composiciones de ejemplo puede estar en forma tratada (molida, micronizada o nanosaturada) o en forma no tratada. El caproato de 17-hidroxiprogesterona de las composiciones 1, 40 7, 10, 17 y 36 está sin tratar para reducir su tamaño (es decir, sin moler, sin micronizar, desmicronizado o no nanoestructurado), y tienen un tamaño medio de partícula superior a 50 micrómetros. Las formas farmacéuticas de los ejemplos correspondientes se sometieron a pruebas de liberación del caproato de 17-hidroxiprogesterona utilizando un aparato USP de tipo II, 50 rpm en 900 ml de líquido intestinal simulado con un 0,5 % en peso de laurilsulfato de sodio a 37 °C. El porcentaje de caproato de 17-hidroxiprogesterona liberado de cada composición se analizó mediante 45 HPLC. Debe entenderse que los siguientes ejemplos son de acuerdo con la presente invención en la medida en que

las composiciones farmacéuticas son para uso oral en tratamiento por administración dos veces al día, contienen de 400 mg a 800 mg de 17HPC, el 17HPC está en forma de partículas y tiene un diámetro medio de partícula de 50 µm o menor, y el portador es como se define en las reivindicaciones.

5 EJEMPLOS 1-6: Composiciones de caproato de 17-hidroxiprogesterona

- Las composiciones de caproato de 17-hidroxiprogesterona que se citan en los Ejemplos 1 a 6 se preparan utilizando los componentes respectivos que se indican en la Tabla I. El Ejemplo 1 es la forma cristalina no tratada de caproato de 17-hidroxiprogesterona envasada en una cápsula de gelatina dura. El Ejemplo 2 es caproato de 17-hidroxiprogesterona micronizado sin portador, envasado en una cápsula de gelatina dura. Los Ejemplos 3-6 se preparan de la siguiente manera: Las cantidades necesarias de cada uno de los componentes de la composición respectiva, excepto el caproato de 17-hidroxiprogesterona, se toman en un recipiente limpio de acero inoxidable y se mezclan a una temperatura de aproximadamente 50 °C a 70 °C utilizando un agitador. Se obtiene una mezcla fundida transparente. La cantidad necesaria de caproato de 17-hidroxiprogesterona se añade a la mezcla transparente y se agita hasta formar una mezcla líquida homogénea. Se dispone un peso predeterminado de la mezcla líquida resultante en cápsulas de tamaño adecuado de acuerdo con la dosis de caproato de 17-hidroxiprogesterona requerida. Las cápsulas se dejan solidificar a temperatura ambiente y, a continuación, se enfajan, se envasan en frascos de polietileno de alta densidad y se cierran con una tapa.
- 10 En la tabla I se muestra el caproato de 17-hidroxiprogesterona liberado en 60 minutos por cada una de las composiciones utilizando los parámetros de prueba de disolución antes mencionados. Además, la Figura 1 muestra la liberación comparativa de los Ejemplos 1 y 2 durante 2 horas. Cabe señalar que los Ejemplos 1 y 2 (caproato de 17-hidroxiprogesterona sin portador) y los Ejemplos 3 a 6 (caproato de 17-hidroxiprogesterona mezclado con al menos un portador) pueden usarse con fines comparativos para ayudar a ilustrar las ventajas de las composiciones y formas farmacéuticas de la presente invención.
- 15
- 20
- 25

TABLA I

Ejemplo n.º	1	2	3	4	5	6
Ingredientes	Composición en % p/p					
Caproato de 17-hidroxiprogesterona	100	100*	12	15	11	18
Aditivo lipófilo: Ej.: Aceite de ricino NF	-	-	53	-	48	-
Aditivo lipófilo: Ej.: Lauroglicol FCC	-	-	35	-	32	-
Aditivo lipófilo: Monolinoleatoide glicerilo, FN	-	-	-	63	-	75
Aditivo hidrófilo: Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, FN	-	-	-	16	-	-
Aditivo hidrófilo: PEG 8000 USP	-	-	-	6	9	7
% de liberación en 60 min	<10	>70	>70	>70	>70	>70

*caproato de 17-hidroxiprogesterona micronizado (distribución granulométrica aproximada: d100 % <25 µm; d50 % <15 µm)

- 30 Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.
- 35
- 40

- 40 La dispersión acuosa de la mezcla que incluye un aditivo lipófilo y un tensioactivo hidrófilo, de estar presente, de los Ejemplos 3 a 6 de la Tabla I pueden ser de turbias a no claras cuando se observan a simple vista. Su absorbancia a 400 nm puede ser superior a 0,1, o superior a 0,3, y/o el tamaño de las partículas de la dispersión puede ser superior a 100 nm. En algunos aspectos, el tamaño promedio de partícula de la dispersión puede ser superior a 250 nm. Cada una de las dispersiones acuosas se prepara mezclando 1 parte de la mezcla de los aditivos del ejemplo correspondiente y 99 partes de un diluyente acuoso. Las composiciones del Ejemplo 3-6 pueden prepararse mezclando los aditivos el caproato de 17 hidroxiprogesterona para obtener una solución o suspensión homogénea. En caso de que se requiera, la mezcla puede calentarse (por ejemplo, hasta aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C) para obtener una solución o lograr una suspensión homogénea. La mezcla puede disponerse en una cápsula.
- 45
- 50

La forma farmacéutica de los Ejemplos 1 y 2 tiene caproato de 17-hidroxiprogesterona en forma de partículas sólidas no micronizadas y micronizadas, respectivamente. El caproato de 17-hidroxiprogesterona puede estar totalmente solubilizado (como en el caso del Ejemplo 3) o parcialmente solubilizado (como en el caso de los Ejemplos 5 y 6). Las formulaciones de la Tabla I, si son líquidas, también pueden formularse para ser una forma farmacéutica sólida llenándolas tal cual o mezcladas con un coadyuvante de solidificación, en una cápsula. Como alternativa, pueden formularse en comprimidos mediante el uso de coadyuvantes de formación de comprimidos adecuados.

- 5 EJEMPLOS 7-10: Composiciones de caproato de 17-hidroxiprogesterona
 10 Las composiciones de caproato de 17-hidroxiprogesterona de los Ejemplos 7 a 10 pueden prepararse utilizando los ingredientes indicados en la Tabla II y alcanzar el rendimiento de liberación indicado.

TABLA II

Ingredientes	Ejemplo n.º	7	8	9	10
Composición en % p/p					
Caproato de 17-hidroxiprogesterona (tamaño de partícula >50 µm)	90-99	-	-	90-99	
Caproato de 17-hidroxiprogesterona micronizado*	-	70-80	-	-	
Caproato de 17-hidroxiprogesterona (molido)	-	-	70-80	-	
Lactosa	1-10	1-20	1-20	30	
Povidona K30	3-6	3-6	3-6	3-6	
Disolvente granulante orgánico (por ejemplo, alcohol)**	-	0 o c.s***	0 o c.s***-	c.s***	
% de liberación en 60 min	<15	>50	>50	>30	

15 * puede sustituirse por caproato de 17-hidroxiprogesterona nanomolido o nanoestructurado.

**eliminado sustancialmente durante el proceso de secado

***Cantidad suficiente para el proceso de granulación en húmedo o para la formación/precipitación *in situ* de caproato de 17-hidroxiprogesterona sólido de liberación rápida

- 20 Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.
- 25 30 Cabe señalar que las composiciones de los Ejemplos 7 a 10 pueden formularse para proporcionar gránulos para comprimir en un comprimido o llenar en una cápsula, sobre, etc., con la inclusión de adyuvantes farmacéuticos apropiados tales como diluyentes, aglutinante, disgregante, lubricantes, aromatizante, etc.

- 35 A diferencia de los Ejemplos 1 y 7, el perfil de liberación del caproato de 17-hidroxiprogesterona de los Ejemplos 8, 9 y 10, mostrado en la Tabla II, ilustra las ventajas del menor tamaño de partícula del caproato de 17-hidroxiprogesterona. Estos ejemplos ilustran además las ventajas de diversos procesos de fabricación, tales como granulación, que produce composiciones sólidas con perfiles adecuados de liberación de caproato de 17-hidroxiprogesterona. En algunas realizaciones, el éster de caproato de las composiciones de los ejemplos de la Tabla II puede sustituirse por otros ésteres de 17-hidroxiprogesterona, tales como acetato o undecanoato.

40 EJEMPLO 11: Comprimidos recubiertos de caproato de 17-hidroxiprogesterona

- 45 Los comprimidos de caproato de 17-hidroxiprogesterona de los Ejemplos 7 a 10 pueden recubrirse además con una solución de recubrimiento que normalmente tiene la composición establecida en la Tabla III, utilizando procedimientos convencionales de recubrimiento de comprimidos conocidos en la técnica hasta un aumento de peso de aproximadamente el 3 al 6 %.

TABLA III

Ingredientes	Composición en % p/p
Polímero (para, p. ej., hipromelosa, Methocel E 5)	8,0
Plastificante (p. ej., polietilenglicol, NF 8000)	0,6
Disolvente de recubrimiento (p. ej., etanol)	54,8
Disolvente de recubrimiento Agua	36,6

- 50 53 El polímero de recubrimiento puede seleccionarse en función de la necesidad de impartir una funcionalidad específica a la forma farmacéutica. Por ejemplo, recubrimiento de película, enmascaramiento del sabor, recubrimiento entérico,

recubrimiento protector, recubrimiento de liberación sostenida, etc., se pueden utilizar todos. Entre los ejemplos ilimitados de polímeros para usar en dichos recubrimientos se incluye la hipromelosa, polietilenglicol, povidona, azúcares, etil celulosas, metacrilatos, ftalatos de celulosa, etc. Muchos adyuvantes de recubrimiento convencionales, tales como el talco, almidón, plastificantes, opacificantes, colorantes, aromatizantes, etc., también pueden usarse junto con polímeros de recubrimiento o azúcares. Los disolventes de recubrimiento pueden variar convenientemente en función del polímero o azúcar de recubrimiento que se aplique.

EJEMPLOS 12-17: Composiciones de caproato de 17-hidroxiprogesterona

- 10 La Tabla IV muestra las composiciones de caproato de 17-hidroxiprogesterona de los Ejemplos 12-17 que pueden prepararse para usar los componentes allí expuestos y el método similar al descrito para los Ejemplos 3-6. La liberación de caproato de 17-hidroxiprogesterona desde la forma farmacéutica se muestra también en la Tabla IV.

TABLA IV

Ejemplo n.º	12	13	14	15	16	17
Ingredientes	Composición, % p/p					
Caproato de 17-hidroxiprogesterona	15	15	14	15	22	25
Aditivo lipófilo (ejemplo caprilato/caprato de glicerilo (Capmul®MCM)	-	85	-	-	-	-
Aditivo lipófilo (p. ej., ácido cáprico)	85	-	-	-	-	-
Aditivo lipófilo (p. ej., monolinoleato de glicerilo)	-		73	65	3	5
Aditivo hidrófilo (p. ej., aceite de ricino hidrogenado Polioxil 40)	-	-	13	15	-	-
Aditivo hidrófilo (p. ej. aceite de ricino Polioxil 35)	-	-	-	-	-	22
Aditivo lipófilo (p. Ej., Palmitoestearato de glicerilo; diestearato de glicerilo. Precirol® ATO 5)	-	-	-	5	-	-
Aditivo hidrófilo (p. Ej., succinato de polietilenglicol tocoferol)	-	-	-	-	22	-
Aditivo lipófilo (p. ej., vitamina E; d,l-a-tocoferol)	-	-	-	-	35	48
Aditivo hidrófilo (p. ej., hipromelosa (4000 mPa.s [4000 cPs]))	-	-	-	-	18	-
% de liberación en 60 min	>40	>40	>40	>40	>30	>40

- 15 Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.
- 20 25 La dispersión acuosa de la mezcla del aditivo lipófilo y el tensioactivo hidrófilo, de estar presente, en los ejemplos mostrados en la Tabla IV pueden ser entre turbia y no clara cuando se observan a simple vista. Su absorbancia a 400 nm puede ser superior a 0,1, o superior a 0,3, y/o el tamaño de las partículas de la dispersión puede ser superior a 100 nm. En algunos aspectos, el tamaño medio de partícula de la dispersión puede ser superior a 250 nm. Cada una de las dispersiones acuosas se prepara mezclando 1 parte de la mezcla de los aditivos del ejemplo correspondiente y 99 partes de un diluyente acuoso.
- 30 35 Las composiciones de la Tabla IV, si son líquidas, pueden formularse como formas farmacéuticas sólidas, introduciéndolas en una cápsula tal cual o mezclándolas con un agente de solidificación tal como el polietilenglicol, diestearato de glicerilo, cera y similares. Cabe señalar que estas composiciones también pueden formularse para obtener gránulos para comprimir en un comprimido o llenar en una cápsula, sobre, etc., con la inclusión de adyuvantes farmacéuticos apropiados tales como diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, aromatizantes, etc.
- 40 En algunas realizaciones, el caproato de 17-hidroxiprogesterona de las composiciones de los ejemplos de la Tabla IV puede sustituirse por otros ésteres de 17-hidroxiprogesterona, tales como acetato de 17-hidroxiprogesterona o undecanoato de 17-hidroxiprogesterona.

EJEMPLOS 18 -23: Composiciones de caproato de 17-hidroxiprogesterona

5 La Tabla V muestra varias composiciones de caproato de 17-hidroxiprogesterona como se menciona en los Ejemplos 18-23 que pueden prepararse usando los componentes allí expuestos.

TABLA V

Ejemplo n.º	18	19	20	21	22	23
INGREDIENTE	Composición, % p/p					
Caproato de 17-hidroxiprogesterona	9	7	6	8	8	6
Tensioactivo hidrófilo (p. ej. Tween 80)	1	1	1	4	1	1
Tensioactivo hidrófilo (p. ej. Laurilsulfato de sodio)	4	4	3	1	4	3
Polímero hidrófilo (p. ej. HPMC)	-	15	26	5	-	25
Polímero entérico (p. ej. Eudragit)	-	-	-	-	-	4
Polímero hidrófobo (p. ej. etilcelulosa)	-	-	-	-	5	-
Diluyentes/adyuvantes de procesamiento	86	73	64	82	82	61
Total	100	100	100	100	100	100

10 La Tabla VI muestra varias realizaciones específicas de diferentes formas farmacéuticas (DF-1 a DF-9) que contienen caproato de 17-hidroxiprogesterona que pueden conseguirse mediante diversas combinaciones de las composiciones mostradas en la Tabla V. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC.

15 Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

20

TABLA VI

Composición de ejemplo n.º	Forma farmacéutica								
	DF-1	DF-2	DF-3	DF-4	DF-5	DF-6	DF-7	DF-8	DF-9
	Composición, % p/p								
18	100	50	50	50	30	-	-	30	50
19	-	50	-	-	-	-	-	-	-
20	-	-	50	-	-	100	-	30	-
21	-	-	-	50	-	-	-	40	50
22	-	-	-	-	-	-	100	-	-
23	-	-	-	-	70	-	-	-	-
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100

- A las composiciones anteriormente ilustradas pueden aplicarse métodos adicionales de formación de comprimidos conocidos en la técnica.
- Los excipientes mostrados son ejemplos de clases de excipientes que pueden usarse
- La forma del fármaco puede intercambiarse con otras formas tales como micronizada, tamizada, molida, amorfía, nanoestructurada, etc.

30

Las formas farmacéuticas anteriores DF-1 a DF-9 pueden ser unidades particuladas únicas o múltiples en una cápsula o como unidades particuladas únicas o múltiples comprimidas en un solo comprimido o comprimidos de varias capas.

35

Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

40

EJEMPLOS 24-28: Composiciones de caproato de 17-hidroxiprogesterona

La Tabla VII muestra las composiciones de caproato de 17-hidroxiprogesterona mencionadas en los Ejemplos 24-28 que pueden prepararse usando los componentes allí expuestos, y su rendimiento de liberación.

5

TABLA VII

Ejemplo n.º	24	25	26	27	28
INGREDIENTE	Composición (mg por forma farmacéutica)				
17-hidroxiprogesterona	50	50	50	50	50
Tensioactivo hidrófilo (p. ej., Tween 80)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Tensioactivo hidrófilo (p. ej., Laurilsulfato de sodio)	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Polímero hidrófilo (p. ej., HPMC)	125	65	90	-	3
Polímero entérico (p. ej., Eudragit)	-	-	-	-	5
Adyuvantes del procesamiento de recubrimientos (p. ej., plastificante, antiadherente)	-	-	-	-	2
Diluyentes/adyuvantes de procesamiento (p. ej., aglutinante, disgregante, diluyente, deslizante, lubricante)	25	25	35	35	35
Total	215	155	190	100	110
% de liberación en 60 minutos	>25	>40	>40	100	>30

- A las composiciones anteriormente ilustradas pueden aplicarse métodos adicionales de formación de comprimidos conocidos en la técnica.
- Los excipientes mostrados son ejemplos de clases de excipientes que pueden usarse, adyuvantes de procesamiento como aglutinantes, disgregantes, diluyentes, deslizantes, lubricantes y adyuvantes de recubrimiento comúnmente conocidos en la técnica que pueden usarse.
- La forma del fármaco puede intercambiarse con otras formas tales como micronizada, tamizada, molida, amorfa, nanoestructurada, etc.
- Las formas farmacéuticas anteriores pueden ser una o varias unidades de partículas en una cápsula o como una o varias unidades de partículas comprimidas en forma de un comprimido monolítico/matríz o comprimidos multicapa.

En el Ejemplo 28, la forma farmacéutica se expone primero a aproximadamente 250 ml de líquido gástrico simulado (LGS) sin enzima durante los primeros 30 minutos, seguidos de la exposición a 900 ml de SLS al 0,5 % en peso en agua a un pH que tiene aproximadamente 6,8.

Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

EJEMPLOS 29-35: Composiciones de caproato de 17-hidroxiprogesterona

La Tabla VIII muestra composiciones de caproato de 17-hidroxiprogesterona y datos de liberación en el transcurso de 60 min para los Ejemplos 29-35 que pueden prepararse mediante el uso de los componentes allí expuestos y el método similar al descrito para los Ejemplos 12-17. Asimismo, las Figuras 2 y 3 muestran el perfil de liberación en el transcurso de dos horas para los Ejemplos 31 y 34 en comparación con el Ejemplo 1 respectivamente.

TABLA VIII

Ejemplo n.º	29	30	31	32	33	34	35
Ingredientes	Composición, % p/p						
Caproato de 17-hidroxiprogesterona	25	20	7	7	8	16	25
Aditivo lipófilo (p. ej. benzoato de bencilo)	48	45	-	-	-	29	53
Aditivo hidrófilo (p. ej. alcohol bencílico)	2	2	-	-	-	-	2
Aditivo lipófilo (p. ej. aceite de ricino)	25	23	-	-	-	-	-

40

(continuación)

Ejemplo n. ^º	29	30	31	32	33	34	35
Ingredientes	Composición, % p/p						
Aditivo lipófilo (p. ej., glicéridos de maíz)	-	-	-	-	67	-	
Aditivo lipófilo (p. ej. Caprilato/caprato de glicerilo; Capmul®MCM)	-	-	51	48	-	17	-
Aditivo lipófilo (p. ej., ácido cáprico)	-	-	-	-		-	-
Aditivo hidrófilo (p. ej., aceite de ricino hidrogenado Polyoxyl 40)	-	10	42	40	25	38	10
Aditivo hidrófilo (p. ej., polietilenglicol 8000)	-	-	-	5	-	-	10
% de liberación en 60 min	>25	>25	>90*	>80	>60	>60	>25

* % liberado en 30 minutos

Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 5 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

15 Las composiciones anteriores pueden formularse para presentar perfiles de liberación inmediata o controlada. La dispersión acuosa de la mezcla del aditivo lipófilo y el tensioactivo hidrófilo, de estar presente, en los ejemplos de la Tabla-VIII pueden ser entre turbia y no clara cuando se observa a simple vista. Su absorbancia a 400 nm es superior a 0,1, en algunos casos, superior a 0,3, y/o el tamaño promedio de las partícula de la dispersión puede ser superior a 100 nm en algunos aspectos. En otros aspectos, el tamaño promedio de partícula de la dispersión puede ser superior a 250 nm. Cada una de las dispersiones acuosas se prepara mezclando 1 parte de la mezcla de los aditivos y tensioactivos del ejemplo correspondiente y 99 partes de un diluyente acuoso.

20 Como puede verse en los Ejemplos 29, 30 y 35 anteriores, utilizando benzoato de bencilo y/o alcohol bencílico, puede conseguirse una mayor carga de fármaco (p. ej., ≥20 % p/p de caproato de 17-hidroxiprogesterona) con las características de liberación deseadas. El caproato de 17-hidroxiprogesterona puede permanecer totalmente solubilizado (Ejemplos 29, 30, 31 y 33) o puede solubilizarse parcialmente (Ejemplos 32, 34 y 35) en las composiciones. Además, cuando se observa a simple vista la dispersión acuosa de las mezclas que tiene un aditivo lipófilo y el tensioactivo hidrófilo, de estar presente, como se menciona en los Ejemplos 29-31 y 33-35 puede ser entre turbia y no clara. En algunos casos, su absorbancia a 400 nm es superior a 0,1 o incluso superior a 0,3. Además, el tamaño de partícula promedio de la dispersión puede ser superior a 100 nm o incluso superior a 250 nm. Cada una de las dispersiones acuosas se prepara mezclando 1 parte de la mezcla de los aditivos y tensioactivos del ejemplo correspondiente y 99 partes de un diluyente acuoso.

25 En algunos aspectos, caproato de 17-hidroxiprogesterona en las composiciones de los ejemplos de la Tabla VIII puede sustituirse con otros ésteres de 17-hidroxiprogesterona, tales como acetato de 17-hidroxiprogesterona o undecanoato de 17-hidroxiprogesterona.

30 Las composiciones de los Ejemplos 3, 31, 32, 33 y 34 pueden, en algunos aspectos, administrarse también en forma de líquido oral. Estas composiciones también pueden administrarse por vía oral tras una mezcla/dilución adecuada con un diluyente tal como el agua, leche, zumos de frutas, bebidas y similares justo antes de su administración.

35 40 En determinadas realizaciones, el contenido de las composiciones anteriores puede adsorberse en algunos diluyentes y excipientes adicionales y comprimirse en forma de comprimidos.

EJEMPLO 36: comprimidos de caproato de 17-hidroxiprogesterona

45 El caproato de 17-hidroxiprogesterona que contiene gránulos para formar comprimidos que tienen los componentes establecidos en la Tabla IX puede prepararse mediante métodos de granulación en húmedo. Por consiguiente, el caproato de 17-hidroxiprogesterona, la celulosa microcristalina y la croscarmelosa sódica se pasan por un tamiz ASTM de malla n.^º 40 y se mezclan en un granulador de baja cizalla para formar una mezcla uniforme. Se puede usar una solución aglutinante de almidón 1500 en agua desionizada para granular la mezcla de polvo seco hasta un criterio de valoración de la granulación típico. El granulado húmedo secado mediante un secador de bandejas o un secador de aire fluido puede ser calibrado/cribado, lubricado con Aerosil 200 y estearato de magnesio, y comprimido en comprimidos.

Ingredientes	Composición en % p/p
Caproato de 17-hidroxiprogesterona (sin tratar)	28
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	52,5
Croscarmelosa de sodio	10
Almidón pregelatinizado (Almidón 1500)	8
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	0,5
Esterato de magnesio	1

Los comprimidos del Ejemplo 36 presentan menos del 20 % de caproato de 17-hidroxiprogesterona liberado en los primeros 60 minutos cuando se probaron con un aparato USP de tipo II, a 50 rpm en 900 ml de líquido intestinal simulado con un 0,5 % en peso de laurilsulfato de sodio a 37 °C. Considerando que, cuando se utiliza el caproato de 17-hidroxiprogesterona micronizado (con un tamaño de partícula d100 % de aproximadamente 50 µm o menor) con o sin tensioactivo en la fórmula anterior, puede observarse una liberación de al menos el 40 % de caproato de 17-hidroxiprogesterona después de los 60 minutos.

EJEMPLOS 37-42: Composiciones de caproato de 17-hidroxiprogesterona

Los Ejemplos 37-39 de la Tabla X tienen aditivos hidrófilos como portadores. Los Ejemplos 37, 38 y 39 se preparan mediante un proceso de granulación en húmedo con disolvente orgánico tal como etanol o etanol y agua como líquido de granulación. Pueden disolverse en el líquido de granulación cantidades parciales o totales de algunos de sus aditivos hidrófilos (p. ej. povidonas, plurónicos, tensioactivos, etc.). Opcionalmente, el éster de 17-hidroxiprogesterona

(p. ej., caproato de 17-hidroxiprogesterona) puede solubilizarse o suspenderse en el líquido de granulación. Este líquido de granulación puede verterse a continuación sobre los soportes hidrófilos adsorbentes (p. ej., celulosas, lactosa, etc.) con una mezcla de baja cizalla. Los gránulos pueden secarse bajo una corriente suave de aire a temperatura ambiente. Los gránulos secos se pasan por la malla ASTM n.º 40 y se envasan en cápsulas del tamaño adecuado o se comprimen en comprimidos según la concentración requerida de caproato de 17-hidroxiprogesterona por unidad de dosificación.

Las composiciones de caproato de 17-hidroxiprogesterona de los Ejemplos 40-42 pueden prepararse para usar los componentes establecidos en la Tabla X y según el método siguiente: Se toman las cantidades necesarias del componente inactivo respectivo y del caproato de 17-hidroxiprogesterona en un recipiente limpio de acero inoxidable y se mezclan suavemente a una temperatura de aproximadamente 50 °C a 70 °C utilizando un agitador, para obtener una mezcla homogénea. Se dispone un peso predeterminado de la mezcla resultante en una cápsula de gelatina dura y se deja solidificar a temperatura ambiente.

Se comprueba la liberación del caproato de 17-hidroxiprogesterona en las formas farmacéuticas de cada Ejemplo 37-42 utilizando un aparato USP de tipo II, a 50 rpm en 900 ml de líquido intestinal simulado con un 0,5 % en peso de laurilsulfato de sodio a 37 °C. El porcentaje de caproato de 17-hidroxiprogesterona liberado de cada composición se analiza mediante HPLC. Los resultados de las pruebas de liberación se muestran también en la Tabla X.

Cabe señalar que las composiciones de los Ejemplos 37-42 pueden formularse para obtener formas farmacéuticas en comprimidos con la inclusión de adyuvantes de formación de comprimidos convencionales apropiados, tales como diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, etc., según sea necesario.

TABLA X

Ejemplo n.º	37	38	39	40	41	42
Ingredientes	Composición en % p/p					
Caproato de 17-hidroxiprogesterona	45	40	40	75	34	60
PEG 8000 USP	-	-	-	10	29	40
Laurilsulfato de sodio	10	9	9	10	-	-
Celulosa microcristalina*,	45	40	37	-	-	-
Pluronic F 68	0	11	11	-	-	-
Polivinilpirrolidona (Povidona K 30)	0	0	3	5	37	-
% de liberación en 60 min	>40	>40	>40	>40	>40	>30

* Aluminometasilicato de magnesio (Neuslin®), se puede usar lactosa y otras sustancias similares/silicato cálcico

Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral

para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

Puede observarse que el rendimiento de liberación *in vitro* de caproato de 17-hidroxiprogesterona de los Ejemplos 37 a 42 es superior al rendimiento de liberación del Ejemplo 36. Cabe señalar que en las composiciones citadas anteriormente, cantidades apropiadas de adyuvantes farmacéuticos típicos, tales como deslizantes, lubricantes, antiadherentes, disgregantes y similares, pueden incorporarse según sea necesario. Además, también pueden incorporarse cantidades adecuadas de agentes modificadores de la liberación hidrófilos (p. ej. hipromelosa, Eudragits, etc.) según sea necesario en las composiciones de los Ejemplos 37 a 42. Asimismo, en algunos casos particulares, cuando la forma farmacéutica de los Ejemplos 37 a 42 sea un comprimido, pueden aplicarse recubrimientos funcionales adecuados según sea necesario. También cabe señalar que, en algunos aspectos, las composiciones de ejemplo de la Tabla X pueden sustituirse por otros ésteres de 17-hidroxiprogesterona (p. ej., acetato de 17-hidroxiprogesterona, undecanoato de 17-hidroxiprogesterona, etc.).

15 EJEMPLOS 43 y 44: Composiciones de caproato de 17-hidroxiprogesterona

Las composiciones de caproato de 17-hidroxiprogesterona mencionadas en los Ejemplos 43 y 44 se prepararon utilizando los componentes establecidos en la Tabla XI. Cada una de las composiciones se preparó incorporando caproato de 17-hidroxiprogesterona en la mezcla fundida de los componentes inactivos correspondientes tomada en un recipiente de acero inoxidable a una temperatura de aproximadamente 35 °C a 70 °C con agitación suave para obtener una mezcla líquida de flujo libre. Se dispone un peso predeterminado de la mezcla líquida resultante en cápsulas de gelatina dura o blanda y se deja solidificar a temperatura ambiente. Cabe señalar que la mezcla líquida también puede dejarse solidificar a temperatura ambiente para obtener agregados sólidos que pueden dimensionarse a través de una malla ASTM n.º 30 para obtener partículas granulares, que pueden rellenarse posteriormente en cápsulas de gelatina dura o comprimirse en comprimidos.

Cada una de las composiciones se somete a pruebas de liberación del caproato de 17-hidroxiprogesterona utilizando un aparato USP de tipo II, a 50 rpm en 900 ml de fluido intestinal simulado con un 0,5 % en peso de laurilsulfato de sodio a 37 °C. El porcentaje de caproato de 17-hidroxiprogesterona liberado de cada composición se analiza mediante HPLC. Los resultados de las pruebas de liberación se muestran también en la tabla XI.

TABLA XI

Ejemplo n.º	43	44
Ingredientes	Composición en % p/p	
Caproato de 17-hidroxiprogesterona	20	80
Aditivo lipófilo: (p. ej., ésteres de glicerol de ácidos grasos C ₁₂ -C ₁₈)	80	20
% de liberación en 60 min	>30 %	>30 %

Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

45 EJEMPLO 45: Multipartículas secadas por pulverización de caproato de 17-hidroxiprogesterona

Las multipartículas de caproato de 17-hidroxiprogesterona pueden prepararse de la siguiente manera: 15 g de un caproato de 17-hidroxiprogesterona molido o micronizado y lactosa, mezcla (95:5 p/p), se pasan por el tamiz ASTM de malla n.º 60 y se añaden, mezclándolos, a aproximadamente 250 ml de una solución de povidona K17 al 8 % p/v en agua. La suspensión resultante puede secarse por pulverización utilizando un equipo convencional de secado por pulverización con ajustes, por ejemplo, a una temperatura de entrada de aproximadamente 60-75 °C y una temperatura de salida de aproximadamente 30-38 °C, aspirador ajustado al 90-100 %, la bomba ajustada a aproximadamente 8-12 ml/min, y el caudal ajustado a aproximadamente 500-600 l/h. La composición final sólida de multipartículas de caproato de 17-hidroxiprogesterona puede tener una composición de aproximadamente el 53 % en peso de caproato de 17-hidroxiprogesterona, aproximadamente el 2,8 % en peso de lactosa y aproximadamente el 44,2 % en peso de povidona K17.

De acuerdo con un aspecto, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 mg a 495 mg de 17HPC. De acuerdo con otro aspecto, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. De acuerdo con otro aspecto, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente

200 mg a 490 mg de 17HPC. De acuerdo con otro aspecto, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. De acuerdo con otro aspecto, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC.

5

EJEMPLO 46-50: Composiciones de caproato de 17-hidroxiprogesterona

Se puede fundir una mezcla de caproato de 17-hidroxiprogesterona y los componentes correspondientes para obtener un relleno termoendurecible que se dispondrá en la cápsula. Como alternativa, la mezcla puede introducirse en un aparato de fusión-extrusión, por ejemplo, una extrusora de un solo husillo (Killion, modelo KLB 100) equipada con un husillo de aproximadamente 2,54 cm (1 pulgada) de diámetro y una matriz de labio flexible de aproximadamente 15,24 cm (6 pulgadas), y la abertura de la matriz ajustada a aproximadamente 0,0127 cm (0,005 pulgadas) y la velocidad del husillo fijada en aproximadamente 50 rpm. El tiempo de permanencia de los materiales dentro de la extrusora puede fijarse entre aproximadamente 2 y 8 minutos. Los filamentos extruidos pueden enfriarse a temperatura ambiente pasando sobre un rodillo refrigerado. A continuación, los filamentos pueden clasificarse mediante una malla ASTM n.º 40 y el polvo se dispone en cápsulas. Las composiciones ilustrativas para la fusión-extrusión se indican en la Tabla XII. Estas formas farmacéuticas pueden liberar el 40 % o más de caproato de 17-hidroxiprogesterona en aproximadamente los primeros 60 minutos. Cabe señalar que las composiciones de caproato de 17-hidroxiprogesterona de la Tabla XII pueden formularse además para incluir una o más sustancias tales como la lactosa, 10 almidones, metilcelulosa de hidroxipropilo, metacrilato, etc., a concentraciones variables de aproximadamente el 12 % 15 a aproximadamente el 88 % en peso de la composición total, ya sea antes de la extrusión por fusión o después del 20 dimensionamiento de la composición extruida por fusión, para preparar multipartículas sólidas para comprimidos.

TABLA XII

Ejemplo n.º	46	47	48	49	50
Ingredientes	Composición en % p/p				
Caproato de 17-hidroxiprogesterona	70	40	50	80	60
Polietilenglicol 8000 USP	10	-	20	15	20
(Diestearato de glicerilo GDS, Precirol ATO 5)	10	40	20	-	-
Ácido esteárico	10	20	10	-	
Colesterol	-	-	-	5	20

25

Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las 30 formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está 35 en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

35

EJEMPLO 51: Compuestos de caproato de 17-hidroxiprogesterona producidos por molienda conjunta

Puede prepararse una composición que contenga caproato de 17-hidroxiprogesterona mediante molienda conjunta (o trituración conjunta) de 80 g de caproato de 17-hidroxiprogesterona junto con 15 g de PVP K 17 y 5 g de laurilsulfato de sodio durante un período de aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas utilizando un molino de bolas cerámicas mantenido a aproximadamente 20 ± 5 °C. La composición molida conjuntamente puede proporcionar un perfil superior de liberación *in vitro* del fármaco que podría ser al menos un 20 % mayor al perfil de liberación *in vitro* del Ejemplo 1 cuando se prueba usando un aparato USP de tipo II, 50 rpm en 900 ml de líquido intestinal simulado que tiene el 0,5 % en peso de laurilsulfato de sodio a 37 °C.

45

Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las 50 formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC.

Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

EJEMPLO 52: Microgránulos cargados de caproato de 17-hidroxiprogesterona

- Los microgránulos recubiertos de caproato de 17-hidroxiprogesterona se preparan con los ingredientes indicados en la Tabla XIII. Puede prepararse una solución de pulverización de los materiales de recubrimiento disolviendo 25 g de caproato de 17-hidroxiprogesterona, 6 g de Pluronic F 68 y 5 g de PVP K 30 en aproximadamente 250 ml de alcohol deshidratado. La solución de pulverización puede pulverizarse intermitentemente sobre un lecho rodante de 64 g de esferas de celulosa microcristalina disponibles en el mercado (por ejemplo, que tienen un tamaño medio de partícula en el intervalo de aproximadamente 250 µm a aproximadamente 600 µm) tomadas en una cubeta de recubrimiento convencional. Tras ello, la solución de pulverización se carga en las esferas, y puede secarse bajo una suave corriente de aire durante al menos 1 hora para eliminar el disolvente. Por tanto, ajustando la velocidad de la cubeta, el caudal de pulverización y el caudal y la temperatura del aire de entrada, pueden obtenerse microgránulos o perlas cargados con caproato de 17-hidroxiprogesterona que pueden introducirse en una cápsula. Los adyuvantes del proceso farmacéutico, tales como el talco, el almidón, etc., pueden espolvorearse durante el proceso de pulverización para evitar la aglomeración de los microgránulos.
- Cabe señalar que para este fin pueden usarse equipos apropiados, similares o equivalentes, conocidos en la técnica. Asimismo, al variar la cantidad de solución pulverizada sobre las esferas o variar la concentración de caproato de 17-hidroxiprogesterona en la solución pulverizada, se pueden conseguir microgránulos con diferentes cargas de fármaco.

TABLA XIII

Ingredientes	Composición en % p/p
Caproato de 17-hidroxiprogesterona	25
Pluronic F 68	6
Polivinilpirrolidona K 30	5
Alcohol deshidratado	250 ml
Esferas de celulosa microcristalina (Cel sphere®)	64

- Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC. Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

EJEMPLO 53: Compuestos de inhibición de caproato de 17-hidroxiprogesterona

Se puede preparar una suspensión homogénea de caproato de 17-hidroxiprogesterona preparada en un vehículo líquido que tiene al menos un no disolvente mediante procedimientos convencionales conocidos en la técnica. La suspensión puede dosificarse en forma de un líquido oral convencional o puede encapsularse un volumen conocido de la suspensión. Pueden utilizarse adyuvantes farmacéuticos como agentes de suspensión, agentes espesantes o modificadores de la viscosidad, agentes humectantes, etc., conocidos en la técnica, para lograr una suspensión homogénea del fármaco en el vehículo líquido.

- Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 100 a 495 mg de 17HPC. Por ejemplo, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 150 a 450 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 200 mg a 490 mg de 17HPC. Como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 505 mg a 850 mg de 17HPC. Además, como alternativa, las formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) de la tabla anterior tienen de aproximadamente 400 mg a 600 mg de 17HPC.

Debe entenderse que en la composición farmacéutica oral para usar de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona está en un intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC.

EJEMPLO 54: Evaluación *in vivo* de la composición de caproato de 17-hidroxiprogesterona:

Se llevó a cabo una evaluación farmacocinética preliminar tras la administración oral del caproato de 17-hidroxiprogesterona de la presente invención a perros macho. Se utilizó una dosis oral única de 30 mg/kg y 5 mg/kg de caproato de 17-hidroxiprogesterona formulado de acuerdo con formulaciones ilustrativas de la presente invención para un estudio de biodisponibilidad relativa en estado con alimentación, en comparación con una dosis intramuscular de 6,4 mg/kg (composición similar a la de la inyección intramuscular comercializada, Makena®) como control positivo.

Se controlaron los niveles sanguíneos posdosis de caproato de 17-hidroxiprogesterona durante 24 horas tras la dosis oral y durante 192 horas tras la dosis de inyección intramuscular. Se extrajeron aproximadamente 2 ml de sangre de

las venas yugular, cefálica o safena inmediatamente antes de administrar la dosis y a intervalos predeterminados tras la dosis. En cada punto temporal, la muestra de sangre se recogió en un tubo vacutainer y se centrifugó a unas 3200 rpm durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 5 °C. El suero obtenido se analizó mediante HPLC-MS/MS para caproato de 17-hidroxiprogesterona. Los resultados de la concentración de caproato de 17-hidroxiprogesterona en las muestras figuran a continuación en la Tabla-XIV:

Tabla XIV

	Formulaciones de dosificación oral ilustrativas de la presente invención		Inyección i.m.
Dosis administrada	30 mg/kg	5 mg/kg	6,4 mg/kg
C _{última} media (ng/ml)	4,51	0,28	2,54
C _{prom} (ng/ml)	74	2,5	8
AUC _{0-último} media (ng*h/ml)	1767	60	1546
Proporción de AUC (ng*h ml ⁻¹) _{0-24h} /Dosis (mg)	5,8	1,0	-

10 Contrariamente a los informes de la bibliografía, sorprendentemente descubrimos que las composiciones orales de la presente invención proporcionaban niveles sanguíneos significativos (C_{prom}) de caproato de 17-hidroxiprogesterona tras su administración oral.

EJEMPLO 55: *Ensayo clínico en mujeres embarazadas*

- 15 Se utilizaron formulaciones (p. ej., formas farmacéuticas orales como las descritas en el presente documento) en un estudio abierto de fase Ib en el que participaron ocho personas sanas, mujeres embarazadas de 16 a 18 semanas de gestación. Todos los sujetos recibieron tres tratamientos por orden. En el primer período, los sujetos recibieron dos dosis de 400 mg con formas farmacéuticas orales como las descritas en el presente documento, administradas con 12 horas de separación. En el segundo período, los sujetos recibieron dos dosis de 800 mg por vía oral con formas farmacéuticas como las descritas en el presente documento, administradas con 12 horas de separación. En el tercer período, los sujetos recibieron 250 mg de HPC mediante inyección intramuscular (producto comercializado Makena®). Se recogieron muestras de sangre periódicamente durante las 24 horas siguientes a la dosis oral y durante los 28 días siguientes a la dosis i.m.
- 20
- 25 La concentración máxima ("C_{máx}") y el área bajo la curva ("AUC") para los tratamientos orales se muestran en la tabla siguiente.

Tabla: Parámetros farmacocinéticos de dosis única

Pauta posológica (dos veces al día) (N = 7)	C _{máx} (ng/ml) [intervalo]	AUC 0-24 (ng.h/ml) [intervalo]
400 mg	21,3 [11,5-36,2]	156 [81-234]
800 mg	63,2 [37,8-144]	577 [323-1365]

30 Los resultados de este estudio demuestran una absorción significativa de HPC tras su administración oral a mujeres embarazadas sanas. Además, hubo un aumento de la exposición más que proporcional a la dosis con la dosis de 800 mg.

35 Los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario para las pautas posológicas oral e i.m. se simularon basándose en datos de dosis única y los valores de C_{máx} y AUC se muestran en la tabla siguiente.

Tabla: Parámetros farmacocinéticos en estado estacionario simulados

Productos/pauta posológica (N = 7)	C _{ee,máx} (ng/ml) [intervalo]	AUC _{ee} (ng.h/ml) [intervalo]
17HPC/400 mg dos veces al día	21,6 [12,1-36,2]	1074 [82-229]
17HPC/800 mg dos veces al día	71,1 [43,8-144,1]	4058 [311-1100]
Inyección intramuscular/250 mg de 17HPC semanal	13,0 [6,5-29,4]	1817 [805-3904]

#AUCee calculado para el estado posterior al estacionario de 1 semana de duración

40 Basándose en los resultados mostrados en la tabla anterior, se espera que la dosis oral entre 400 y 800 mg dos veces al día sea comparable a la del producto i.m. comercializado de 250 mg a la semana.

Los parámetros FC simulados en estado estacionario para la dosis oral e i.m. de esto se compararon con los datos

simulados en estado estacionario de los resultados previamente comunicados del estudio de fase la (en mujeres no embarazadas (véase la Tabla 3).

Tabla 3: Biodisponibilidad en mujeres embarazadas y no embarazadas

Población del estudio (N)	AUC _{ee} (ng.h/ml) [#]	Inyección intramuscular/250 mg a la semana	Biodisponibilidad relativa [oral/i.m.]
Mujeres embarazadas (7)	1074	1817	59 %
Mujeres no embarazadas (10)	1348	2468	55 %

#AUC_{ee} calculado para el estado posero al estacionario de 1 semana de duración

Basándose en los resultados mostrados en la tabla anterior, la biodisponibilidad relativa de la dosis oral respecto a la dosis i.m. fue similar entre mujeres embarazadas y no embarazadas. Los resultados de estos estudios se ilustran en la Figura 4.

EJEMPLO 56: Difracción de rayos X de polvo

La medición DRXP (difracción de rayos X en polvo (o DRX)) de los productos 17-HPC se realizó utilizando un difractómetro de rayos X Philips XPert. La geometría para la medición fue la geometría estándar Bragg-Brentano θ-2θ utilizando un goniómetro Seifert MZ IV a temperatura ambiente. Los portamuestras estándar (22 mm de diámetro) se llenaron cuidadosamente con las muestras de polvo. Los patrones de DRXP se registraron utilizando radiación CuKa ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) y las siguientes condiciones de medición.

1. Tensión del tubo: 45 kV
2. Corriente del tubo: 40 mA
3. Eje de barrido: Gonio
4. Posición inicial [$^{\circ}2\text{Th.}$]: 2,0125
5. Posición del extremo [$^{\circ}2\text{Th.}$]: 54,9875
6. Tamaño del paso [$^{\circ}2\text{Th.}$]: 0,0250
7. Tiempo de etapa de exploración [s]: 0,5000
8. Tipo de barrido: Continuo

Preparación de la muestra

Se prepararon aproximadamente 1 g de cada PA (ingrediente activo) de 17-HPC en polvo micronizado, el comprimido de placebo y la muestra del producto 17-HPC GMP en comprimido para la medición de la DRXP. El PA en polvo se usó sin modificaciones. Todos los comprimidos (placebo y 17-HPC) se trituraron hasta obtener un polvo fino con un mortero. Todos los comprimidos se almacenaron a 25 °C y 60 % de h.r. El comprimido de placebo y el comprimido de 17-HPC se almacenaron durante 2 y $\frac{3}{4}$ meses después de su fabricación.

La Figura 5 muestra los espectrogramas PXRD medidos para el 17-HPC en comprimido (arriba), el PA 17-HPC micronizado (centro) y los picos de referencia del 17-HPC (abajo). La Figura 5 muestra el espectrógrafo de DRX medido para los productos de 17-HPC. En la Figura 5, el espectrograma superior se obtuvo a partir del 17-HPC en comprimido, el central a partir del PA 17-HPC micronizado y el inferior a partir de los picos de DRX de referencia del 17-HPC. El espectrograma superior (17-HPC en comprimido) de la Figura 5 se calibró restando los datos obtenidos del comprimido de placebo de los obtenidos del 17-HPC GMP en comprimido. El espectrograma de DRX de referencia del 17-HPC se obtuvo a partir de datos o bases de datos de acceso público. Los patrones de picos de las moléculas de 17-HPC en la forma de comprimido final (espectrograma superior de la Figura 5) eran idénticos a los patrones del PA 17-HPC micronizado (espectrograma central de la Figura 5). Como resultado de la comparación con los patrones de referencia (espectrograma inferior de la Figura 5), se concluye que el 17-HPC en la forma final de comprimido y el PA son formas cristalinas idénticas sin ningún polimorfismo ni cambio de fase.

EJEMPLO 57: Formulaciones ilustrativas que contienen 17HPC

Tabla XVII

1. Ingredientes	Composición en % p/p o [mg]					
	A1	A2	A3	A4	A5	A6
17-Hidroxiprogesterona	10	7	12	17	19	20
Caproato*	[20]	[50]	[96]	[133]	[150]	[200]
Portador	90	93	82	83	81	80
	[180]	[665]	[656]	[667]	[650]	[800]

(continuación)

1. Ingredientes	Composición en % p/p o [mg]					
	A1	A2	A3	A4	A5	A6
Disolvente			6			
Total	100 [200]	100 [715]	100 [800]	100 [800]	100 [800]	100 [1000]

*Puede ser sin moler (tamaño de partícula: TP >50 µm), molido (25 µm <TP <50 µm, o 15 µm <TP <25 µm), micronizado (1 µm <TP <15 µm) o nanoestructurado (PS <1 µm) o

Ingredientes	Composición en % p/p o [mg]					
	A1	A2	A3	A4	A5	A6
Caproato de 17-hidroxiprogesterona*	10 [20]	7 [50]	12 [96]	17 [133]	19 [150]	20 [200]
Aditivo lipófilo (p. ej., monolinoleato de glicerilo, caprilato/caprato de glicerilo, etc.)	90 [180]	51 [365]	75 [600]	75 [600]	69 [555]	70 [700]
Aditivo hidrófilo (p. ej., Cremophor, PEG)		42 [300]	7 [56]	6 [51]	6 [45]	5 [50]
Portador	Adyuvante de flujo/dispersante (p. ej., dióxido de silicio coloidal, ácido esteárico, estearato de magnesio)			2 [16]		
Tensioactivo no iónico (p. ej., Tween, Span, etc.)					6 [50]	
Tensioactivo aniónico (p. ej., laurilsulfato de sodio, etc.)						5 [50]
Disolvente (p. ej., benzoato de bencílico, alcohol bencílico, agua, etc.)			6 [48]			
Total	100 [200]	100 [715]	100 [800]	100 [800]	100 [800]	100 [1000]

5

Tabla XVIII

Ingredientes	Composición en % p/p o [mg]					
	B1	B2	B3	B4	B5	B6
Caproato de 17-hidroxiprogesterona*	26 [150]	31 [200]	33 [250]	33 [300]	35 [400]	40 [450]
Portador	25 [143]	69 [450]	67 [500]	67 [667]	65 [750]	60 [675]
Disolvente	49 [282]					
Total	100 [575]	100 [650]	100 [750]	100 [910]	100 [1150]	100 [1125]

*Puede ser sin moler (tamaño de partícula: TP >50 µm), molido (25 µm <TP <50 µm, o 15 µm <TP <25 µm), micronizado (1 µm <TP <15 µm) o nanoestructurado (PS <1 µm).

0

10

Ingredientes	Composición en % p/p o [mg]					
	B1	B2	B3	B4	B5	B6
Caproato de 17-hidroxiprogesterona*	26 [150]	31 [200]	33 [250]	33 [300]	35 [400]	40 [450]
Aditivo lipófilo (p. ej., monolinoleato de glicerilo, caprilato/caprato de glicerilo, etc.)	13 [75]	61 [400]	27 [200]			
Aditivo hidrófilo (p. ej., Cremophor, PEG)	12 [68]		27 [200]			
Portador:	Disgregante (p. Ej., Ac-di-sol, Crospondina, etc.)			16 [140]	30 [345]	25 [281]
EASYtab SP**						
(aglutinante/adyuvante de flujo/dispersante)				51 [460]	30 [345]	30 [338]
Tensioactivo no iónico (p. ej., Polisorbato, Span, etc.)			13 [100]		5 [56]	

(continuación)

Ingredientes	Composición en % p/p o [mg]					
	B1	B2	B3	B4	B5	B6
Tensioactivo aniónico (p. ej., laurilsulfato de sodio, etc.)	8 [50]				5 [60]	
Disolvente (p. ej., benzoato de bencílico, alcohol bencílico, agua, etc.)	49 [282]					
Total	100 [575]	100 [650]	100 [750]	100 [910]	100 [1150]	100 [1125]

** Compuesto excipiente comercial todo en uno que consiste en celulosa microcristalina (95,0-98,0 %), dióxido de silicio coloidal (1,5-2,5 %), almidón glicolato sódico (0,5-2,0 %) y estearilfumarato sódico (0,3-1,0 %).

5

Tabla XIX

Ingredientes	Composición en % p/p o [mg]					
	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Caproato de 17-hidroxiprogesterona*	46 [600]	49 [850]	55 [800]	58 [700]	65 [500]	75 [150]
Portador	54 [700]	51 [900]	45 [650]	42 [500]	35 [265]	25 [50]
Disolvente	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Total	100 [1300]	100 [1750]	100 [1450]	100 [1200]	100 [765]	100 [200]

*Puede ser sin moler (tamaño de partícula: TP >50 µm), molido (25 µm <TP <50 µm, o 15 µm <TP <25 µm), micronizado (1 µm <TP <15 µm) o nanoestructurado (PS <1 µm).

o

Ingredientes	Composición en % p/p o [mg]					
	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Caproato de 17-hidroxiprogesterona*	46 [600]	49 [850]	56 [800]	59 [700]	65 [500]	75 [150]
Diluyente/material de relleno	25 [325]	14 [245]		15 [180]		
Aglutinante/adhesivo	20 [260]	20 [355]		7 [82]		
Disgregante	8 [104]	4 [70]	16 [228]	3 [38]	10 [75]	1 [2]
Lubricante/deslizante	1 [11]	1 [15]			1 [8]	
EASYtab SP (aglutinante/adyufante de flujo/disgregante)		6 [105]	11 [155]	8 [100]	10 [75]	
Portador:						
Tensioactivo no iónico (p. ej., Polisorbato, Span, etc.)		6 [110]		4 [50]	14 [107]	
Tensioactivo aniónico (p. ej., laurilsulfato de sodio, etc.)			17 [242]	4 [50]	24 [48]	
Disolvente	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Total	100 [1300]	100 [1750]	100 [1425]	100 [1200]	100 [765]	100 [200]

10

y

Ingredientes	Composición en % p/p o [mg]							
	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
Caproato de 17-hidroxiprogesterona*	49 [475]	44 [500]	50 [500]	47 [550]	52 [550]	48 [575]	49 [600]	54 [600]
Portador	51 [500]	56 [625]	50 [500]	53 [675]	48 [500]	52 [625]	51 [625]	46 [500]
Disolvente	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Total	100 [975]	100 [H25]	100 [1000]	100 [1175]	100 [1050]	100 [1200]	100 [1225]	100 [1100]

* Puede ser no molido (tamaño de partícula: TP >50 mm), molido (25 mm <TP <50 mm, o 15 mm <TP <25 mm), micronizado (1 mm <TP <15 mm) o nanoestructurado (TP <1 mm),

o

15

Ingredientes	Composición en % p/p o [mg]							
	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
Caproato de 17-hidroxiprogesterona*	49 [475]	44 [500]	50 [500]	47 [550]	52 [550]	48 [575]	49 [600]	54 [600]
Disgregante	17 [170]	20 [228]	17 [170]	19 [228]	16 [170]	16 [190]	19 [228]	10 [115]
Lubricante/deslizante	1 [10]					1 [15]		1 [10]
EASYtab SP	28 [270]	14 [155]	28 [280]	13 [155]	27 [280]	20 [240]	12 [147]	25 [275]
Portador:	5 [50]							5 [50]
Tensioactivo no iónico (Tween, Span, etc.) Aniónico								
Tensioactivo (laurilsulfato sódico, etc.)		22 [242]	5 [50]	21 [242]	5 [50]	15 [180]	20 [240]	5 [50]
Disolvente	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Total	100 [975]	100 [1125]	100 [1000]	100 [1175]	100 [1050]	100 [1200]	100 [1225]	100 [1100]

EJEMPLO 58: Estudio clínico

- El estudio fue un estudio FC sin enmascaramiento, de cuatro períodos, cuatro tratamientos, aleatorizado, de dosis única y múltiple, realizado a mujeres embarazadas de tres niveles de dosis de una composición farmacéutica oral como se describe en el presente documento (que contiene 17HPC, p. ej., como se describe en los ejemplos o en otra parte del presente documento) y HPC inyectable (Makena®). En el estudio participaron 12 mujeres embarazadas sanas (edad media de 27 años) con una edad gestacional de aproximadamente 16 a 19 semanas. Los sujetos recibieron tres niveles de dosis de la composición farmacéutica oral que contenía 17HPC (400 mg dos veces al día, 600 mg dos veces al día u 800 mg dos veces al día) de forma aleatoria y cruzada durante los tres primeros períodos de tratamiento y, a continuación, recibieron cinco inyecciones semanales de HPC durante el cuarto período de tratamiento. Durante cada uno de los períodos de tratamiento con la composición farmacéutica oral que tenía 17HPC, los sujetos recibieron una dosis única oral de 17HPC el día 1, seguida de una administración dos veces al día desde el día 2 hasta el día 8. Tras la finalización de los tres períodos de tratamiento con la composición farmacéutica oral que contenía 17HPC, y un período de lavado, todos los sujetos recibieron cinco inyecciones semanales de HPC.
- Los niveles promedio de 17HPC en estado estacionario ($C_{\text{prom}0-24}$) fueron comparables o superiores para las tres dosis orales que para el HPC inyectable. Los niveles de HPC en función de la dosis diaria fueron lineales para las tres dosis con la composición farmacéutica oral que tenía 17HPC.
- A diferencia del HPC inyectable, la exposición en estado estacionario se alcanzó para las tres dosis con la composición farmacéutica oral que tenía 17HPC, en el transcurso de siete días. El producto inyectable de HPC autorizado es un producto de dosis única fija que no permite ajustes de dosis.
- Un estudio bibliográfico previo de 250 mg de HPC inyectable en mujeres embarazadas informó de que las tasas más bajas de nacimientos prematuros se observaron cuando las concentraciones medias de HPC superaban los 6,4 ng/ml y las concentraciones plasmáticas de HPC estaban entre 3,7 y 56 ng/ml con el HPC inyectable. Con las tres dosis probadas con la composición farmacéutica oral que tenía 17HPC, la exposición al HPC ($C_{\text{prom}0-24}$) no descendió por debajo de 6,4 ng/ml en ningún sujeto del estudio.
- La composición farmacéutica oral que tenía 17HPC fue bien tolerada en los tres niveles de dosis. No se notificaron reacciones adversas al fármaco, acontecimientos adversos graves ni muertes durante el estudio. En este estudio se demostró la linealidad de la dosis y la corta duración hasta el estado estacionario, lo que inesperadamente permite ajustar la dosis con la composición farmacéutica oral que tiene 17HPC, durante el curso del tratamiento (p. ej., en una escala de tiempo suficiente) para mejorar o modular el resultado. Hubo una buena correlación de la $C_{\text{máx}}$ con la C_{promedio} y de la C_{promedio} con el valor C previo a la dosis, lo que permite la valoración en un solo punto (p. ej., basada en los niveles séricos o plasmáticos de 17HPC en un único punto temporal con 0-12 horas tras la administración de una dosis única en estado estacionario (p. ej., a las 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11 u 11,5 horas tras la administración de la dosis única (o dentro de un intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera, o dentro de un intervalo de 0,5 h o 1 h de cualquiera de estos valores))).
- Por ejemplo, se administra por vía oral a una mujer embarazada con riesgo de parto prematuro, una composición farmacéutica (p. ej., como se describe en el presente documento), en una pauta posológica inicial, hasta alcanzar el estado estacionario (p. ej., 5 o más días, 6 o más días, 7 o más días). La pauta posológica inicial puede ser, p. ej., 800 mg al día, 850 mg al día, 900 mg al día, 950 mg al día, 1000 mg al día, 1150 mg al día, 1200 mg al día, 1250 mg al día, 1300 mg al día, 1350 mg al día, 1400 mg al día, 1450 mg al día, 1500 mg al día, 1550 mg al día o 1600 mg al día (o dentro de un intervalo definido por dos de estos valores cualesquiera, o dentro de un intervalo de 50 mg o 100 mg

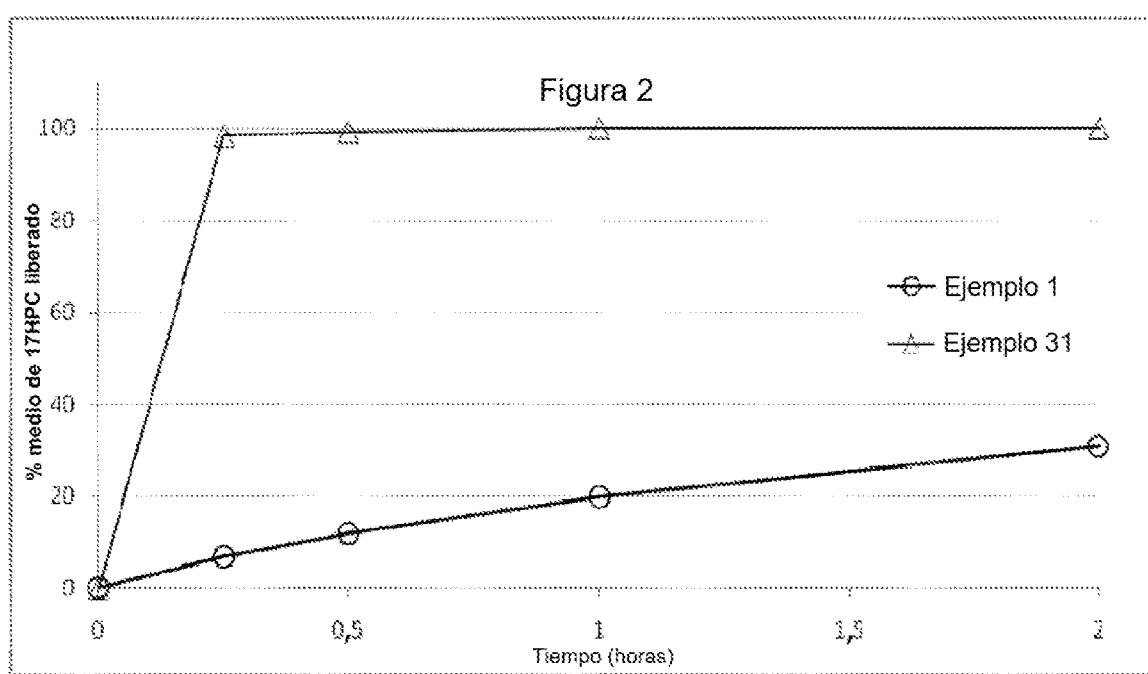
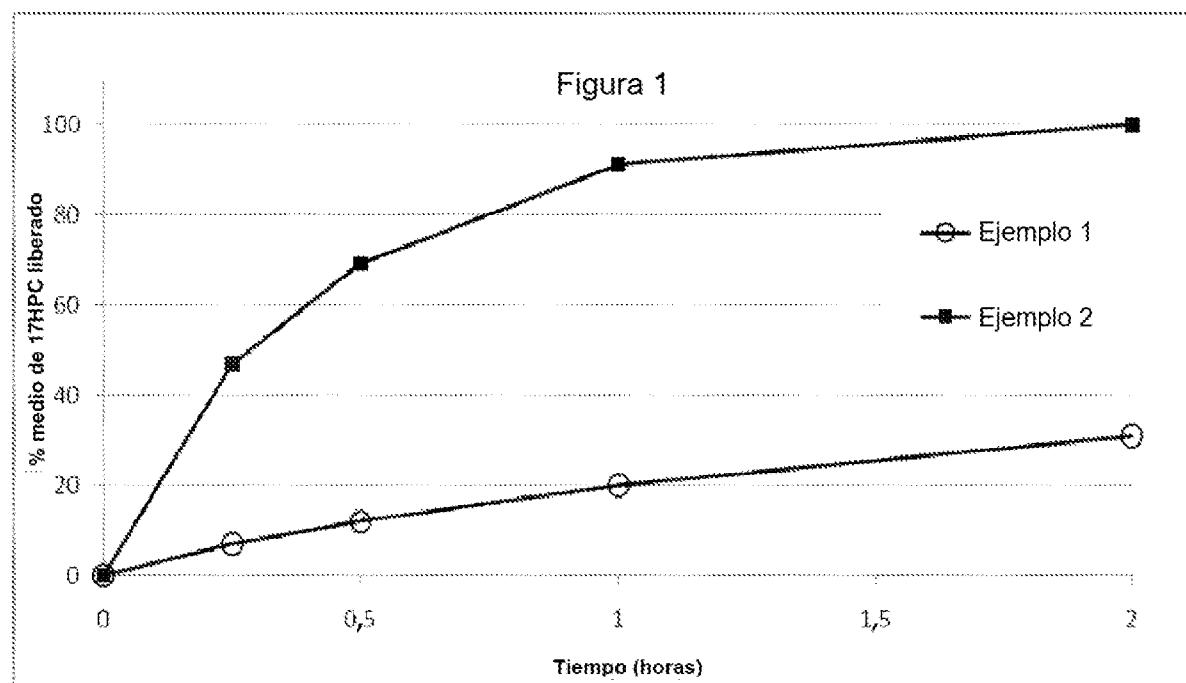
de cualquiera de estos valores) en una pauta posológica de dos veces al día. Tras la administración de una dosis única en estado estacionario, se determina el 17HPC plasmático o sérico en el sujeto y si los niveles son demasiado bajos, se aumenta la dosis diaria, si los niveles son demasiado altos, se aumenta la dosis diaria, o si los niveles son adecuados, se mantiene la dosis diaria. La composición farmacéutica puede suministrar la dosis diaria en p. ej., 1, 2, 5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 unidades diarias. Cuando se mide utilizando un aparato de disolución USP de tipo-II en 900 ml de líquido intestinal simulado que tiene el 0,5 % p/p de laurilsulfato de sodio a 50 rpm a 37 °C, al menos el 20 % del caproato de 17-hidroxiprogesterona se libera de la composición oral a los 60 minutos. En un aspecto, la composición farmacéutica oral comprende: caproato de 17-hidroxiprogesterona, y un portador farmacéuticamente aceptable que incluye al menos un tensioactivo hidrófilo, como se define en las reivindicaciones.

10 En un aspecto, la composición farmacéutica oral, comprende: caproato de 17-hidroxiprogesterona que tiene un diámetro medio de partículas de aproximadamente 50 micrómetros o menos, y un portador farmacéuticamente aceptable que incluye al menos un tensioactivo hidrófilo, como se define en las reivindicaciones, en donde, cuando se mide utilizando un aparato de disolución USP de tipo-II en 900 ml de líquido intestinal simulado que tiene el 0,5 % p/p de laurilsulfato de sodio a 50 rpm a 37 °C, al menos el 20 % del caproato de 17-hidroxiprogesterona se libera de la composición oral a los 60 minutos. En un aspecto, la composición farmacéutica oral, comprende: caproato de 17-hidroxiprogesterona que tiene un diámetro medio de partículas de aproximadamente 50 micrómetros o menos, y un portador farmacéuticamente aceptable que incluye al menos un tensioactivo hidrófilo, como se define en las reivindicaciones; en donde la cantidad de caproato de 17-hidroxiprogesterona es de aproximadamente el 5 % a 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995, 1000, 1005, 1010, 1015, 1020, 1025, 1030, 1035, 1040, 1045, 1050, 1055, 1060, 1065, 1070, 1075, 1080, 1085, 1090, 1095, 1100, 1105, 1110, 1115, 1120, 1125, 1130, 1135, 1140, 1145, 1150, 1155, 1160, 1165, 1170, 1175, 1180, 1185, 1190, 1195, 1200, 1205, 1210, 1215, 1220, 1225, 1230, 1235, 1240, 1245, 1250, 1255, 1260, 1265, 1270, 1275, 1280, 1285, 1290, 1295, 1300, 1305, 1310, 1315, 1320, 1325, 1330, 1335, 1340, 1345, 1350, 1355, 1360, 1365, 1370, 1375, 1380, 1385, 1390, 1395, 1400, 1405, 1410, 1415, 1420, 1425, 1430, 1435, 1440, 1445, 1450, 1455, 1460, 1465, 1470, 1475, 1480, 1485, 1490, 1495, 1500, 1505, 1510, 1515, 1520, 1525, 1530, 1535, 1540, 1545, 1550, 1555, 1560, 1565, 1570, 1575, 1580, 1585, 1590, 1595, 1600, 1605, 1610, 1615, 1620, 1625, 1630, 1635, 1640, 1645, 1650, 1655, 1660, 1665, 1670, 1675, 1680, 1685, 1690, 1695, 1700, 1705, 1710, 1715, 1720, 1725, 1730, 1735, 1740, 1745, 1750, 1755, 1760, 1765, 1770, 1775, 1780, 1785, 1790, 1795, 1800, 1805, 1810, 1815, 1820, 1825, 1830, 1835, 1840, 1845, 1850, 1855, 1860, 1865, 1870, 1875, 1880, 1885, 1890, 1895, 1900, 1905, 1910, 1915, 1920, 1925, 1930, 1935, 1940, 1945, 1950, 1955, 1960, 1965, 1970, 1975, 1980, 1985, 1990, 1995, 2000, 2005, 2010, 2015, 2020, 2025, 2030, 2035, 2040, 2045, 2050, 2055, 2060, 2065, 2070, 2075, 2080, 2085, 2090, 2095, 2100, 2105, 2110, 2115, 2120, 2125, 2130, 2135, 2140, 2145, 2150, 2155, 2160, 2165, 2170, 2175, 2180, 2185, 2190, 2195, 2200, 2205, 2210, 2215, 2220, 2225, 2230, 2235, 2240, 2245, 2250, 2255, 2260, 2265, 2270, 2275, 2280, 2285, 2290, 2295, 2300, 2305, 2310, 2315, 2320, 2325, 2330, 2335, 2340, 2345, 2350, 2355, 2360, 2365, 2370, 2375, 2380, 2385, 2390, 2395, 2400, 2405, 2410, 2415, 2420, 2425, 2430, 2435, 2440, 2445, 2450, 2455, 2460, 2465, 2470, 2475, 2480, 2485, 2490, 2495, 2500, 2505, 2510, 2515, 2520, 2525, 2530, 2535, 2540, 2545, 2550, 2555, 2560, 2565, 2570, 2575, 2580, 2585, 2590, 2595, 2600, 2605, 2610, 2615, 2620, 2625, 2630, 2635, 2640, 2645, 2650, 2655, 2660, 2665, 2670, 2675, 2680, 2685, 2690, 2695, 2700, 2705, 2710, 2715, 2720, 2725, 2730, 2735, 2740, 2745, 2750, 2755, 2760, 2765, 2770, 2775, 2780, 2785, 2790, 2795, 2800, 2805, 2810, 2815, 2820, 2825, 2830, 2835, 2840, 2845, 2850, 2855, 2860, 2865, 2870, 2875, 2880, 2885, 2890, 2895, 2900, 2905, 2910, 2915, 2920, 2925, 2930, 2935, 2940, 2945, 2950, 2955, 2960, 2965, 2970, 2975, 2980, 2985, 2990, 2995, 3000, 3005, 3010, 3015, 3020, 3025, 3030, 3035, 3040, 3045, 3050, 3055, 3060, 3065, 3070, 3075, 3080, 3085, 3090, 3095, 3100, 3105, 3110, 3115, 3120, 3125, 3130, 3135, 3140, 3145, 3150, 3155, 3160, 3165, 3170, 3175, 3180, 3185, 3190, 3195, 3200, 3205, 3210, 3215, 3220, 3225, 3230, 3235, 3240, 3245, 3250, 3255, 3260, 3265, 3270, 3275, 3280, 3285, 3290, 3295, 3300, 3305, 3310, 3315, 3320, 3325, 3330, 3335, 3340, 3345, 3350, 3355, 3360, 3365, 3370, 3375, 3380, 3385, 3390, 3395, 3400, 3405, 3410, 3415, 3420, 3425, 3430, 3435, 3440, 3445, 3450, 3455, 3460, 3465, 3470, 3475, 3480, 3485, 3490, 3495, 3500, 3505, 3510, 3515, 3520, 3525, 3530, 3535, 3540, 3545, 3550, 3555, 3560, 3565, 3570, 3575, 3580, 3585, 3590, 3595, 3600, 3605, 3610, 3615, 3620, 3625, 3630, 3635, 3640, 3645, 3650, 3655, 3660, 3665, 3670, 3675, 3680, 3685, 3690, 3695, 3700, 3705, 3710, 3715, 3720, 3725, 3730, 3735, 3740, 3745, 3750, 3755, 3760, 3765, 3770, 3775, 3780, 3785, 3790, 3795, 3800, 3805, 3810, 3815, 3820, 3825, 3830, 3835, 3840, 3845, 3850, 3855, 3860, 3865, 3870, 3875, 3880, 3885, 3890, 3895, 3900, 3905, 3910, 3915, 3920, 3925, 3930, 3935, 3940, 3945, 3950, 3955, 3960, 3965, 3970, 3975, 3980, 3985, 3990, 3995, 4000, 4005, 4010, 4015, 4020, 4025, 4030, 4035, 4040, 4045, 4050, 4055, 4060, 4065, 4070, 4075, 4080, 4085, 4090, 4095, 4100, 4105, 4110, 4115, 4120, 4125, 4130, 4135, 4140, 4145, 4150, 4155, 4160, 4165, 4170, 4175, 4180, 4185, 4190, 4195, 4200, 4205, 4210, 4215, 4220, 4225, 4230, 4235, 4240, 4245, 4250, 4255, 4260, 4265, 4270, 4275, 4280, 4285, 4290, 4295, 4300, 4305, 4310, 4315, 4320, 4325, 4330, 4335, 4340, 4345, 4350, 4355, 4360, 4365, 4370, 4375, 4380, 4385, 4390, 4395, 4400, 4405, 4410, 4415, 4420, 4425, 4430, 4435, 4440, 4445, 4450, 4455, 4460, 4465, 4470, 4475, 4480, 4485, 4490, 4495, 4500, 4505, 4510, 4515, 4520, 4525, 4530, 4535, 4540, 4545, 4550, 4555, 4560, 4565, 4570, 4575, 4580, 4585, 4590, 4595, 4600, 4605, 4610, 4615, 4620, 4625, 4630, 4635, 4640, 4645, 4650, 4655, 4660, 4665, 4670, 4675, 4680, 4685, 4690, 4695, 4700, 4705, 4710, 4715, 4720, 4725, 4730, 4735, 4740, 4745, 4750, 4755, 4760, 4765, 4770, 4775, 4780, 4785, 4790, 4795, 4800, 4805, 4810, 4815, 4820, 4825, 4830, 4835, 4840, 4845, 4850, 4855, 4860, 4865, 4870, 4875, 4880, 4885, 4890, 4895, 4900, 4905, 4910, 4915, 4920, 4925, 4930, 4935, 4940, 4945, 4950, 4955, 4960, 4965, 4970, 4975, 4980, 4985, 4990, 4995, 5000, 5005, 5010, 5015, 5020, 5025, 5030, 5035, 5040, 5045, 5050, 5055, 5060, 5065, 5070, 5075, 5080, 5085, 5090, 5095, 5100, 5105, 5110, 5115, 5120, 5125, 5130, 5135, 5140, 5145, 5150, 5155, 5160, 5165, 5170, 5175, 5180, 5185, 5190, 5195, 5200, 5205, 5210, 5215, 5220, 5225, 5230, 5235, 5240, 5245, 5250, 5255, 5260, 5265, 5270, 5275, 5280, 5285, 5290, 5295, 5300, 5305, 5310, 5315, 5320, 5325, 5330, 5335, 5340, 5345, 5350, 5355, 5360, 5365, 5370, 5375, 5380, 5385, 5390, 5395, 5400, 5405, 5410, 5415, 5420, 5425, 5430, 5435, 5440, 5445, 5450, 5455, 5460, 5465, 5470, 5475, 5480, 5485, 5490, 5495, 5500, 5505, 5510, 5515, 5520, 5525, 5530, 5535, 5540, 5545, 5550, 5555, 5560, 5565, 5570, 5575, 5580, 5585, 5590, 5595, 5600, 5605, 5610, 5615, 5620, 5625, 5630, 5635, 5640, 5645, 5650, 5655, 5660, 5665, 5670, 5675, 5680, 5685, 5690, 5695, 5700, 5705, 5710, 5715, 5720, 5725, 5730, 5735, 5740, 5745, 5750, 5755, 5760, 5765, 5770, 5775, 5780, 5785, 5790, 5795, 5800, 5805, 5810, 5815, 5820, 5825, 5830, 5835, 5840, 5845, 5850, 5855, 5860, 5865, 5870, 5875, 5880, 5885, 5890, 5895, 5900, 5905, 5910, 5915, 5920, 5925, 5930, 5935, 5940, 5945, 5950, 5955, 5960, 5965, 5970, 5975, 5980, 5985, 5990, 5995, 6000, 6005, 6010, 6015, 6020, 6025, 6030, 6035, 6040, 6045, 6050, 6055, 6060, 6065, 6070, 6075, 6080, 6085, 6090, 6095, 6100, 6105, 6110, 6115, 6120, 6125, 6130, 6135, 6140, 6145, 6150, 6155, 6160, 6165, 6170, 6175, 6180, 6185, 6190, 6195, 6200, 6205, 6210, 6215, 6220, 6225, 6230, 6235, 6240, 6245, 6250, 6255, 6260, 6265, 6270, 6275, 6280, 6285, 6290, 6295, 6300, 6305, 6310, 6315, 6320, 6325, 6330, 6335, 6340, 6345, 6350, 6355, 6360, 6365, 6370, 6375, 6380, 6385, 6390, 6395, 6400, 6405, 6410, 6415, 6420, 6425, 6430, 6435, 6440, 6445, 6450, 6455, 6460, 6465, 6470, 6475, 6480, 6485, 6490, 6495, 6500, 6505, 6510, 6515, 6520, 6525, 6530, 6535, 6540, 6545, 6550, 6555, 6560, 6565, 6570, 6575, 6580, 6585, 6590, 6595, 6600, 6605, 6610, 6615, 6620, 6625, 6630, 6635, 6640, 6645, 6650, 6655, 6660, 6665, 6670, 6675, 6680, 6685, 6690, 6695, 6700, 6705, 6710, 6715, 6720, 6725, 6730, 6735, 6740, 6745, 6750, 6755, 6760, 6765, 6770, 6775, 6780, 6785, 6790, 6795, 6800, 6805, 6810, 6815, 6820, 6825, 6830, 6835, 6840, 6845, 6850, 6855, 6860, 6865, 6870, 6875, 6880, 6885, 6890, 6895, 6900, 6905, 6910, 6915, 6920, 6925, 6930, 6935, 6940, 6945, 6950, 6955, 6960, 6965, 6970, 6975, 6980, 6985, 6990, 6995, 7000, 7005, 7010, 7015, 7020, 7025, 7030, 7035, 7040, 7045, 7050, 7055, 7060, 7065, 7070, 7075, 7080, 7085, 7090, 7095, 7100, 7105, 7110, 7115, 7120, 7125, 7130, 7135, 7140, 7145, 7150, 7155, 7160, 7165, 7170, 7175, 7180, 7185, 7190, 7195, 7200, 7205, 7210, 7215, 7220, 7225, 7230, 7235, 7240, 7245, 7250, 7255, 7260, 7265, 7270, 7275, 7280, 7285, 7290, 7295, 7300, 7305, 7310, 7315, 7320, 7325, 7330, 7335, 7340, 7345, 7350, 7355, 7360, 7365, 7370, 7375, 7380, 7385, 7390, 7395, 7400, 7405, 7410, 7415, 7420, 7425, 7430, 7435, 7440, 7445, 7450, 7455, 7460, 7465, 7470, 7475, 7480, 7485, 7490, 7495, 7500, 7505, 7510, 7515, 7520, 7525, 7530, 7535, 7540, 7545, 7550, 7555, 7560, 7565, 7570, 7575, 7580, 7585, 7590, 7595, 7600, 7605, 7610, 7615, 7620, 7625, 7630, 7635, 7640, 7645, 7650, 7655, 7660, 7665, 7670, 7675, 7680, 7685, 7690, 7695, 7700, 7705, 7710, 7715, 7720, 7725, 7730, 7735, 7740, 7745, 7750, 7755, 7760, 7765, 7770, 7775, 7780, 7785, 7790, 7795, 7800, 7805, 7810, 7815, 7820, 7825, 7830, 7835, 7840, 7845, 7850, 7855, 7860, 7865, 7870, 7875, 7880, 7885, 7890, 7895, 7900, 7905, 7910, 7915, 7920, 7925, 7930, 7935, 7940, 7945, 7950, 7955, 7960, 7965, 7970, 7975, 7980, 7985, 7990, 7995, 8000, 8005, 8010, 8015, 8020, 8025, 8030, 8035, 8040, 8045, 8050, 8055, 8060, 8065, 8070, 8075, 8080, 8085, 8090, 8095, 8100, 8105, 8110, 8115, 8120, 8125, 8130, 8135, 8140, 8145, 8150, 8155, 8160, 8165, 8170, 8175, 8180, 8185, 8190, 8195, 8200, 8205, 8210, 8215, 8220, 8225, 8230, 8235, 8240, 8245, 8250, 8255, 8260, 8265, 8270, 8275, 8280, 8285, 8290, 8295, 8300, 8305, 8310, 8315, 8320, 8325, 8330, 8335, 8340, 8345, 8350, 8355, 8360, 8365, 8370, 8375, 8380, 8385, 8390, 8395, 8400, 8405, 8410, 8415, 8420, 8425, 8430, 8435, 8440, 8445, 8450, 8455, 8460, 8465, 8470, 8475, 8480, 8485, 8490, 8495, 8500, 8505, 8510, 8515, 8520, 8525, 8530, 8535, 8540, 8545, 8550, 8555, 8560, 8565, 8570, 8575, 8580, 8585, 8590, 8595, 8600, 8605, 8610, 8615, 8620, 8625, 8630, 8635, 8640, 8645, 8650, 8655, 8660, 8665, 8670, 8675, 8680, 8685, 8690, 8695, 8700, 8705, 8710, 8715, 8720, 8725, 8730, 8735, 8740, 8745, 8750, 8755, 8760, 8765, 8770, 8775, 8780, 8785, 8790, 8795, 8800, 8805, 8810, 8815, 8820, 8825, 8830, 8835, 8840, 8845, 8850, 8855, 8860, 8865, 8870, 8875, 8880, 8885, 8

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral para usar en terapia mediante la administración dos veces al día, que comprende:
 5 una cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona (17HPC) y un portador farmacéuticamente aceptable, variando dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 400 mg a 800 mg de 17HPC, estando dicho 17HPC en partículas y teniendo un diámetro medio de partícula de 50 μm o menor, en donde el portador farmacéuticamente aceptable incluye:
 10 un tensioactivo hidrófilo seleccionado entre un poloxámero, un éster de ácido graso de sorbitán de polietilenglicol, un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de polietilenglicol glicerol, laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, una lecitina, una sal biliar o una combinación de los mismos, y
 15 polivinilpirrolidona, croscarmelosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de silicio, ácido esteárico, manitol, un copolímero de alcohol polivinílico, un copolímero de polivinilpirrolidona, un copolímero de polietilenglicol, un copolímero de ácido metacrílico o una combinación de los mismos; y
 15 cuando se administra dos veces al día a un sujeto humano, la composición farmacéutica oral proporciona una $C_{\text{promedio-24h}}$ de 17HPC superior a 5,0 ng/ml.
2. La composición farmacéutica oral para el uso de la reivindicación 1, en donde la composición libera más del 10 % después de 1 hora cuando se prueba usando un aparato USP de tipo II a 50 rpm en un medio acuoso que tiene una condición de sumidero de 1,5x o mayor a 37,0 °C ($\pm 0,5$); o como alternativa, en donde la composición libera más del 10 % después de 1 hora cuando se prueba usando un aparato USP de tipo II a 50 rpm en un medio acuoso que tiene una condición de sumidero de 3x o mayor a 37,0 °C ($\pm 0,5$).
3. La composición farmacéutica oral para el uso de la reivindicación 1, en donde la composición tiene un inhibidor de la cristalización o un inhibidor de la aglomeración de partículas.
4. Una composición farmacéutica oral para usar en terapia mediante la administración dos veces al día, comprendiendo la composición farmacéutica oral:
 30 una cantidad terapéuticamente eficaz de caproato de 17-hidroxiprogesterona (17HPC) que está en el intervalo de 400 mg a 800 mg de 17HPC, dicho 17HPC está en forma de partículas cristalinas y tiene un D50 de 50 mirómetros o menor, y un portador farmacéuticamente aceptable que incluye un tensioactivo hidrófilo seleccionado entre un poloxámero, un éster de ácido graso de sorbitán de polietilenglicol, un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de polietilenglicol glicerol, laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, una lecitina, una sal biliar o una combinación de los mismos, y
 35 polivinilpirrolidona, croscarmelosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de silicio, ácido esteárico, manitol, un copolímero de alcohol polivinílico, un copolímero de polivinilpirrolidona, un copolímero de polietilenglicol, un copolímero de ácido metacrílico o una combinación de los mismos; y
 35 cuando se administra dos veces al día a un sujeto humano, la composición farmacéutica oral proporciona una $C_{\text{promedio-24h}}$ de 17HPC superior a 5,0 ng/ml, en donde se aplica cualquiera de los incisos (i) o (ii) siguientes:
 40
 - (i) la composición farmacéutica oral comprende además uno o más agentes adicionales seleccionados entre agentes farmacéuticos, vitaminas, minerales, suplementos o
 - (ii) dicha terapia comprende además una evaluación de la dosis, cambio o valoración basada en un biomarcador diana, edad gestacional o una combinación de los mismos.
- 45
 5. La composición farmacéutica oral para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la composición farmacéutica oral comprende además uno o más agentes adicionales seleccionados entre agentes farmacéuticos, vitaminas, minerales, suplementos.
- 50
 6. La composición farmacéutica oral para el uso de la reivindicación 5, en donde la terapia comprende la administración de una a doce formas farmacéuticas unitarias en total por día al sujeto humano.
- 55
 7. La composición farmacéutica oral para el uso de la reivindicación 5, en donde la composición farmacéutica comprende un portador farmacéuticamente aceptable que tiene uno o más de un diluyente, aglutinante, disgregante, lubricante o tensioactivo, o como alternativa, en donde la composición farmacéutica comprende un aditivo lipófilo, aditivo hidrófilo o ambos.
- 60
 8. La composición farmacéutica oral para el uso de la reivindicación 5, en donde uno o más agentes adicionales se seleccionan entre un progestágeno, un corticoesteroide, un tocolítico, un antibiótico, un compuesto de vitamina D o una combinación de los mismos, o como alternativa, en donde el uno o más agentes adicionales se seleccionan entre vitamina A, B3, B6, C, D, ácido fólico, calcio, hierro, magnesio, manganeso, fósforo, potasio, sodio, zinc, omega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA), docosahexaenoico (DHA) o una combinación de los mismos.
- 65
 9. La composición farmacéutica oral para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicha terapia comprende además una evaluación de la dosis, cambio o valoración basada en un biomarcador diana, edad gestacional o una combinación de los mismos.

10. La composición farmacéutica oral para el uso de la reivindicación 9, en donde dicha terapia comprende la administración al sujeto humano de una a doce formas farmacéuticas unitarias en total al día.
- 5 11. La composición farmacéutica oral para el uso de la reivindicación 9, en donde dicha composición farmacéutica es un comprimido, cápsula o comprimido oblongo, o como alternativa, en donde la composición farmacéutica comprende un portador farmacéuticamente aceptable que tiene uno o más de un diluyente, aglutinante, disgregante, lubricante o tensioactivo, o como alternativa, en donde la composición farmacéutica comprende un aditivo lipófilo o hidrófilo, o como alternativa, en donde la composición farmacéutica comprende un tensioactivo lipófilo.
- 10 12. La composición farmacéutica oral para el uso de la reivindicación 9, en donde el biomarcador diana es un nivel sérico de caproato de 17-hidroxiprogesterona con una $C_{\text{promedio-24h}}$ superior a 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 30,0, 35,0, 40,0, 45,0, 50,0 60,0, 75,0 o 100 ng/ml; o en un intervalo definido por dos cualesquiera de estos valores.
- 15 13. La composición farmacéutica oral para el uso en tratamiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la terapia se selecciona entre reducir el riesgo de parto prematuro, reducir el riesgo de nacimiento prematuro como consecuencia de un parto prematuro, proporcionar un efecto tocolítico, mejorar la tocólisis, proporcionar tocólisis de mantenimiento, reducir los nacimientos prematuros, reducir el riesgo de aborto espontáneo, mejorar los resultados neonatales, prolongar la gestación, mejorar los resultados posnatales, mejorar los resultados maternos, mejorar las puntuaciones de las Escalas Bayley de Desarrollo Infantil (incluye uno o más de motricidad (fina, gruesa o ambas), lenguaje (receptivo, expresivo o ambos) y desarrollo cognitivo), y mejorar las puntuaciones del Cuestionario de Comportamiento Adaptativo Socioemocional, o como alternativa, que se usa para tratar a mujeres embarazadas con riesgo de nacimiento prematuro debido a: bajo peso al nacer o parto prematuro previos, aborto espontáneo múltiple en el segundo trimestre, exposición al humo de tabaco o a residuos de humo de tabaco, uso de tabaco sin humo, uso, abuso o dependencia de sustancias, uso, abuso o dependencia del alcohol, estrés, ansiedad, depresión, baja estatura, mal estado nutricional, aumento insuficiente de peso durante el embarazo, bajo peso antes del embarazo/bajo índice de masa corporal, edad materna avanzada, bajo nivel socioeconómico, aborto inducido previo en el primer trimestre, factores familiares e intergeneracionales, antecedentes de infertilidad, nuliparidad, anomalías placentarias, anomalías cervicales y uterinas, hemorragia gestacional, retraso del crecimiento intrauterino, exposición en el utero al dietilestilbestrol, gestaciones múltiples, sexo del bebé, infecciones urogenitales, preeclampsia o combinaciones de los mismos.
- 20 25 30 35 40 14. La composición farmacéutica oral para el uso de la reivindicación 9, en donde la composición farmacéutica libera más del 10 % después de 1 hora cuando se prueba usando un aparato USP de tipo II a 50 rpm en un medio acuoso que tiene una condición de sumidero de 1,5x o mayor a 37,0 °C ($\pm 0,5$); o como alternativa, en donde la composición libera más del 10 % después de 1 hora cuando se prueba usando un aparato USP de tipo II a 50 rpm en un medio acuoso que tiene una condición de sumidero de 3x o mayor a 37,0 °C ($\pm 0,5$).
15. La composición farmacéutica oral para el uso en terapia de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 12, en donde la terapia consiste en tratar el parto prematuro o una afección asociada con el parto prematuro.



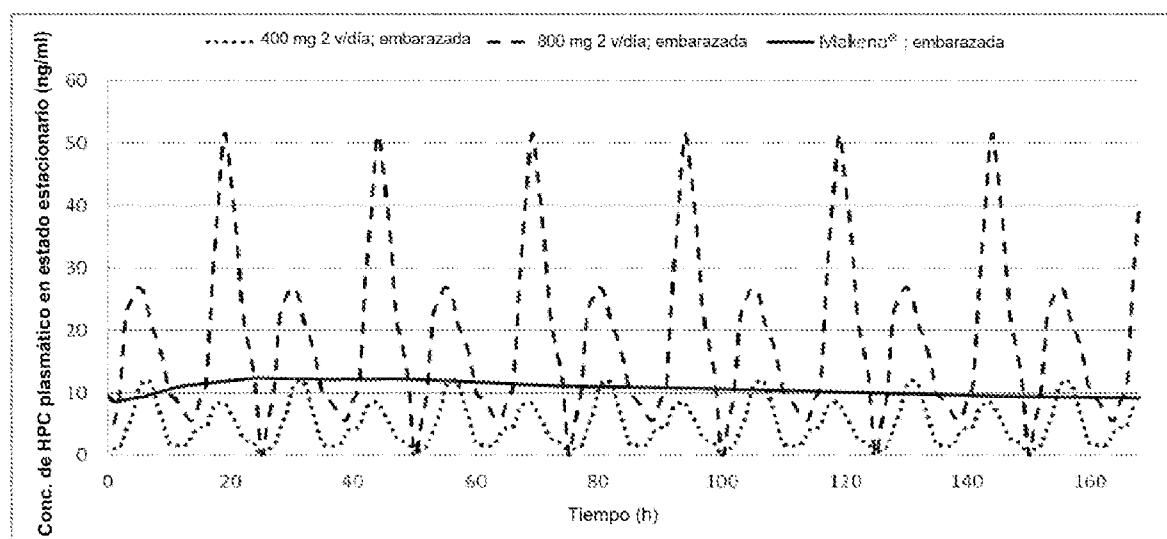
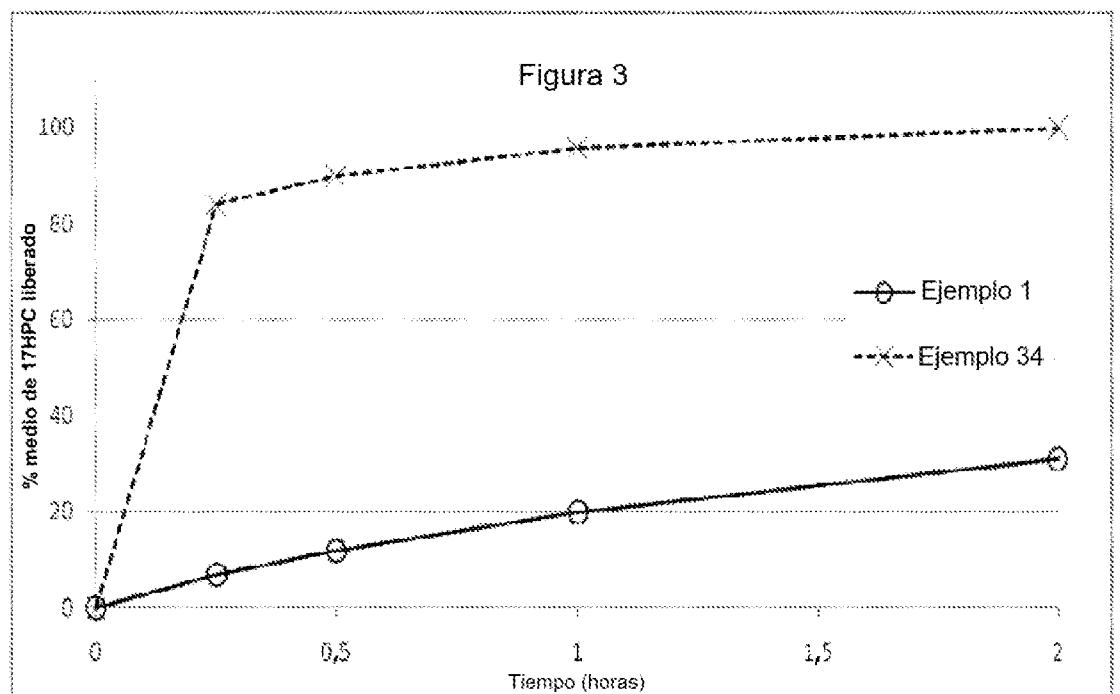


Figura 4. Perfiles farmacocinéticos en estado estacionario (media geométrica de la concentración plasmática de 17-HPC) para dosis únicas de 400 mg dos veces al día, 800 mg dos veces al día e inyección i.m. semanal (Makena).

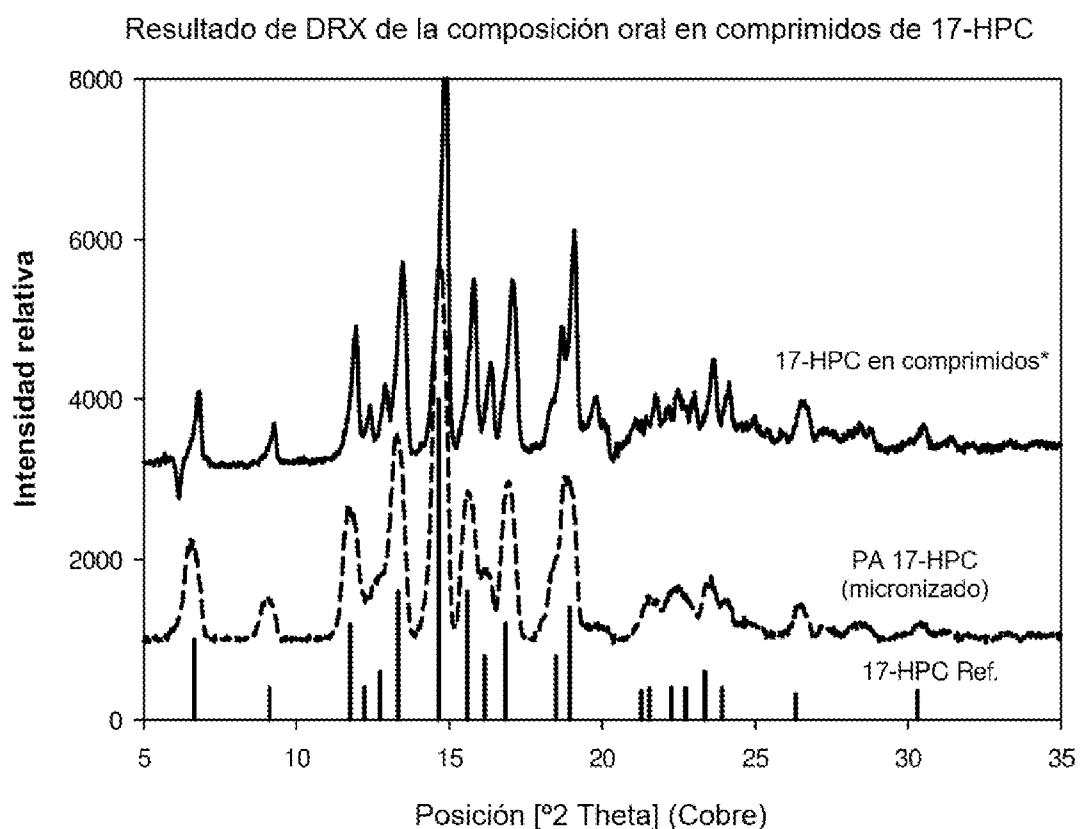


Figura 5. Comparación de espectrogramas de DRX para los componentes del 17-HPC en un PA 17-HPC de producto final en comprimidos y de referencia

*Obtenido al restar el espectrograma de DRX del placebo del espectrograma de DRX del producto final en comprimidos