

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 954 668**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61P 5/34 (2006.01)

A61P 5/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2018** **PCT/EP2018/060947**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2018** **WO18197698**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2018** **E 18721748 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023** **EP 3615009**

54 Título: **Cápsulas de gelatina blanda hormonales y un procedimiento para la preparación de las mismas**

30 Prioridad:

28.04.2017 EP 17382230

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.11.2023

73 Titular/es:

CHEMO RESEARCH, S.L. (100.0%)
C/Manuel Pombo Angulo 28, 3ª y 4ª planta
28050 Madrid, ES

72 Inventor/es:

RONCHI, CELESTINO;
MOYA ORTEGA, MARÍA DOLORES y
RIBEIRO, ANDREZA MARIA

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 2 954 668 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

Cápsulas de gelatina blanda hormonales y un procedimiento para la preparación de las mismas

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención pertenece al campo de las cápsulas de gelatina blanda hormonales farmacéuticas, así como a un procedimiento para la preparación de las mismas. En particular, la presente invención se refiere a nuevas cápsulas de gelatina blanda de progesterona micronizada, así como a su uso en la industria farmacéutica para producir sustancias y formas de dosificación finales.

Antecedentes de la invención

[0002] El fármaco a administrar es la progesterona.

[0003] La progesterona, enormemente usada en medicamentos humanos así como veterinarios, es el tipo de hormona progestágeno más extendido. La progesterona, sin embargo, tiene una solubilidad muy baja en agua. El uso principal de la progesterona es en terapias de reemplazo hormonal para la menopausia y anticonceptivos orales. La progesterona es secretada por los ovarios, la placenta y las glándulas suprarrenales y es esencial durante la fase lútea para mantener el embarazo.

[0004] La progesterona podría administrarse por vía oral, vaginal o mediante inyección intramuscular. La progesterona administrada por vía oral demostró una menor biodisponibilidad debido al efecto de primer paso hepático, que requiere el uso de dosis más altas que dan lugar a un número bastante grande de efectos secundarios tales como somnolencia y sedación, que también se asocian con una menor tasa de embarazo. Cada vez hay más pruebas de que la progesterona vaginal e intramuscular son al menos igualmente eficaces, teniendo en cuenta la tasa de embarazos bioquímicos y clínicos, así como sus desenlaces. Sin embargo, mediante el uso de progesterona vaginal, se evitó la aplicación dolorosa reiterada de inyecciones IM y sus complicaciones, tales como dolor local, abscesos y reacciones inflamatorias.

[0005] Se ha informado del uso de aceites vegetales para formular cápsulas blandas en algunos productos comerciales. Los aceites vegetales se pueden seleccionar de una larga lista que incluye semillas de girasol, nuez de Brasil, oliva, sésamo, cártamo, girasol y aceite de cacahuete. El aceite de cacahuete, usado en la administración por vía oral, puede generar diferentes formas de reacciones alérgicas.

[0006] La patente europea EP1443940B1 describe formulaciones donde el aceite de cacahuete ha sido reemplazado por otros aceites tales como aceite de girasol, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de colza o aceite de almendra, que hacen posible suprimir los riesgos de reacciones alérgicas del aceite de cacahuete mientras que al mismo tiempo conservan todas las características fisicoquímicas de la formulación de progesterona. Estos aceites vegetales tienen un alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados. Sin embargo, se afirma que estas formulaciones aún contienen una cierta proporción de lecitina de soja (incluida como elemento esencial para evitar la sedimentación de progesterona dentro de la formulación), que también se sabe que posee propiedades alergénicas considerables. Se dice que este lípido es capaz de inducir una respuesta inmunitaria que conlleva el riesgo de reacciones de hipersensibilidad (choque anafiláctico, urticaria).

[0007] En la misma dirección, el documento EP2269592 describe cápsulas de progesterona y aceite de cártamo tipo II sin lecitina de soja y compara el comportamiento de la progesterona en diferentes aceites, incluido el aceite de cacahuete. Esta patente europea se centra en superar los problemas derivados de las formulaciones comerciales existentes que comprenden aceite de cacahuete, que se sabe que posee propiedades alergénicas y que causa reacciones de hipersensibilidad considerables. El aceite de cacahuete + lecitina de soja presente en RLD se reemplaza por aceite de cártamo tipo II. La razón dada se basa en la naturaleza del aceite de cártamo. El aceite de cártamo, a pesar de tener un valor de viscosidad similar al aceite de cacahuete, muestra un alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados (principalmente ácido oleico: 65-85 %) y bajo contenido en ácidos grasos poliinsaturados (principalmente ácido linoleico: 5-25 %), en comparación con el aceite de cacahuete que tiene un mayor contenido en ácidos grasos poliinsaturados (ácido oleico: 38-63 % y ácido linoleico: 18-42 %)*[Datos de Grasas y Aceites Vol. 51. Fasc. 1-2 (2000), 74-96].

[0008] La viscosidad del aceite de cártamo es ligeramente superior a la del aceite de cacahuete y el aceite de cacahuete + lecitina de soja. Sin embargo, los valores de solubilidad y sedimentación de la progesterona en el aceite de cártamo son mejores que los mostrados para las composiciones de aceite de cacahuete + lecitina.

[0009] En vista del estado de la técnica, todavía existe la necesidad de proporcionar una cápsula de gelatina blanda mejorada de progesterona que tenga una buena dispersión, valor antioxidante, estabilidad, valor nutricional y bajos riesgos de reacciones alergénicas.

Resumen de la invención

[0010] La presente invención se efectuó en vista de la técnica anterior descrita anteriormente.

5 **[0011]** El objetivo de la presente invención es elaborar composiciones farmacéuticas para preparar cápsulas de gelatina blanda a partir de progesterona sobre la base de progesterona micronizada en combinación con aceite de semilla de uva, y un procedimiento para la preparación de las mismas. Ventajosamente, la cápsula de gelatina blanda hormonal según la presente invención no emplea aceite de cacahuete.

10 **[0012]** El resultado técnico logrado durante la realización de la presente invención es una reacción alérgica reducida de las preparaciones de dosificación oral y vaginal sobre la base del uso de una hormona micronizada en combinación con aceite de semilla de uva.

[0013] En particular, el aceite de semilla de uva (GSO) como extracto de la semilla de uva tiene muchos usos
 15 que van desde la cocina (como aditivo alimentario), cosméticos y en el control de varias enfermedades y el potencial de cicatrización de heridas. Hoy en día, muchos investigadores científicos han revelado que el GSO tiene varios beneficios para la salud y se considera un compuesto antioxidante bueno y potente por su contenido de polifenoles, flavonoides, ácidos grasos insaturados y vitamina E. La semilla de uva contiene aproximadamente el 13 % de aceite con alto nivel de ácidos linoleico y oleico. Se ha informado un contenido total de polifenoles que varía de 59 a 115,5
 20 mg/g como ácido gálico en semillas de uva. El aceite de semilla de uva contiene 399,785 mg/kg de vitamina (E) dependiendo de la variedad y las condiciones ambientales. La actividad biológica de los tocoferoles y tocotrienoles se atribuye principalmente a su actividad antioxidante en la inhibición de la peroxidación lipídica en las membranas biológicas. El alfa-tocoferol es la forma más activa de vitamina E y representa casi toda la actividad de la vitamina E en el tejido vivo. El tocoferol medicinal desempeña un papel importante en la prevención del cáncer, las actividades
 25 inflamatorias y las enfermedades cardiovasculares. Los efectos beneficiosos de la semilla de uva se deben no solo a su alto grado de insaturación, sino también a sus componentes antioxidantes, tales como los tocoferoles, que pueden servir como fuentes dietéticas de antioxidantes naturales para prevenir enfermedades y promover la salud humana.

[0014] El contenido de aceite de la semilla de uva depende en gran medida de la variedad de uva, aunque el
 30 intervalo habitual es del 10-16 % del peso seco. Consiste principalmente en triglicéridos y la composición de ácidos grasos se ajusta al siguiente valor: 0-0,2 % de ácido mirístico (C14:0), 7-13 % de ácido palmítico (C16:0), 3-6 % de ácido esteárico (C18:0), 0-0,9 % de ácido palmitoleico (C16:1), 14-25 %; de ácido oleico (C18:1), 61-73 % de ácido linoleico (C18:2), 0-0,6 % de ácido linolénico (C18:3). El alto contenido en ácidos grasos insaturados (aproximadamente el 85-90 %) lo convierte en un aceite nutricional de alta calidad.

[0015] Sorprendentemente, en las cápsulas de gelatina blanda farmacéuticas según la presente invención, el
 35 aceite de semilla de uva, que es un aceite vegetal con alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados, no requiere lecitina de soja contrariamente a las enseñanzas del documento EP1443940, donde los aceites vegetales con alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados requieren ser usados con lecitina de soja como componente esencial en
 40 la formulación.

[0016] Además, la cápsula de gelatina blanda hormonal farmacéutica según la invención tiene un efecto
 45 ventajoso adicional debido a la naturaleza del aceite de semilla de uva seleccionado, que tiene un efecto beneficioso para la salud en general, y particularmente disminuye el colesterol en sangre. La micronización es una técnica convencional para la reducción del tamaño de partícula y es un procedimiento de uso común para aumentar la solubilidad de los fármacos de clase II del BCS. Se ha explicado bien que la solubilidad, la disolución y la permeabilidad gastrointestinal son parámetros fundamentales que controlan la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco y su biodisponibilidad. El término micronización generalmente se refiere a la reducción de los diámetros medios de partícula al intervalo micrométrico, pero también puede describir una mayor reducción a la escala nanométrica. Las
 50 aplicaciones comunes incluyen la producción de principios activos químicos, ingredientes de productos alimenticios y productos farmacéuticos. La micronización no aumenta la solubilidad en equilibrio del fármaco en sí, pero aumenta la velocidad de disolución al aumentar la relación entre el área superficial y el fármaco mediante la cual el principio activo puede disolverse o difundirse desde las partículas del fármaco. Estos principios activos deben micronizarse para aumentar la eficacia. Las partículas con diámetros reducidos tienen velocidades de disolución más altas, lo que
 55 aumenta la eficacia. El problema planteado por la presente invención anterior ha sido resuelto por un grupo de invenciones mediante la creación de preparaciones de dosificación farmacéutica para la preparación de cápsulas de gelatina blanda de progesterona en combinación con aceite de semilla de uva, que son capaces de reducir las reacciones alérgicas, al tiempo que tienen una buena velocidad de disolución en la administración de las mismas.

60 **[0017]** La presente invención, en un primer aspecto, proporciona composiciones farmacéuticas para la preparación de formas de dosificación de cápsulas de gelatina blanda que comprenden progesterona sobre la base de una cubierta de cápsula blanda externa y una formulación hormonal interna, que se caracteriza porque:

- la cubierta de cápsula blanda externa comprende gelatina, y
- 65 - la formulación hormonal interna comprende progesterona micronizada en combinación con aceite de semilla de

uva.

[0018] La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de dichas cápsulas de gelatina blanda farmacéuticas.

5

[0019] Ventajosamente, la cápsula de gelatina blanda hormonal según la invención no usa aceite de cacahuete, reduciendo así los riesgos de reacciones alérgicas derivadas de su uso en mamíferos y, además, muestra velocidades de disolución superiores a las de la técnica anterior (Utrogestan®).

10 **[0020]** Los autores de la presente invención han diseñado una novedosa cápsula de gelatina blanda de una hormona para atención sanitaria de la mujer que proporciona una dispersión mejorada de dicha hormona, un alto valor antioxidante, una estabilidad adecuada de la formulación final, junto con un alto valor nutricional. Además, la novedosa cápsula de gelatina blanda según el primer aspecto, que puede estar libre de lecitina de soja, proporciona ventajas adicionales que se explicarán en esta invención.

15

[0021] Ventajosamente, la cápsula de gelatina blanda hormonal según la presente invención no usa aceite de cacahuete, reduciendo así los riesgos de reacciones alérgicas derivadas de su uso en mamíferos.

20 **[0022]** En una variante, la formulación hormonal para atención sanitaria de la mujer comprende además lecitina de soja. En esta variante, la cápsula de gelatina blanda se caracteriza porque:

- la cubierta de cápsula blanda externa comprende gelatina, y
- la formulación hormonal interna comprende progesterona micronizada en combinación con aceite de semilla de uva y lecitina de soja.

25

[0023] Esta forma de dosificación farmacéutica es particularmente ventajosa para su uso en mamíferos que tienen hipersensibilidad a los alérgenos.

30 **[0024]** Para el objeto de la presente invención, la hormona para atención sanitaria de la mujer es la progesterona micronizada.

[0025] En una realización preferente, la formulación hormonal interna comprende progesterona micronizada al 20-60 % en peso, aceite de semilla de uva al 39-80 % en peso y lecitina de soja al 1 % en peso.

35 **[0026]** En una realización aún más preferente, la formulación hormonal interna comprende progesterona micronizada al 40 % en peso, aceite de semilla de uva al 59,6 % en peso y lecitina de soja al 0,4 % en peso.

40 **[0027]** Es de conocimiento general de un experto en la materia el hecho de que se pueden añadir excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables adicionales a la formulación hormonal. En este caso, los porcentajes de progesterona micronizada, aceite de semilla de uva y lecitina de soja cuando esta está presente, disminuirían ligeramente de los indicados anteriormente.

45 **[0028]** En la segunda variante, la formulación hormonal para atención sanitaria de la mujer está libre de lecitina de soja.

45

[0029] En esta variante, la cápsula de gelatina blanda se caracteriza porque:

- la cubierta de cápsula blanda externa comprende gelatina, y
- la formulación hormonal interna comprende progesterona micronizada

50

en combinación con aceite de semilla de uva, estando la formulación hormonal libre de lecitina de soja. Esta forma de dosificación farmacéutica es particularmente ventajosa para su uso en mamíferos que tienen una mayor hipersensibilidad a los alérgenos.

55 **[0030]** En una realización, la formulación hormonal interna comprende progesterona micronizada al 20-60 % en peso en combinación con aceite de semilla de uva al 40-80 % en peso.

60 **[0031]** Una composición de cubierta de cápsula de gelatina blanda típica incluye gelatina, un plastificante tal como glicerina, un agente opacificante/colorante con el fin de dar el color deseado a la cápsula y agua. El agua se evapora principalmente durante la etapa de secado del procedimiento de fabricación.

[0032] Aunque la fabricación de la cubierta de cápsula de gelatina blanda es bien conocida en el estado de la técnica, los autores de la presente invención han diseñado además una cubierta de cápsula de gelatina blanda mejorada.

65

[0033] Por tanto, la presente invención también proporciona una composición de cubierta de cápsula blanda externa que comprende gelatina entre el 36 y el 56 % en peso, glicerina entre el 13,5 y el 23,5 % en peso, óxido de titanio entre el 0,3 y el 0,7 % en peso, y agua entre el 25 y el 45 % en peso, siendo la suma de los componentes de dicha cubierta el 100 %.

[0034] En una realización preferente, la composición de cubierta de cápsula blanda externa comprende gelatina entre el 40 y el 45 % en peso, glicerina entre el 15 y el 20 % en peso, óxido de titanio entre el 0,4 y el 0,6 % en peso y agua entre el 32 y el 42 % en peso, siendo la suma de los componentes de dicha cubierta el 100 %.

[0035] Un segundo objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento práctico capaz de preparar la cápsula de gelatina blanda hormonal para atención sanitaria de la mujer según el primer objeto de la invención. El procedimiento de encapsulación según el segundo aspecto de la invención puede ser escalable a escala industrial, y es capaz de preparar cápsulas de gelatina blanda hormonal en un menor tiempo y a menores costes de los materiales de partida.

[0036] El procedimiento para preparar la cápsula de gelatina blanda de progesterona micronizada según el primer aspecto de la presente invención comprende seleccionar progesterona micronizada y, por separado, preparar una masa de gelatina para fabricar una cubierta de cápsula de gelatina blanda externa y una suspensión de relleno como formulación hormonal, caracterizado porque el procedimiento comprende las siguientes etapas:

- encapsular la suspensión de relleno previamente preparada en la cubierta de cápsula de gelatina blanda previamente preparada,
- secar la suspensión de relleno encapsulada en condiciones controladas de temperatura y humedad, y
- confirmar el contenido de humedad y la dureza de las cápsulas de gelatina blanda así preparadas.

[0037] La cápsula de gelatina blanda está compuesta por una cubierta en forma de cápsula y una suspensión de relleno.

[0038] Con el fin de preparar la cubierta de gelatina en forma de cápsula, la composición de cubierta de cápsula anterior que comprende gelatina, glicerina, óxido de titanio y agua se procesa según las siguientes etapas:

a) preparar una masa de gelatina al:

- calentar gelatina en agua para formar una masa de gel,
- desairear la masa de gelatina,
- añadir a la masa de gelatina un agente opacificante o colorante y glicerina para formar una solución,
- desairear la solución, y
- confirmar la viscosidad de la solución y ajustarla, si es necesario, a un valor de 7 Pa.s (7000 cP) y 8,5 Pa.s (8500 cP),

b) preparar mitades moldeadas de la cubierta en forma de cápsula a partir de la solución obtenida en la etapa

a) mediante el uso de un equipo adecuado.

[0039] Se puede usar un lubricante en la etapa b). El lubricante puede estar presente del 0 al 30 % en peso, preferentemente del 10 al 25 % en peso, y más preferentemente del 10 al 15 % en peso con respecto al peso total de la composición de cápsula de gelatina blanda.

[0040] Inesperadamente, los autores de la presente invención han descubierto que los poligliceroles hidrófilos son adecuados como lubricantes para la producción de las dos mitades moldeadas, en particular de cápsulas blandas, según el procedimiento de troquel giratorio u otro procedimiento similar de fabricación de mitades moldeadas hechas de un biopolímero.

[0041] El agente para la lubricación es soluble en agua, respectivamente, dispersable en agua y comprende uno o más poligliceroles, que consisten preferentemente en de 2 a 28 unidades monoméricas. Si bien muchas sustancias hidrófilas como, por ejemplo, gliceroles, polietilenglicoles o propilenglicoles no son adecuadas como lubricantes, ya que lubrican insuficientemente, sellan insuficientemente o causan cambios indeseables de la matriz de gel, los poligliceroles, como lubricantes, combinan muy buenas propiedades de deslizamiento con un comportamiento neutro, en particular también hacia una matriz acuosa como, por ejemplo, gelatina. Además de la gelatina, también es posible usar otros biopolímeros preparados para tiras o extrusiones, por ejemplo, almidón, derivados de almidón, celulosa, derivados de celulosa, galactomananos, tipos de caucho, agar-agar y otros, así como mezclas de esos biopolímeros. En particular, se pueden usar tiras de almidón fabricadas según el procedimiento descrito en el documento US20020193452A1.

[0042] Los ésteres de triglicéridos se mezclan deseablemente con de aproximadamente el 30 a

aproximadamente el 87 por ciento en peso de aceite vegetal, productos animales o mezclas de los mismos. Estos productos oleosos deben proporcionar una lubricidad aceptable para la aplicación particular, deben ser de calidad alimentaria, deben ser espumables y deben ser compatibles para que el lubricante resultante sea estable al almacenamiento. Los aceites vegetales adecuados para su uso se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en aceite de canola, aceite de maíz, aceite de ricino, aceite de soja, aceite de jojoba, aceite de cártamo, aceite de girasol y aceite de palma, siendo particularmente preferidos el aceite de canola y el aceite de maíz. En lugar de todo o una parte del componente de aceite vegetal de la invención, los productos animales tales como aceite de sebo, aceite de manteca, aceite de esperma y mezclas de los mismos, pueden usarse asimismo en los lubricantes espumantes de calidad alimentaria de la invención. De manera similar, se puede sustituir un porcentaje equivalente de aceite vegetal en el lubricante mezclado por algún aceite mineral blanco si se desea, aunque la lubricidad puede verse afectada negativamente por el uso de demasiado aceite blanco. El uso de más éster de triglicéridos en las presentes composiciones puede ser necesario para una lubricidad adicional si se sustituye una parte significativa del componente de aceite vegetal por aceite blanco. La espumabilidad en los lubricantes de la invención se logra preferentemente mezclando en el lubricante de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 12 por ciento en peso de lecitina, siendo particularmente preferido aproximadamente el 8 por ciento en peso de lecitina. La cantidad y calidad de la espuma es generalmente proporcional a la cantidad de lecitina usada. El emulsionante de lecitina usado en la presente invención debe ser de calidad alimentaria y está disponible en el mercado de muchos proveedores. No es necesario que la lecitina se modifique químicamente, aunque no debe contener un agente antiespumante. Uno de estos productos adecuados para su uso en la invención es LECISOY® N1. (US20060105094 A1).

[0043] Con el fin de preparar la suspensión de relleno para llenar las cápsulas de gelatina blanda según la presente invención, se ha preparado la formulación hormonal anterior que comprende progesterona micronizada en combinación con aceite de semilla de uva.

[0044] Para la preparación de la formulación hormonal, la primera etapa es seleccionar la progesterona micronizada.

[0045] En la primera variante, la formulación hormonal comprende además lecitina de soja, y en la segunda variante la formulación hormonal está libre de lecitina de soja. La selección de la variante se puede realizar según el requisito alergénico de la forma de dosificación farmacéutica final.

[0046] La suspensión de relleno para obtener la formulación hormonal se puede preparar mediante las siguientes etapas, que no varían sustancialmente por la presencia o ausencia de lecitina de soja en la formulación hormonal:

- mezclar aceite de semilla de uva con lecitina de soja, cuando esta esté presente, para obtener una solución homogénea,
- añadir progesterona micronizada a la solución homogénea, o añadir progesterona micronizada directamente al aceite de semilla de uva en una formulación libre de lecitina de soja,
- mezclar progesterona micronizada y aceite de semilla de uva, y adicionalmente con lecitina de soja cuando esta esté presente, para obtener una suspensión homogénea,
- desairear la suspensión de relleno para eliminar el aire atrapado con el fin de obtener la suspensión de relleno lista para su uso en un equipo adecuado para encapsularla en una cubierta de cápsula de gelatina blanda.

[0047] En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a una cápsula de gelatina blanda farmacéutica según el primer aspecto de la presente invención para su uso como medicamento.

[0048] Las cápsulas de gelatina blanda farmacéuticas según la presente materia pueden administrarse por vía oral o vaginal, según las indicaciones terapéuticas.

[0049] La cápsula de gelatina blanda farmacéutica según la presente materia objeto es útil en el tratamiento de una afección fisiológica asociada con la deficiencia de progesterona.

[0050] Ventajosamente, las cápsulas de gelatina blanda farmacéuticas de progesterona micronizada en combinación con aceite de semilla de uva, con o sin lecitina de soja, son útiles en el tratamiento de una afección fisiológica asociada con la deficiencia de progesterona.

Definiciones

[0051] En el contexto de la presente invención, el término "progesterona micronizada" significa una progesterona en la que al menos el 99 % de las partículas tienen un tamaño de partícula de menos de 50 µm, preferentemente el 50 % de las partículas tienen un tamaño de partícula de entre 1 y 10 µm, e incluso más preferentemente el 10 % de las partículas tienen un tamaño de partícula de entre 1 y 5 µm, estos tamaños de partícula se miden usando un calibrador de partículas de láser Malvern según un procedimiento conocido descrito en los procedimientos de la presente solicitud de patente.

[0052] Con el fin de determinar las distribuciones de tamaño de partícula de micronizado, se analizó una muestra de polvo de progesterona usando láser y análisis de dispersión de luz. Para la progesterona micronizada, los tamaños de partícula D10, D50, D90 y D99 fueron 1,36, 7,89, 18,5 μm y 29,8 μm , respectivamente.

Breve descripción de los dibujos

[0053]

La **Figura 1** muestra una microscopía de campo claro y luz polarizada observada a 40 aumentos de la técnica anterior (Utrogestan®).

La **Figura 2** muestra una microscopía de campo claro y luz polarizada observada a 40 aumentos de las cápsulas de gelatina blanda según el Ejemplo 1 de la presente invención.

La **Figura 3** muestra una microscopía de campo claro y luz polarizada observada a 40 aumentos de las cápsulas de gelatina blanda según el Ejemplo 2 de la presente invención.

La **Figura 4** representa un gráfico de la prueba de disolución II de progesterona (%) frente al tiempo (minutos) a un pH 4,5 de las cápsulas de gelatina blanda según los Ejemplos 1 y 2, en comparación con las cápsulas de gelatina blanda de la técnica anterior (Utrogestan®).

La **Figura 5** representa un gráfico de la prueba de disolución III de progesterona (%) frente al tiempo (minutos) a un pH 6,8 de las cápsulas de gelatina blanda según los Ejemplos 1 y 2, en comparación con las cápsulas de gelatina blanda de la técnica anterior (Utrogestan®).

Descripción detallada de la invención

[0054] En lo sucesivo en el presente documento, se describe en detalle el mejor modo para llevar a cabo la presente invención. Las cápsulas farmacéuticas de gelatina blanda según la presente invención comprenden progesterona micronizada en combinación con aceite de semilla de uva, con o sin la presencia de lecitina de soja.

[0055] La micronización de la progesterona mejora la absorción del tracto gastrointestinal. La micronización de la progesterona disminuye el diámetro medio de las partículas de progesterona y, por lo tanto, aumenta el área superficial del fármaco, lo que facilita la disolución acuosa en el intestino delgado. Esto podría dar como resultado, potencialmente, una mayor biodisponibilidad del fármaco, la cantidad de fármaco que alcanza la circulación sistémica.

Procedimiento de fabricación para preparar cápsulas de gelatina blanda de progesterona de 100 mg y 200 mg Preparación de la masa de gel

[0056] En un mejor modo de preparación de masa de gel, se usa una composición de cubierta de cápsula que comprende gelatina del 36 al 56 % en peso, glicerina del 13,5 al 23,5 % en peso, óxido de titanio del 0,3 al 0,7 % en peso y agua del 25 al 45 % en peso, siendo la suma de los componentes de dicha cubierta el 100 %.

[0057] Las propiedades físico-químicas de dicha composición de cubierta de cápsula se incluyen a continuación.

Componente	Intervalo definido (%)	Objetivo (%)	Respuesta	Intervalo obtenido	Objetivo
Gelatina	36 - 56	46	Viscosidad cPs	3280 - 17250	7000-8500
Glicerina	13,5 - 23,5	18,5	Dureza (antes del secado) (N)	3,4 - 12,2	>13-14
TiO ₂	0,3 - 0,7	0,5	Dureza (después del secado) (N)	11,1 - 15,9	
Agua	25 - 45	35	Disgregación (minutos)	5,39 - 9,11	< 10 minutos

[0058] La viscosidad cPs de 7000-8500 en la tabla corresponde a 7-8,5 Pa.s.

[0059] Para la preparación de la masa de gel, se añade agua purificada a un fundidor de gelatina al vacío. La temperatura se mantiene a 80 °C (78° - 82 °C) y se añade gelatina al fundidor. Es necesario desairear la masa de gel para evitar la presencia de burbujas.

[0060] Se filtra una suspensión de dióxido de titanio en agua purificada a través de un filtro de 250 μm y se añade con mezcla continua para lograr una distribución uniforme del color. Se añade glicerina y es necesario desairear la masa de gel para evitar la presencia de burbujas.

[0061] La preparación final se puede almacenar en los tanques de almacenamiento a 50-55 °C y antes de su

uso para la encapsulación, la temperatura se puede aumentar a 60 °C.

[0062] Para completar la preparación de la suspensión de gelatina, la viscosidad se puede probar y ajustar entre 7 Pa.s (7000cP) y 8,5 Pa.s (8500cP).

5

[0063] La viscosidad de la masa de gelatina es un parámetro clave en el control de la formación de la cubierta y se controló a lo largo de la fabricación de cada lote.

Preparación de la suspensión de progesterona (suspensión de relleno)

10

[0064] Para la preparación de la suspensión de relleno, en la primera variante, la formulación hormonal comprende progesterona micronizada al 40 % en peso, aceite de semilla de uva al 59,6 % en peso y lecitina de soja al 0,4 % en peso.

15 **[0065]** La lecitina de soja y el aceite de semilla de uva se mezclan con agitación continua hasta que se obtiene una solución homogénea. Se añade progesterona micronizada a la mezcla anterior y se mezcla hasta obtener una suspensión homogénea. La suspensión de relleno se desairea para eliminar el aire disuelto atrapado.

20 **[0066]** Para la preparación de la suspensión de relleno, en la segunda variante, la formulación hormonal comprende progesterona micronizada al 40 % en peso y aceite de semilla de uva al 60 % en peso. Se puede añadir progesterona micronizada al aceite de semilla de uva y mezclar hasta obtener una suspensión homogénea. La suspensión de relleno se desairea para eliminar el aire disuelto atrapado.

Encapsulación

25

[0067] Las cápsulas de gelatina blanda se forman a partir de dos mitades moldeadas y se llenan con la suspensión de relleno. Esto se logra alimentando dos cintas de gelatina entre los dos rodillos de troquel, en cuya cavidad se inyecta el relleno.

30 **[0068]** Las dos cintas se pueden hacer alimentando la masa base de la cápsula (gelatina) en dos cajas esparcidoras instaladas a la izquierda y a la derecha de la máquina. Desde allí, la gelatina se dispersa sobre los dos tambores de fundición giratorios donde se forman las cintas de gelatina. Las dos cintas de gelatina, después de viajar en los tambores, son recogidas por los rodillos y pasan entre rodillos de aceite lubricante.

35 **[0069]** La superficie de la cinta que estará en el interior de las cápsulas está lubricada con aceite de triglicéridos de cadena media y la superficie de la cinta que estará en el exterior de las cápsulas está lubricada con aceite de triglicéridos de cadena media, incluida la lecitina de soja, si corresponde.

40 **[0070]** Finalmente, las cápsulas se forman por el paso de las dos cintas a través de dos rodillos de troquel giratorios idénticos que contienen orificios alrededor de su circunferencia.

[0071] Preferentemente, el lubricante son triglicéridos de cadena media (MCT), cuyos ácidos grasos tienen una cola alifática de 6-12 átomos de carbono, que actúan como lubricantes de procesamiento en moldes.

45 **[0072]** Otros lubricantes o deslizantes de procesamiento en moldes adecuados para su uso en esta invención incluyen, pero sin limitación, alcohol estearílico, ácido esteárico, monoesterato de glicerol (GMS), talco, estearato de magnesio, dióxido de silicio, ácido silícico amorfo y sílice pirógena; poligliceroles (que consisten preferentemente en 2 a 28 unidades monoméricas), derivados de almidón y combinaciones o mezclas de los mismos. Esto funciona principalmente como un promotor de flujo para la composición. Un lubricante preferido es el alcohol estearílico o GMS.
50 Se prefiere un alcohol estearílico de calidad comercial, tal como Crodacol S95 (Croda Oleochemicals) para su uso en esta invención.

[0073] La espumabilidad en los lubricantes de la invención se logra preferentemente mezclando en el lubricante de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 12 por ciento en peso de lecitina, siendo particularmente preferido
55 aproximadamente el 8 por ciento en peso de lecitina. La cantidad y calidad de la espuma es generalmente proporcional a la cantidad de lecitina usada. El emulsionante de lecitina debe ser de calidad alimentaria o farmacéutica y está disponible en el mercado de muchos proveedores. No es necesario que la lecitina se modifique químicamente, aunque no debe contener un agente antiespumante.

Secado

60 **[0074]** Las cápsulas llenas se pueden semisecar usando un procedimiento de transportador de tambor. Las cápsulas semisecadas se pueden distribuir en bandejas y secar en el túnel de secado mantenido a temperatura y humedad controladas para lograr el contenido de humedad y la dureza de la cápsula deseados de más de 13 N en
65 progesterona de 100 mg y 14 N en progesterona de 200 mg.

Inspección

5 **[0075]** Las cápsulas secas se inspeccionaron visualmente con una cámara para eliminar cualquier posible defecto.

Ejemplos

10 **[0076]** En lo sucesivo, la presente invención se describe con más detalle y específicamente con referencia a los Ejemplos y Figuras, que, sin embargo, no pretenden limitar la presente invención. La Tabla 1 muestra los componentes de la cubierta de la cápsula para preparar la masa de gelatina de los Ejemplos 1 y 2.

Tabla 1

Componente	Concentración (%)	Cantidad (kg)
Gelatina 150 Bloom	42,84	75,9
Glicerol sintético al 99 %	17,34	30,72
TiO ₂	0,485	0,86
Agua	39,34	69,7

15 **[0077]** La Tabla 2 muestra los componentes de la formulación de progesterona para preparar la solución de relleno del Ejemplo 1.

Tabla 2

Componente	Concentración (%)	Cantidad (kg)
Progesterona micronizada	40	20,00
Aceite de semilla de uva	60	30,00

20 **[0078]** El lubricante usado para fabricar las mitades moldeadas de la cubierta en forma de cápsula en este ejemplo es MCT (10 a 15 kg por lote dependiendo del tiempo de encapsulación).

[0079] La Tabla 3 muestra los componentes de la formulación de progesterona para preparar la suspensión de relleno del Ejemplo 2.

25

Tabla 3

Componente	Concentración (%)	Cantidad (kg)
Progesterona micronizada	40	20,00
Aceite de semilla de uva	59,6	29,80
Lecitina de soja	0,4	0,200

[0080] El lubricante usado para fabricar las mitades moldeadas de la cubierta en forma de cápsula en este ejemplo es MCT + lecitina de soja (10 a 15 kg por lote dependiendo del tiempo de encapsulación que contiene al menos (aproximadamente) el 0,5 % de lecitina de soja, preferentemente el 0,1 %).

30

[0081] La Tabla 4 a continuación muestra la distribución de tamaño de partícula de progesterona micronizada, Ejemplo 1, Ejemplo 2 y técnica anterior (Utrogestan®).

Tabla 4

Distribución de tamaño de partícula			
	Dx(10) (µm)	Dx(50) (µm)	Dx(90) (µm)
Progesterona micronizada para formular los Ejemplos 1 y 2	1,86	7,89	18,5
Técnica anterior (Utrogestan®)	4,24	9,99	18
Ejemplo 1	2,28	8,47	15,98
Ejemplo 2	5,53	13,86	27,2

[0082] El diámetro medio de los tamaños de partícula se determinó mediante difracción de luz (Mastersizer 3000, Malvern) usando el índice de refracción de 1,33, que forma la fase dispersa en agua con el 0,1 % (p/v) de triton X-100. Las muestras se colocaron por separado en el aparato de muestreo que contenía agua destilada y giraban a 1800 rpm, y se analizaron inmediatamente con respecto al tamaño de partícula. Las condiciones ópticas para el material usado fueron un índice de refracción de 1,520 y un índice de absorción de 1,0.

Ejemplo 1

10 Preparación de la suspensión de progesterona

[0083] La preparación de suspensión de progesterona para un tamaño de lote de 100.000 cápsulas de 200 mg de concentración (50 kg de relleno).

15 [0084] La progesterona (20,0 kg) se incorporó a un tanque inoxidable que contenía el aceite de semilla de uva (30 kg) y se mezcló durante al menos 30 minutos para lograr una suspensión homogénea.

[0085] La degasificación al vacío se realizó después de completar el procedimiento de mezcla. La suspensión se filtró a continuación a través de un tamiz de 600 µm para desaglomerar cualquier material mal dispersado.

20

Preparación de la masa de gel

[0086] Se añadió agua purificada (69,7 kg) a un fundidor de gelatina al vacío. La temperatura se mantuvo a 80 °C (78° - 82 °C) y se añadió gelatina (75,9 kg) al fundidor. La masa de gel se desaireó para evitar la presencia de burbujas.

25

[0087] Se filtró una suspensión de dióxido de titanio (0,86 kg) en agua purificada (5 kg) a través de un filtro de 250 µm y se añadió con mezcla continua para lograr una distribución de color uniforme. También se debe añadir glicerina (30,72 kg) y se desaireó la masa de gel para evitar la presencia de burbujas. La preparación final se almacenó en los tanques de almacenamiento a 50-55 °C y antes de su uso para la encapsulación, la temperatura se aumenta a 60 °C.

30

[0088] Para completar la preparación de la suspensión de gelatina, la viscosidad se probó y se ajustó a entre 7 Pa.s (7000cP) y 8,5 Pa.s (8500cP).

35

Encapsulación

[0089] Las cápsulas de gelatina blanda se forman a partir de dos mitades moldeadas y se llenan con el medicamento simultáneamente. Esto se logra alimentando dos cintas de gelatina entre los dos rodillos de troquel, en cuya cavidad se inyecta el relleno.

40

[0090] Las dos cintas se fabrican alimentando la masa base de la cápsula (gelatina) en dos cajas esparcidoras instaladas a la izquierda y a la derecha de la máquina. Desde allí, la gelatina se dispersa sobre los dos tambores de fundición giratorios donde se forman las cintas de gelatina. Las dos cintas de gelatina, después de viajar en los tambores, son recogidas por los rodillos y pasan entre rodillos de aceite lubricante.

45

[0091] La superficie de la cinta que estará en el interior de las cápsulas está lubricada con aceite de triglicéridos de cadena media y la superficie de la cinta que estará en el exterior de las cápsulas está lubricada con aceite de triglicéridos de cadena media, incluida la lecitina de soja, si corresponde.

50

[0092] Las cápsulas se forman por el paso de las dos cintas a través de dos rodillos de troquel giratorios idénticos que contienen orificios alrededor de su circunferencia.

Secado

55

[0093] Las cápsulas llenas se semisecaron usando un procedimiento de transportador de tambor. Las cápsulas semisecadas se distribuyeron en bandejas y se secaron en el túnel de secado mantenido a temperatura y humedad controladas para lograr el contenido de humedad y la dureza de la cápsula deseados de más de 13 N en progesterona de 100 mg y 14 N en progesterona de 200 mg.

60

Inspección

[0094] Las cápsulas secas se inspeccionaron visualmente con una cámara para eliminar cualquier posible defecto.

65

Ejemplo 2Preparación de la suspensión de progesterona

5 **[0095]** La preparación de suspensión de progesterona para un tamaño de lote de 100.000 cápsulas de 200 mg de concentración (50 kg de relleno).

[0096] En un tanque inoxidable, se mezclaron bien aceite de semilla de uva (29,8 kg) y lecitina de soja (0,2 kg) hasta que se disolvieron por completo. Se incorporó progesterona (20,0 kg) al mismo tanque que contenía la mezcla
10 de aceite de semilla de uva-lecitina de soja y se mezcló durante al menos 30 minutos para lograr una suspensión homogénea. La desgasificación al vacío se realizó después de completar el procedimiento de mezcla. La suspensión se filtró a continuación a través de un tamiz de 600 µm para desaglomerar cualquier material mal dispersado.

[0097] La preparación de la masa de gel, la encapsulación, el secado y la inspección se llevaron a cabo como
15 se describe en el Ejemplo 1.

[0098] Se obtuvieron los perfiles de disoluciones de las cápsulas de gelatina blanda preparadas según los Ejemplos 1 y 2 en dos condiciones de prueba diferentes y se compararon con la cápsula de gelatina blanda comercializada de progesterona (Utrogestan®).
20

[0099] Cada cápsula de Utrogestan® (cápsulas blancas blandas) contiene 100 o 200 mg de progesterona micronizada (DCI). Los excipientes son: aceite de cacahuete, lecitina de soja, glicerol de gelatina y dióxido de titanio.

[0100] Se llevaron a cabo dos procedimientos para probar la disolución y las condiciones son las siguientes:
25

Tabla PRUEBA II

Condiciones de la prueba (II)
900 ml de tampón fosfato pH 4,5 + SDS al 5 %
Aparato USP TEST II Paletas
TIEMPO: 30, 60, 90, 120, 150, 180 y 240 minutos
150 rpm

[0101] La figura 4 representa la disolución de progesterona desde las cápsulas de gelatina blanda preparadas según el Ejemplo 1, el Ejemplo 2 y Utrogestan®. El eje Y indica la cantidad disuelta, y el eje X indica el tiempo de
30 prueba de disolución (según condiciones de prueba II, indicadas en la Tabla anterior) en minutos, donde Δ indica el Ejemplo 1; ● indica el Ejemplo 2; y ■ indica Utrogestan®.

Tabla PRUEBA III

Condiciones de la prueba (III)
250 ml de tampón fosfato pH 6,8 + SDS al 4 %
Aparato USP TEST III
TIEMPO: 15, 30, 45 y 60 minutos
30 inmersiones/minuto.
JP SINKER

35 **[0102]** La figura 5 representa la disolución de progesterona desde las cápsulas de gelatina blanda preparadas según el Ejemplo 1, el Ejemplo 2 y Utrogestan®. El eje Y indica la cantidad disuelta, y el eje X indica el tiempo de prueba de disolución (según condiciones de prueba III, indicadas en la Tabla anterior) en minutos, donde Δ indica el Ejemplo 1; ● indica el Ejemplo 2; y ■ indica Utrogestan®.

40 **[0103]** Comparativamente, a partir de la Figura 4, se puede observar que la cápsula de gelatina blanda de progesterona según el Ejemplo 1, que está libre de lecitina de soja, muestra a pH 4,5 una buena velocidad de disolución, similar a la de la técnica anterior (Utrogestan®), véase el Ejemplo 1 (Δ) en comparación con la técnica anterior (Utrogestan®) (■).

45 **[0104]** Comparativamente, a partir de la Figura 5, la cápsula de gelatina blanda de progesterona según el Ejemplo 1, que está libre de lecitina de soja, muestra a pH 6,8 una velocidad de disolución mayor que la de la técnica

anterior (Utrogestan®), véase el Ejemplo 1 (Δ) en comparación con la técnica anterior (Utrogestan®) (■). También comparativamente, a partir de la Figura 4, se puede observar que la cápsula de gelatina blanda de progesterona según el Ejemplo 2, que incluye lecitina de soja, muestra a pH 4,5 una velocidad de disolución mayor que la de la técnica anterior (Utrogestan®), véase el Ejemplo 2 (●) en comparación con la técnica anterior (Utrogestan®) (■), y también se puede observar que a pH 6,8, la velocidad de disolución es mayor que la de la técnica anterior (Utrogestan®), véase el Ejemplo 2 (●) en comparación con la técnica anterior (Utrogestan®) (■).

[0105] Por lo tanto, la cápsula de gelatina blanda de progesterona micronizada libre o no de lecitina de soja revela un buen perfil de disolución a dos pH diferentes (pH 4,5 y 6,8).

[0106] Los ensayos de estabilidad de las cápsulas de gelatina blanda obtenidas según los Ejemplos 1 y 2 se realizaron para evaluar dos condiciones diferentes frente al tiempo. Los resultados obtenidos se recopilaron e incluyeron en las siguientes Tablas.

15 ► Ejemplo 1 (aceite de semilla de uva sin lecitina de soja)

Condición del ICH 25 °C - 60 % de HR

[0107]

PRUEBA	LÍMITES DE ACEPTACIÓN	T _{cero}	3 meses	6 meses
	FECHA	16 de agosto	16 de noviembre	17 de febrero
Apariencia	Cápsulas de gelatina blandas ovoides, de color blanquecino	Cápsulas de gelatina blandas ovoides, de color blanquecino	Cápsulas de gelatina blandas ovoides, de color blanquecino	Cápsulas de gelatina blandas ovoides, de color blanquecino
Pérdida por secado	≤ 15,0 %	7,7	5,9	en curso
Ensayo de progesterona (%)	90,0 - 110,0 %	99,7	99,1	99,3
Disgregación	< 20 min.	13 min.	10 min.	9 min.
Uniformidad de las unidades de dosificación: uniformidad de contenido	PROM. ≤ 15,0	4,8 (n=10)	-	-
Sustancias relacionadas con la progesterona (%)				
Desconocida Individual impurezas	≤ 0,2 %	TRR 0,25 = 0,03	TRR 0,25 = 0,03	TRR 0,25 = 0,03
TRR		TRR 0,73 = 0,14	TRR 0,73 = 0,10	TRR 0,73 = 0,12
Total impurezas	≤ 1,0 %	0,17	0,13	TRR 2,86 = 0,09 0,24
LOD = 0,01 %; LOQ = 0,02 %				

Condición del ICH 40 °C - 75 % de HR

25 **[0108]**

PRUEBA	LÍMITES DE ACEPTACIÓN	T _{cero}	1 mes	3 meses	6 meses
	FECHA	16 de agosto	16 de septiembre	16 de noviembre	17 de febrero

Apariencia	Cápsulas de gelatina blandas ovoides, de color blanquecino	Cápsulas de gelatina blandas ovoides, de color blanquecino	Cápsulas de gelatina blandas ovoides, de color blanquecino	Cápsulas de gelatina blandas ovoides, de color blanquecino	Cápsulas de gelatina blandas ovoides, de color blanquecino
Pérdida por secado	≤ 15,0 %	7,7	6,0	5,8	en curso
Ensayo de progesterona (%)	90,0 - 110,0 %	99,7	98,3	98,5	100,0
Disgregación	< 20 min.	13 min.	14 min.	11 min.	11 min.
Uniformidad de la dosis	PROM. ≤ 15,0	4,8 (n=10)	-	-	4,0 (n=10)
unidades: uniformidad de contenido Sustancias relacionadas con la progesterona (%)					
Desconocida individual impurezas	≤ 0,2 %	TRR 0,25 = 0,03	TRR 0,25 = 0,03	TRR 0,25 = 0,02	TRR 0,25 = 0,03
					TRR 0,30 = 0,02
TRR		TRR 0,73 = 0,14	TRR 0,73 = 0,12	TRR 0,73 = 0,10	TRR 0,73 = 0,12
					TRR 2,84 = 0,10
Total impurezas	≤ 1,0 %	0,17	0,15	0,12	0,29
LOD = 0,01 %;					
LOQ = 0,02 %					

► Ejemplo 2 (aceite de semilla de uva con lecitina de soja)

Condición del ICH 25 °C - 60 % de HR

5

[0109]

PRUEBA	LÍMITES DE ACEPTACIÓN	T _{cero}	3 meses	6 meses
	FECHA	16 de agosto	16 de noviembre	17 de febrero
Apariencia	Cápsulas de gelatina blandas ovoides, de color blanquecino	Cápsulas de gelatina blandas ovoides, de color blanquecino	Cápsulas de gelatina blandas ovoides, de color blanquecino	Cápsulas de gelatina blandas ovoides, de color blanquecino
Pérdida por secado	≤ 15,0 %	7,8	5,8	en curso
Ensayo de progesterona (%)	90,0 - 110,0 %	101,2	100,7	102,3
Disgregación	< 20 min.	12 min.	12 min.	12 min.
Uniformidad de las unidades de dosificación: uniformidad de contenido	PROM. ≤ 15,0	PROM. = 1,7 (n=10)		
Sustancias relacionadas con la progesterona (%)				
Desconocida individual impurezas	≤ 0,2 %	TRR 0,25 = 0,02	TRR 0,25 = 0,03	TRR 0,25 = 0,02

TRR		TRR 0,73 = 0,13	TRR 0,73 = 0,11	TRR 0,73 = 0,12 TRR 2,84 = 0,10
Total impurezas	≤ 1,0 %	0,15	0,14	0,24
LOD = 0,01 %; LOQ = 0,02 %				

Condición del ICH 40 °C - 75 % de HR

[0110]

5

PRUEBA	LÍMITES DE ACEPTACIÓN	T _{CERO}	1 mes	3 meses	6 meses
	FECHA	16 de agosto	16 de septiembre	16 de noviembre	17 de febrero
Apariencia	Cápsulas de gelatina blandas ovoides, de color blanquecino	Cápsulas de gelatina blandas ovoides, de color blanquecino	Cápsulas de gelatina blandas ovoides, de color blanquecino	Cápsulas de gelatina blandas ovoides, de color blanquecino	Cápsulas de gelatina blandas ovoides, de color blanquecino
Pérdida por secado	≤ 15,0 %	7,8	5,6	6,1	en curso
Ensayo de progesterona (%)	90,0 - 110,0 %	101,2	100,2	102,0	102,4
Disgregación	< 20 min.	12 min.	15 min.	13 min.	11 min.
Uniformidad de las unidades de dosificación: uniformidad de contenido Sustancias relacionadas con la progesterona (%)	PROM. ≤ 15,0	PROM. = 1,7 (n=10)			PROM. = 2,0 (n=10)
Desconocida Individual impurezas	≤ 0,2 %	TRR 0,25 = 0,02	TRR 0,25 = 0,03	TRR 0,25 = 0,02	TRR 0,25 = 0,02
TRR		TRR 0,73 = 0,13	TRR 0,73 = 0,13	TRR 0,73 = 0,10	TRR 0,73 = 0,12 TRR 2,84 = 0,09
Total impurezas	≤ 1,0 %	0,15	0,16	0,12	0,23
LOD = 0,01 %; LOQ = 0,02 %					

[0111] Como se ha descrito anteriormente en detalle, la novedosa cápsula de gelatina blanda de progesterona según la presente invención tiene al menos una de las siguientes ventajas:

- 10 - La cápsula de gelatina blanda de progesterona no usa aceite de cacahuete, lo que es particularmente ventajoso para su uso en mamíferos que tienen una hipersensibilidad a los alérgenos.
 - La cápsula de gelatina blanda de progesterona está libre de lecitina de soja, que es más ventajosa para su uso en mamíferos con mayor hipersensibilidad a los alérgenos.

REIVINDICACIONES

1. Una cápsula de gelatina blanda hormonal farmacéutica que comprende una cubierta de cápsula blanda externa y una formulación hormonal interna, **caracterizada porque**:
 - 5 - la cubierta de cápsula blanda externa comprende gelatina, y
 - la formulación hormonal interna comprende progesterona micronizada en combinación con aceite de semilla de uva.
- 10 2. Cápsula de gelatina blanda según la reivindicación 1, donde la formulación hormonal comprende además lecitina de soja.
3. Cápsula de gelatina blanda según una de las reivindicaciones 1 o 2, donde la formulación hormonal comprende progesterona micronizada al 20-60 % en peso, aceite de semilla de uva al 39-80 % en peso, y lecitina de soja al 1 % en peso, preferentemente progesterona al 40 % en peso, aceite de semilla de uva al 59,6 % en peso, y lecitina de soja al 0,4 % en peso.
- 15 4. Cápsula de gelatina blanda según la reivindicación 1, donde la formulación hormonal está libre de lecitina de soja.
- 20 5. Cápsula de gelatina blanda según la reivindicación 4, donde la formulación hormonal comprende progesterona micronizada al 20-60 % en peso en combinación con aceite de semilla de uva al 40-80 % en peso, preferentemente progesterona al 40 % en peso en combinación con aceite de semilla de uva al 60 % en peso.
- 25 6. Cápsula de gelatina blanda según la reivindicación 1, donde la composición de cubierta de cápsula blanda externa comprende gelatina entre el 36 y el 56 % en peso, glicerina entre el 13,5 y el 23,5 % en peso, óxido de titanio entre el 0,3 y el 0,7 % en peso y agua entre el 25 y el 45 % en peso, siendo la suma de los componentes de dicha cubierta el 100 %.
- 30 7. Cápsula de gelatina blanda según la reivindicación 6, donde la composición de cubierta de cápsula blanda externa comprende gelatina entre el 40 y el 45 % en peso, glicerina entre el 15 y el 20 % en peso, óxido de titanio entre el 0,4 y el 0,6 % en peso y agua entre el 32 y el 42 % en peso, siendo la suma de los componentes de dicha cubierta el 100 %.
- 35 8. Un procedimiento para la preparación de una cápsula de gelatina blanda de progesterona micronizada según una de las reivindicaciones 1 a 7, comprendiendo el procedimiento seleccionar progesterona micronizada y, por separado, preparar una masa de gelatina para fabricar una cubierta de cápsula blanda externa y una suspensión de relleno como formulación hormonal, **caracterizado porque** el procedimiento comprende las siguientes etapas:
 - 40 - encapsular la suspensión de relleno previamente preparada en la cubierta de cápsula de gelatina blanda previamente preparada,
 - secar la suspensión de relleno encapsulada en condiciones controladas de temperatura y humedad, y
 - confirmar el contenido de humedad y la dureza de las cápsulas de gelatina blanda así preparadas.
- 45 9. Procedimiento según la reivindicación 8, donde una composición de masa de gelatina que comprende gelatina, glicerina, óxido de titanio y agua se procesa según las siguientes etapas:
 - a) preparar una masa de gelatina:
 - 50 - calentar gelatina en agua para formar una masa de gel,
 - desairear la masa de gelatina,
 - añadir a la masa de gelatina un agente opacificante o colorante y glicerina para formar una solución,
 - desairear la solución, y
 - confirmar la viscosidad de la solución y ajustarla, si es necesario, a un valor de 7 Pa.s (7000 cP) y 8,5 Pa.s
 - 55 (8500 cP),
 - b) preparar mitades moldeadas de la cubierta en forma de cápsula a partir de la solución obtenida en la etapa a) mediante el uso de un equipo adecuado.
- 60 10. Procedimiento según la reivindicación 9, donde en la etapa b) se emplea un lubricante que puede estar presente del 0,01 al 30 % en peso, preferentemente del 10 al 25 % en peso, y más preferentemente del 10 al 15 % en peso con respecto al peso total de la composición de cápsula de gelatina blanda.
11. Procedimiento según la reivindicación 10, donde el lubricante es un éster de triglicérido.
- 65

12. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la solución de relleno que comprende progesterona micronizada y aceite de semilla de uva, y opcionalmente lecitina de soja, se procesa según las siguientes etapas:

- 5 - mezclar aceite de semilla de uva con lecitina de soja, cuando esta esté presente, para obtener una solución homogénea,
- añadir progesterona micronizada a la solución homogénea, o añadir progesterona micronizada directamente al aceite de semilla de uva en una formulación libre de lecitina de soja,
- mezclar progesterona micronizada y aceite de semilla de uva, y adicionalmente con lecitina de soja cuando esta esté presente, para obtener una suspensión homogénea,
- 10 - desairear la suspensión de relleno para eliminar el aire atrapado con el fin de obtener la suspensión de relleno lista para su uso en un equipo adecuado para encapsularla en una cubierta de cápsula de gelatina blanda.

13. Una cápsula de gelatina blanda farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso como medicamento.

- 15 14. Cápsula de gelatina blanda farmacéutica para su uso según la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de una afección fisiológica asociada con la deficiencia de progesterona, en forma de dosificación oral o vaginal.

20

FIG 1

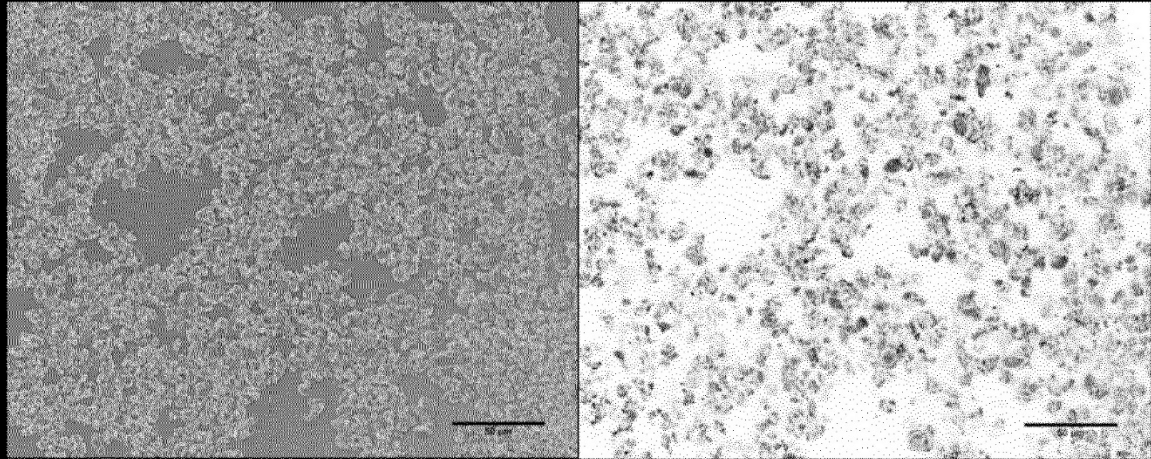


FIG 2

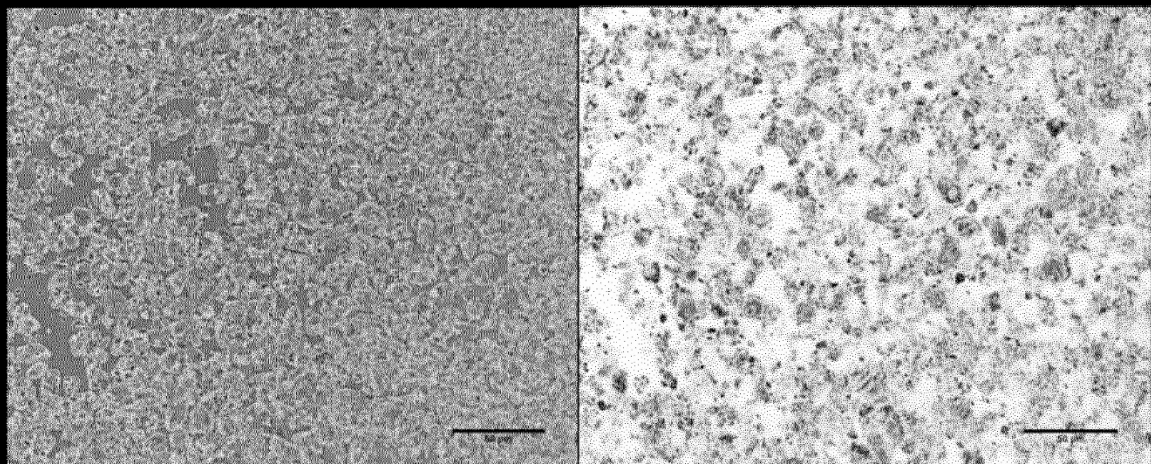


FIG 3

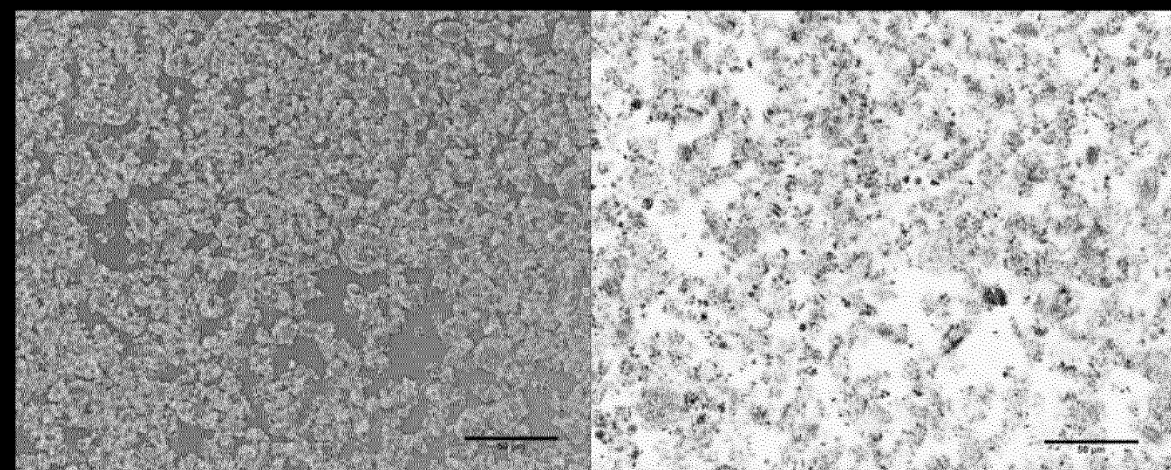


FIG 4

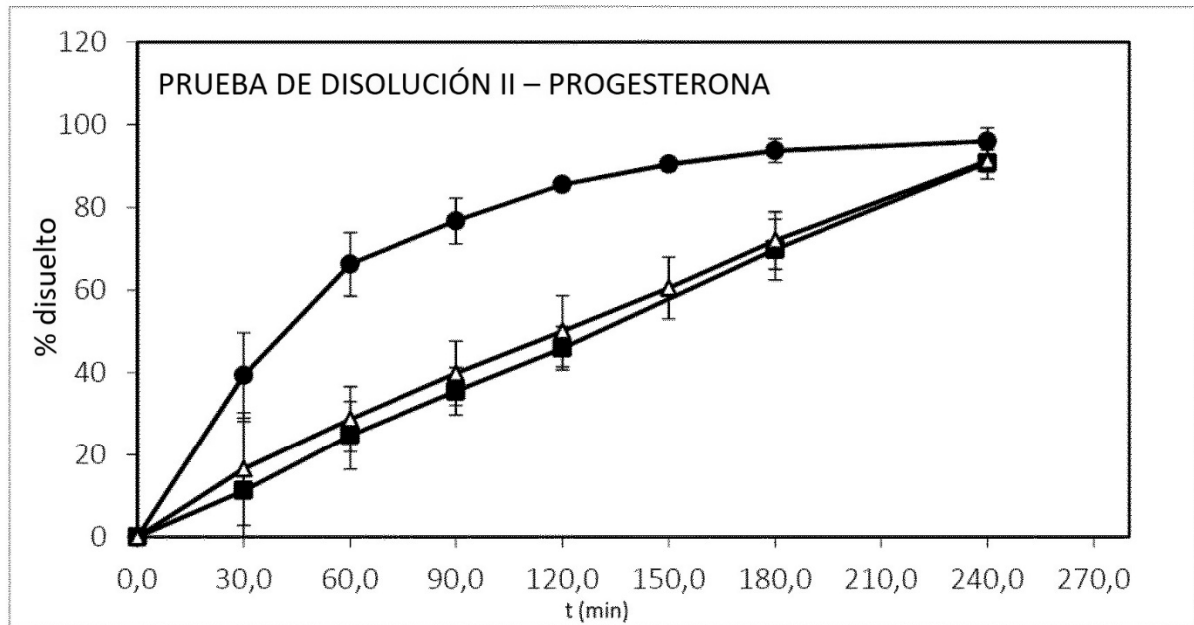


FIG 5

