



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 967 709**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- ⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2013 PCT/US2013/046445**
- ⑦ Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13192251**
- ⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2013 E 13806855 (6)**
- ⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2023 EP 2861072**

⑮ Título: **Formulaciones y terapias naturales de reemplazo hormonal combinadas**

⑩ Prioridad:

18.06.2012 US 201261661302 P
20.06.2012 US 201261662265 P
21.11.2012 US 201213684002
15.03.2013 US 201313843428

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.05.2024

⑦ Titular/es:

THERAPEUTICSMD, INC (100.0%)
951 Yamato Road, Suite 220
33431 Boca Ratón, CA California , US

⑦ Inventor/es:

BERNICK, BRIAN, A.;
CACACE, JANICE, LOUISE;
PERSICANER, PETER, H.R.;
IRANI, NEDA;
AMADIO, JULIA, M. y
SANCILIO, FREDERICK D.

⑦ Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 967 709 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones y terapias naturales de reemplazo hormonal combinadas

Antecedentes

Campo

- 5 Esta divulgación se relaciona con terapias naturales de reemplazo de estrógeno y progesterona, con formulaciones proporcionadas para cada estradiol y progesterona solos y en combinación para el tratamiento de mujeres premenopáusicas, perimenopáusicas, menopáusicas y posmenopáusicas en relación con el tratamiento de mujeres con estados de deficiencia de estrógenos y deficiencia de progesterona, cada uno como se define a continuación aquí.

Discusión de la técnica relacionada

- 10 La terapia de reemplazo hormonal (HRT) es un tratamiento médico que implica el uso de uno o más de un grupo de medicamentos diseñados para aumentar los niveles hormonales en mujeres que carecen de una producción hormonal adecuada. La HRT puede mitigar y prevenir los síntomas causados por la disminución de las hormonas circulantes de estrógeno y progesterona, independientemente de si la persona es premenopáusica, perimenopáusica, menopáusica o posmenopáusica. Sin embargo, pueden existir estados sintomáticos específicos durante cada etapa de la progresión de 15 la menopausia.

- 20 La HRT está actualmente disponible en diversas formas. Una terapia implica la administración de dosificaciones bajas de uno o más estrógenos. Otro implica la administración de progesterona o un análogo químico, llamado progestina. La administración de progesterona actúa, entre el tratamiento de otras enfermedades, para mitigar ciertos efectos secundarios indeseables de la administración de estrógenos incluyendo, por ejemplo, hiperplasia (engrosamiento) 25 endometrial y reduciendo la incidencia de cáncer de endometrio.

- 25 El momento de la administración de la dosificación a menudo varía cíclicamente, tomándose estrógenos diariamente y progesterona durante aproximadamente dos semanas de cada mes; un método a menudo denominado "HRT cíclico-secuencial" o "HRT combinado secuencialmente". Este método tiene como objetivo imitar el ciclo menstrual natural y normalmente provoca una menstruación similar a un período después de que se suspende la progesterona. Este régimen se utiliza con mayor frecuencia en mujeres perimenopáusicas o recién menopáusicas, ya que el método continuo alternativo a menudo produce sangrado irregular en dichas mujeres. Un método alternativo, una dosificación constante de estrógeno y progesterona diariamente, se llama "HRT combinada continua". Este método generalmente no produce menstruación y se usa con mayor frecuencia después de que una mujer ha estado menopáusica durante algún tiempo.

- 30 El estrógeno, en sus diversas formas, y la progesterona, en sus diversas formas, se utilizan en la HRT mediante una variedad de formas de dosificación administradas que incluyen, por ejemplo, mediante comprimidos, cápsulas y parches.

Se pueden utilizar hormonas "bioidénticas", que son idénticas en estructura química a las hormonas producidas de manera natural por el cuerpo humano y, a menudo, se denominan terapia de reemplazo hormonal natural o NHRT.

- 35 Estas hormonas naturales o bioidénticas están formuladas a partir de diversos ingredientes para igualar la estructura química y el efecto del estradiol, estrona o estriol (los 3 estrógenos primarios), así como la progesterona que se produce de manera natural en el cuerpo humano (endógena).

- 40 Actualmente, el estradiol bioidéntico está disponible en versiones genéricas y de marca aprobadas por la FDA. La progesterona bioidéntica aprobada por la FDA para la HRT está disponible como fármaco independiente de marca identificado comercialmente como PROMETRIUM (progesterona, USP) (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois), con un genérico autorizado por el innovador y productos genéricos proporcionados por Teva (Israel) y Sofgen Americas, Inc. (Nueva York). PROMETRIUM fue aprobado para la venta en los Estados Unidos el 14 de mayo de 1998 bajo NDA # N019781. De acuerdo con la información de prescripción aprobada para este producto (revisión de junio de 2009) ("información de prescripción de PROMETRIUM"), PROMETRIUM comprende progesterona sintética que es químicamente idéntica a la progesterona de origen ovárico humano. Las cápsulas contienen 100 mg o 200 mg de progesterona micronizada. Los ingredientes inactivos incluyen aceite de cacahuate, gelatina, glicerina, lecitina, dióxido de 45 titanio y pigmentos amarillos y rojos.

- 50 Otros productos como PREMPRO (comprimidos de estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona) y PREMPHASE (comprimidos de estrógenos conjugados más acetato de medroxiprogesterona) (Wyeth Laboratories, una división de Pfizer, Inc., Nueva York) proporcionan productos tanto continuos combinados como cílicos secuenciales que contienen PREMARIN (estrógeno derivado de la orina de yegua) y acetato de medroxiprogesterona sintético. Otros productos están disponibles. Sin embargo, actualmente no existe en el mercado ningún producto aprobado por la FDA que combine estradiol bioidéntico y progesterona bioidéntica.

Resumen

Se proporciona una formulación farmacéutica como se define en la reivindicación 1. De acuerdo con diversas realizaciones de la divulgación, se proporcionan terapias de reemplazo hormonal natural que comprenden administración combinada

continua y secuencial cíclica a través de formulaciones farmacéuticas de estradiol solubilizado y progesterona parcial o completamente solubilizada. El estradiol y la progesterona parcial o completamente solubilizada administrados juntos diariamente se pueden combinar en una dosis unitaria única o en dosis unitarias separadas, generalmente en una cápsula blanda. Un régimen de 28 días o mensual de comprimidos o cápsulas se puede empaquetar en una sola ampolla con días de administración identificados para mejorar el cumplimiento. A continuación, se exponen diversos ejemplos de formulaciones de hormonas naturales y el uso de estas formulaciones para terapias de reemplazo hormonal, cada una de ellas de acuerdo con la invención.

Por tanto, en realizaciones ilustrativas, la invención comprende una formulación farmacéutica para administrar estradiol y progesterona a un mamífero que lo necesita, que comprende (i) estradiol solubilizado y (ii) progesterona completamente solubilizada o progesterona parcialmente solubilizada en un aceite en donde el aceite comprende un éster de glicol de ácido graso de cadena media o mezclas de estos. El aceite comprende ésteres de ácidos grasos de cadena media de glicerol, polietilenglicol o propilenglicol, o mezclas de estos y en donde los ácidos grasos de cadena media son predominantemente: ácidos grasos de C6 a C12, ácidos grasos de C6 a C10, ácidos grasos de C8 a C12 o ácidos grasos de C8 a C10, incluidos los ácidos grasos saturados. Ciertas de tales realizaciones comprenden además tensioactivos, incluidos tensioactivos no iónicos. En ciertas realizaciones, la progesterona está en forma micronizada y solubilizada, es decir, parte de ella está micronizada y suspendida y parte está solubilizada, en algunos casos hasta aproximadamente un 80 % de solubilización. Los métodos de uso también están dentro del alcance de esta invención, incluido un método para efectuar una terapia de reemplazo hormonal.

Breve descripción de los dibujos/figuras

20 Los dibujos adjuntos, que se incorporan aquí y forman parte de la especificación, ilustran la presente divulgación y, junto con la descripción, sirven además para explicar los principios de la divulgación y para permitir que una persona experta en la técnica pertinente haga y utilice las realizaciones divulgadas.

Figura 1 ilustra un proceso de fabricación de ejemplo de un material de relleno de acuerdo con diversas realizaciones de la invención;

25 Figura 2 ilustra un proceso de fabricación de ejemplo de un material de gel blando de acuerdo con diversas realizaciones de la invención;

Figura 3 ilustra un proceso de fabricación de ejemplo de acuerdo con diversas realizaciones de la invención;

Figura 4 ilustra una gráfica de la distribución de partículas obtenida en el Ejemplo 10; y

Figura 5 ilustra un estudio de disolución de una formulación de acuerdo con diversas realizaciones de la invención.

30 Descripción detallada de las realizaciones ilustradas

Con frecuencia, se necesitan dosificaciones orales recomendadas más altas de productos farmacéuticos para tratar una determinada enfermedad porque muchos ingredientes activos no son completamente absorbidos por un paciente que necesita tratamiento. En otras palabras, una forma de dosificación de un medicamento que se absorbe mejor, tal como, por ejemplo, progesterona, o formas de dosificación que proporcionen una mayor consistencia de absorción de progesterona entre los sujetos, sola o en combinación con estradiol, puede administrarse en dosificaciones concentraciones inferiores a las recomendadas actualmente, lo que podría dar como resultado un perfil de efectos secundarios reducido o minimizado, entre otros posibles beneficios.

Definiciones

40 El término "progesterona micronizada", como se usa aquí, incluye progesterona micronizada que tiene un valor de tamaño de partícula X50 inferior a aproximadamente 15 micrómetros y/o que tiene un valor de tamaño de partícula X90 inferior a aproximadamente 25 micrómetros.

El término "X50", tal como se utiliza aquí, significa que la mitad de las partículas de una muestra tienen un diámetro menor que un número determinado. Por ejemplo, una progesterona micronizada que tiene un X50 de 5 micras significa que, para una muestra dada de progesterona micronizada, la mitad de las partículas tienen un diámetro inferior a 5 micras. De manera similar, el término "X90" significa que el noventa por ciento (90 %) de las partículas en una muestra tienen un diámetro menor que un número determinado.

50 El término "cadena media", tal como se utiliza aquí, significa cualquier sustancia que contiene carbono de cadena media, incluidas sustancias C4-C18 e incluidas sustancias C6-C12, ésteres de ácidos grasos de glicerol, ácidos grasos y monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos de tales sustancias. Para mayor ilustración, los ácidos grasos C6-C14, ácidos grasos C6-C12 y ácidos grasos C8-C10 son todos ácidos grasos de cadena media y pueden usarse en casos en los que esta especificación requiere el uso de ácidos grasos de cadena media, por ejemplo, ácidos grasos de cadena media, ésteres de ácidos grasos de cadena media de glicerol u otros glicoles.

El término "distribución uniforme" significa al menos uno de dispersión uniforme, solubilidad o falta de aglomeración de progesterona en una prueba de disolución en comparación con PROMETRIUM con una dosificación similar y el mismo aparato de disolución USP.

5 El término "biodisponibilidad", como se usa aquí, significa la concentración de un ingrediente activo (por ejemplo, progesterona o estradiol) en la sangre (suero o plasma). La biodisponibilidad relativa se puede medir como la concentración en la sangre (suero o plasma) versus tiempo. Se pueden utilizar otros indicadores farmacocinéticos (pK) para medir y evaluar la biodisponibilidad, determinada mediante métricas adecuadas que incluyen AUC, C_{max} , y opcionalmente, T_{max} .

10 El término "AUC", como se utiliza aquí, se refiere al área bajo la curva que representa cambios en la concentración sanguínea de progesterona o estradiol (que también se denomina en la literatura como 17P-estradiol, estradiol o E2) a lo largo del tiempo.

El término " C_{max} ", como se usa aquí, se refiere al valor máximo de concentración sanguínea mostrado en la curva que representa cambios en las concentraciones sanguíneas de progesterona o estradiol a lo largo del tiempo.

15 El término " T_{max} " como se utiliza aquí, se refiere al tiempo que tarda la concentración sanguínea de progesterona o estradiol en alcanzar el valor máximo.

Colectivamente AUC, C_{max} y, opcionalmente, T_{max} son los principales parámetros farmacocinéticos que pueden caracterizar la respuesta farmacocinética de un producto farmacológico particular, como la progesterona, en un sujeto animal, especialmente un mamífero, incluido el ser humano.

20 El término "solubilizador", como se usa aquí, significa cualquier sustancia o mezcla de sustancias que se pueden usar para solubilizar o mejorar la solubilidad de un ingrediente o ingredientes farmacéuticos activos ("API"), tal como estradiol y/o progesterona, incluyendo, por ejemplo y sin limitación, excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados, tales como disolventes, codisolventes, tensioactivos, emulsionantes, aceites y portadores.

25 El término "excipientes", como se usa aquí, se refiere a sustancias de ingredientes farmacéuticos no activos tales como portadores, disolventes, aceites, lubricantes y otros utilizados en la formulación de productos farmacéuticos. Tal como se utiliza aquí, los ingredientes farmacéuticos activos también se denominan "API". Generalmente son seguros para administrar a animales, especialmente mamíferos, incluidos humanos, de acuerdo con los estándares gubernamentales establecidos, incluidos los promulgados por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos.

30 El término "aceite", como se usa aquí, puede ser cualquier sustancia farmacéuticamente aceptable, tal como un aceite orgánico distinto del aceite de cacahuete, que suspendería y/o solubilizaría cualquier progesterona, material de partida o precursor adecuado, incluida la progesterona micronizada como se describe aquí. Más específicamente, los aceites pueden incluir, por ejemplo y sin limitación, ácidos grasos de cadena media, generalmente del grupo conocido como ácidos grasos de cadena media que consisten en al menos un monoglicérido, diglicérido y triglicérido, o derivados de estos, o combinaciones de estos.

35 El término "progesterona completamente solubilizada", como se usa aquí, significa progesterona que está aproximadamente al 100 % en solución, por ejemplo, al menos al 98 % en solución.

El término "progesterona parcialmente solubilizada", como se usa aquí, significa progesterona que está en cualquier estado de solubilización hasta pero sin incluir aproximadamente el 100 %, por ejemplo, hasta pero sin incluir el 98 % de progesterona en solución y mayor o igual al 2 % de progesterona micronizada en suspensión.

Como se usa aquí, a menos que se especifique, el estradiol incluye estradiol en formas anhidra y hemihidrato.

40 Descripción

Aquí se proporcionan las siguientes formulaciones: estradiol solubilizado con progesterona micronizada en combinación con progesterona parcialmente solubilizada; y estradiol solubilizado con progesterona solubilizada. Los conceptos de formulación subyacentes proporcionados aquí se pueden usar con otras formas naturales o sintéticas de estradiol y progesterona. Las especificaciones, aspectos y realizaciones de micronización se definen con más detalle aquí.

45 Generalmente, las formulaciones farmacéuticas descritas aquí se preparan y administran como cápsulas llenas, típicamente cápsulas blandas de uno o más materiales bien conocidos en la técnica que incluyen, por ejemplo y sin limitación, cápsulas de gelatina blanda. La progesterona micronizada, como se describe aquí, también se puede preparar para administración en comprimidos u otras formas de dosificación administradas por vía oral bien conocidas usando técnicas estándar.

50 Otro aspecto de la presente divulgación incluye una formulación farmacéutica de progesterona micronizada, progesterona micronizada con progesterona parcialmente solubilizada y progesterona completamente solubilizada, en donde dicha formulación puede proporcionar una mayor biodisponibilidad de progesterona en un sujeto tratado en comparación con la biodisponibilidad proporcionada por PROMETRIUM cuando se administra en dosificaciones igual concentración.

De acuerdo con diversos aspectos y realizaciones, la proporción de solubilidad (es decir, la proporción de un soluto que entra en solución) es notable. La proporción en peso de estradiol con respecto al peso de la solución completa también es notable debido a las cantidades de dosis previstas, analizadas aquí. En particular, es deseable obtener una dosis objetivo de estradiol en una cantidad de solución que pueda administrarse fácilmente mediante una cápsula. Por ejemplo, 5 si se desea tener una dosis de estradiol en una cápsula de entre aproximadamente 0.125 mg y aproximadamente 2 mg, también sería deseable que el peso total de la solución esté entre aproximadamente 250 mg y aproximadamente 400 mg, preferiblemente aproximadamente 300 mg a aproximadamente 350 mg y más preferiblemente aproximadamente 325 mg. En diversas realizaciones, las siguientes proporciones en peso de estradiol a solución total son de aproximadamente 10 0.125/50 mg a aproximadamente 0.125/1000 mg, de aproximadamente 1 mg: 500 mg a aproximadamente 1 mg: 50 mg; desde aproximadamente 1 mg: 250 mg a aproximadamente 1 mg: 60 mg; desde aproximadamente 1 mg: 100 mg a aproximadamente 1 mg: 66 mg; desde aproximadamente 2 mg/50 mg hasta aproximadamente 2 mg/1000 mg. En diversas realizaciones, el objetivo para un producto de dosis única es 325 mg, y un peso de llenado objetivo para un producto combinado (por ejemplo, dos o más API de esterol) es 650 mg.

En realizaciones ilustrativas, la progesterona total, es decir, disuelta y micronizada, es del 20 al 50 % en peso, por ejemplo, 15 del 30 al 35 % en peso; estradiol es del 0.1 al 0.8 % en peso, por ejemplo del 0.15 al 0.35 % en peso.

Otros aspectos de la presente divulgación proporcionan, además: una disolución más uniforme de la progesterona y una variabilidad reducida del nivel sanguíneo intrapaciente e interpaciente en formulaciones de progesterona de la presente divulgación, típicamente en combinaciones con estradiol solubilizado, en comparación con dosificaciones iguales de 20 PROMETRIUM. La variabilidad del nivel en sangre también se compara en tiempos de muestreo iguales después de la administración. Sin estar limitados por la teoría, se cree que estos aspectos están influenciados por el porcentaje de progesterona solubilizada en una formulación respectiva en donde dicha disolución más uniforme de progesterona y menor variabilidad del nivel sanguíneo intrapaciente e interpaciente, están influenciados por una mayor proporción de progesterona solubilizada en relación con la progesterona total. También puede estar implicado un efecto reducido de los alimentos con las presentes formulaciones que comprenden progesterona.

25 De acuerdo con la información de prescripción de PROMETRIUM, los ensayos clínicos han demostrado una variabilidad significativa entre los pacientes. Por ejemplo, un ensayo clínico en el que participaron mujeres posmenopáusicas a las que se les administró PROMETRIUM una vez al día durante cinco días dio como resultado los parámetros de pK promedio que se enumeran en la siguiente tabla:

Parámetro	PROMETRIUM Cápsulas Dosis Diaria		
	100 mg	200 mg	300 mg
C _{max} (ng/ml)	17.3 +/- 21.9	38.1 +/- 37.8	60.6 +/- 72.5
T _{max} (hora)	1.5 +/- 0.8	2.3 +/- 1.4	1.7 +/- 0.6
AUC ₀₋₁₀ (ngxhr/ml)	43.4 +/- 30.8	101.2 +/- 66.0	175.7 +/- 170.3

30 En aspectos y realizaciones ilustrativos particulares de esta invención, es posible, aunque no necesario, reducir las desviaciones estándar en uno o más de estos parámetros de pK.

Se puede determinar una disolución más uniforme de progesterona en una formulación de la presente divulgación en comparación con la disolución de PROMETRIUM en dosificaciones iguales y usando el mismo aparato USP usando 35 técnicas estándar establecidas para las pruebas de disolución de API, incluida la que se describe en los ejemplos siguientes.

La variabilidad reducida intrapaciente e interpaciente de la progesterona formulada de acuerdo con la presente divulgación en comparación con PROMETRIUM se puede demostrar mediante un bioestudio alimentado como el que se describe a continuación.

Otros aspectos de la presente divulgación incluyen el uso de formulaciones como se describe aquí en donde la 40 progesterona es al menos un API en dicha formulación para el tratamiento de un animal, especialmente un mamífero, incluidos los humanos: para la hiperplasia endometrial; para amenorrea secundaria; como método de tratamiento para el parto prematuro, cuando dicho animal tiene un cuello uterino acortado y otras enfermedades o afecciones tratadas con progesterona suplementaria (colectivamente, "Estados deficientes de progesterona"); y el uso de formulaciones como se 45 describe aquí en donde el estradiol es al menos un API en dicha formulación para el tratamiento de un animal, especialmente un mamífero, incluidos humanos, que tiene síntomas relacionados con la menopausia que incluyen, por ejemplo, síntomas vasomotores; en relación con el tratamiento de síntomas relacionados con hipoestrogenismo que incluyen, por ejemplo y sin limitación, sofocos y sudores nocturnos (síntomas vasomotores), alteraciones del sueño,

5 cambios de humor y atrofia vulvo-vaginal; y osteoporosis y otros estados patológicos o afecciones no menopáusicas tratados con estrógeno suplementario (colectivamente, "estados deficientes de estrógeno"), cada uno en un sujeto que necesita tratamiento, y cada uno con una cantidad eficaz no tóxica de dichas formulaciones. Como se usa aquí, el término "tratamiento", o un derivado de este, contempla la inhibición parcial o completa del estado patológico indicado cuando una formulación como se describe aquí se administra profilácticamente o después de la aparición del estado patológico para el cual se administra dicha formulación. Para los fines de la presente divulgación, "profilaxis" se refiere a la administración del ingrediente o ingredientes activos a un animal, especialmente un mamífero, para proteger al animal de cualquiera de los trastornos establecidos aquí, así como otros.

10 A menos que se especifique lo contrario, "natural", como se usa aquí con referencia a las hormonas aquí discutidas, significa hormonas boidénticas formuladas para igualar la estructura química y el efecto de las que se producen de manera natural en el cuerpo humano (endógenas). Un estrógeno natural de ejemplo es el estradiol (también descrito como 17 β -estradiol y E2) y una progestina natural es la progesterona. Un régimen cíclico secuencial de ejemplo comprende la administración de aproximadamente 0.125 mg a aproximadamente 2.0 mg de estradiol diariamente durante 14-18 días, seguido de la administración de aproximadamente 0.125 mg a aproximadamente 2.0 mg de estradiol y aproximadamente 15 25 25 mg a aproximadamente 200 mg de progesterona diariamente durante 10 a 14 días. Los regímenes cíclicos secuenciales pueden ser especialmente útiles para las mujeres menopáusicas. Otras concentraciones de dosificación de ejemplo de estradiol para uso en las formulaciones descritas aquí incluyen, sin limitación, 0.125, 0.25, 0.375, 0.50, 0.625, 0.75, 1.00, 1.125, 1.25, 1.375, 1.50, 1.625, 1.75 y 2.00 mg. Otras concentraciones de dosificación de ejemplo de progesterona para uso en las formulaciones descritas aquí incluyen, sin limitación, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 20 250, 300, 350 y 400 mg. Estas concentraciones de dosificación para cada uno de estradiol y progesterona se pueden administrar en formulaciones descritas aquí ya sea solas o en combinación.

25 El ingrediente farmacéutico activo de progesterona se puede micronizar mediante cualquiera de los múltiples métodos utilizados típicamente por la persona de experiencia ordinaria en la técnica. En diversas realizaciones, la progesterona micronizada tiene un valor de tamaño de partícula X50 de menos de aproximadamente 15 micrómetros, menos de aproximadamente 10 micrómetros, menos de aproximadamente 5 micrómetros y/o menos de aproximadamente 3 micrómetros. En diversas realizaciones, la progesterona micronizada tiene un valor de tamaño de partícula X90 de menos de aproximadamente 25 micrómetros, menos de aproximadamente 20 micrómetros y/o menos de aproximadamente 15 micrómetros.

30 30 El tamaño de partícula se puede determinar de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, se puede utilizar un analizador de tamaño de partículas por difracción láser Beckman Coulter LS 13 320 (el "Dispositivo Beckman") para determinar el tamaño de partículas. Como se describió anteriormente, el tamaño de partícula puede representarse mediante diversas métricas, por ejemplo, a través de un tamaño de partícula X50 y/o un tamaño de partícula X90, o descripciones similares de tamaño de partícula.

35 35 El dispositivo Beckman se puede utilizar con diversos módulos para introducir una muestra para su análisis. El dispositivo Beckman se puede utilizar con el módulo de líquido universal ("ULM") LS 13 320. El ULM es capaz de suspender muestras en el intervalo de tamaño de 0.017 μ m a 2000 μ m. El ULM es un módulo de base líquida que permite la administración de la muestra a la zona de detección. El ULM recircula la muestra a través del dispositivo Beckman. El ULM consta de dos mangueras, una para suministro de fluidos y otra para residuos. El volumen total utilizado puede ser de 125 ml o menos. Puede usarse una masa de muestra de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 g. El ULM puede interactuar con 40 40 el dispositivo Beckman mediante clavijas que encajan en las ranuras del ULM. El ULM puede utilizar una variedad de fluidos de suspensión, por ejemplo, agua, butanol, etanol, cloroformo, heptanos, tolueno, propanol, dispersante COULTER Tipo 1B ("Coulter 1B") y una variedad de otros fluidos de suspensión. También se pueden usar tensioactivos, aunque se debe ajustar la velocidad de la bomba para evitar burbujas excesivas. El Coulter 1B puede comprender uno o más de acetaldehído, óxido de etileno y/o 1,4-dioxano. El dispositivo Beckman puede configurarse para utilizar una variedad de teorías ópticas, incluido el modelo óptico de Fraunhofer y la teoría de Mie.

45 45 El Dispositivo Beckman puede comprender software para controlar el Dispositivo Beckman mientras el ULM está en uso. El software puede controlar, por ejemplo, la velocidad de la bomba, el uso de la rutina de eliminación de burbujas, rutina de enjuague, rutina de sonicación y rutina de llenado, entre otros. También se pueden configurar los parámetros relacionados con la ejecución de la muestra. Por ejemplo, se puede establecer la longitud de ejecución. Aunque se puede usar cualquier duración de ejecución adecuada, en diversas realizaciones, se puede usar un período de tiempo de 30 segundos a 120 segundos, y preferiblemente entre 30 segundos y 90 segundos.

50 50 El dispositivo Beckman se puede utilizar con el módulo de microlíquido ("MLM") LS 13 320. El MLM es capaz de suspender muestras en el intervalo de tamaño de 0.4 μ m a 2000 μ m. El MLM es un módulo de base líquida que permite la administración de la muestra a la zona de detección. El MLM incluye un agitador. El volumen total utilizado puede ser de 12 ml o menos. El MLM puede utilizar una variedad de fluidos de suspensión, tanto acuosos como no acuosos.

Cada uno de estradiol y progesterona como se describe aquí puede formularse solo de acuerdo con las enseñanzas siguientes. Estas formulaciones se pueden preparar para administración oral o se pueden combinar, según la compatibilidad, para la coadministración de estradiol y progesterona en una única forma de dosificación unitaria oral.

Las formulaciones de progesterona de la presente divulgación se preparan mediante mezcla con un aceite farmacéuticamente aceptable; generalmente, el aceite comprende al menos un ácido graso de cadena media tal como ácidos grasos de cadena media que consisten en al menos un monoglicérido, diglicérido o triglicérido, o derivados de estos, o combinaciones de estos. Opcionalmente se añaden otros excipientes que incluyen, por ejemplo y sin limitación, 5 antioxidantes, lubricantes y similares. Se utiliza suficiente aceite para formar una suspensión de progesterona micronizada o, como alternativa, solubilizar la progesterona. Los aceites farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, el uso de al menos uno de ácido graso caproico; ácido graso caprílico; ácido graso cáprico; ácido taúrico; ácido mirístico; ácido linoleico; ácido succínico; glicerina; monoglicéridos, diglicéridos o triglicéridos y combinaciones y derivados de los mismos; un polietilenglicol; un glicérido de polietilenglicol (GELUCIRE, un glicérido de polietilenglicol); GATTEFOSSE SAS, Saint- 10 Priest, Francia); un propilenglicol; un triglicérido caprílico/cáprico (MIGLYOL (triglicérido caprílico/cáprico) SASOL Alemania GMBH, Hamburgo; MIGLYOL incluye MIGLYOL 810, 812, 816 y 829); un triglicérido caproico/caprílico/cáprico/láurico; un triglicérido caprílico/cáprico/linoleico; un triglicérido caprílico/cáprico/succínico; monocaprilato de propilenglicol; monocaprato de propilenglicol; (CAPMUL PG-8 (monocaprilato de propilenglicol) y 10; las 15 marcas CAPMUL MCM (monoglicéridos y diglicéridos de cadena media) son propiedad de ABITEC, Columbus Ohio); dicaprilato de propilenglicol; dicaprilato de propilenglicol; monoglicéridos y diglicéridos de cadena media (CAPMUL MCM); un monoéster de dietilenglicol (incluido 2-(2-etoxietoxi)etanol; TRANSCUTOL (éter monoetílico de dietilenglicol); ésteres de aceites saturados de coco y de palmiste y sus derivados; triglicéridos de ácidos grasos vegetales fraccionados, y combinaciones y derivados de estos.

En otros aspectos y realizaciones, la progesterona se solubiliza completamente usando, por ejemplo y sin limitación, 20 cantidades suficientes de: TRANSCUTOL y MIGLYOL; TRANSCUTOL, MIGLYOL y CAPMUL PG 8 y/o PG 10; CAPMUL MCM; CAPMUL y un tensioactivo no iónico; y CAPMUL MCM y GELUCIRE.

Se pueden utilizar diversas proporciones de estos aceites para la solubilización completa de la progesterona. CAPMUL MCM y un tensioactivo no iónico, por ejemplo, GELUCIRE 44/14 (lauroil macrogol-32 glicéridos EP; lauroil polioxil-32 glicéridos NF; lauroil polioxilglicéridos (USA FDA IIG)), se pueden usar en proporciones de aproximadamente 99:1 a 2:1, 25 incluyendo, por ejemplo y sin limitación: 60:40, 65:35, 70:30, 75:25, 80:10, 80:15, 85:20, 90:10 y 98:1. Las proporciones de aceite (por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de cadena media de monoglicéridos y diglicéridos) a tensioactivo no iónico pueden ser significativamente mayores. Por ejemplo, en ciertos ejemplos, a continuación, se usaron CAPMUL MCM y GELUCIRE en proporciones de hasta aproximadamente 65:1, por ejemplo, 8:1, 22:1, 49:1, 65:1 y 66:1. Véanse, por ejemplo, las Tablas 13-17, a continuación. Por tanto, las proporciones útiles pueden ser 8:1 o mayores, por ejemplo, 60 a 30 70:1. Entre otras combinaciones, estos aceites y/o solubilizantes, como se definen aquí, y combinaciones de estos, se pueden usar para formar formulaciones combinadas de estradiol y progesterona de la presente divulgación.

Las combinaciones de estos aceites pueden producir progesterona parcialmente solubilizada, dependiendo de la cantidad de dosificación unitaria deseada de progesterona. Cuanto mayor sea la cantidad de progesterona por forma farmacéutica unitaria, menos progesterona podrá solubilizarse. El límite superior de la dosificación por unidad de dosificación 35 generalmente está limitado únicamente por el tamaño práctico de la forma de dosificación final.

En realizaciones ilustrativas de la invención, los aceites usados para solubilizar el estradiol y para suspender, solubilizar parcialmente o solubilizar completamente la progesterona incluyen ésteres de ácidos grasos de cadena media (por ejemplo, ésteres de glicerol, polietilenglicol o propilenglicol) y mezclas de estos. En realizaciones ilustrativas, los ácidos grasos de cadena media son ácidos grasos C6 a C14 o C6 a C12. En realizaciones ilustrativas, los ácidos grasos de 40 cadena media están saturados, o predominantemente saturados, por ejemplo, más de aproximadamente el 60 % o más de aproximadamente el 75 % saturados. En realizaciones ilustrativas, el estradiol o la progesterona (o ambos) son solubles en los aceites a temperatura ambiente, aunque puede ser deseable calentar los aceites hasta que estén en estado líquido. En realizaciones ilustrativas, el aceite o aceite/tensioactivo es líquido entre temperatura ambiente y aproximadamente 50 ° C, por ejemplo, a 50 ° C o menos, a 40 ° C o menos, o a 50 ° C o menos. En realizaciones ilustrativas, GELUCIRE 44/14 45 se calienta a aproximadamente 65 ° C y CAPMUL MCM se calienta a aproximadamente 40 ° C para facilitar la mezcla del aceite y el no tensioactivo, aunque dicho calentamiento no es necesario para disolver el estradiol o la progesterona. En realizaciones ilustrativas, la solubilidad del estradiol en el aceite (o aceite/tensioactivo) es al menos aproximadamente 0.5 % en peso, por ejemplo, 0.8 % en peso o más, o 1.0 % en peso o más. Sin embargo, se puede conseguir una solubilidad mucho mayor. Por ejemplo, como se muestra en el Ejemplo 5 a continuación, el estradiol es estable en solución en 50 CAPMUL MCM a 12 mg/g (que es aproximadamente igual a 12 mg/ml). Como se muestra en el Ejemplo 17, dicha solubilidad se ve favorecida con respecto a los resultados observados en ésteres de ácidos grasos insaturados y de cadena más larga.

Ejemplos ilustrativos de monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media incluyen, entre otros, CAPMUL MCM, CAPMUL MCM C10, CAPMUL MCM C8 y CAPMUL MCM C8 EP. Estos aceites son monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos C8 y C10. Ejemplos ilustrativos de aceites que son triglicéridos de ácidos grasos de cadena media incluyen, entre otros, MIGLYOL 810 y MIGLYOL 812.

Ejemplos ilustrativos de aceites que son ésteres de ácidos grasos de cadena media de propilenglicol incluyen, entre otros, CAPMUL PG-8, Capmul PG-2L EP/NF, CAPMUL PG-8 NF, Capmul PG-12 EP/NF y Capryol. Otros ejemplos ilustrativos incluyen MIGLYOL 840.

Ejemplos ilustrativos de aceites que son ésteres de ácidos grasos de cadena media de polietilenglicol incluyen, entre otros, GELUCIRE 44/14 (PEG-32 laurato de glicerilo EP), que son glicéridos de polietilenglicol compuestos de monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos y monoésteres y diésteres de polietilenoglicol. Sin pretender limitarse a ningún mecanismo particular, parece que al menos en formulaciones que comprenden pequeñas cantidades de GELUCIRE, por ejemplo, 10 % en peso o menos, la función principal de este aceite es como tensioactivo no iónico.

5 Estos ejemplos ilustrativos comprenden predominantemente ácidos grasos saturados de longitud de cadena media, de manera específica predominantemente ácidos grasos saturados C8 a C12.

Se entenderá que los ésteres de ácidos grasos de glicerol y otros glicoles disponibles comercialmente a menudo se 10 preparan a partir de aceites naturales y por lo tanto pueden comprender componentes adicionales a los ésteres de ácidos grasos que comprenden el componente o componentes predominantes (en peso) y que por lo tanto se usan para caracterizar el producto. Dichos otros componentes pueden ser, por ejemplo, otros triglicéridos, monoésteres y diésteres 15 de ácidos grasos, glicerol libre o ácidos grasos libres. Así, por ejemplo, cuando un aceite/agente solubilizante se describe aquí como un monoéster o diéster de glicerol de ácido graso C8 saturado, se entenderá que el componente predominante del aceite, es decir, >50 % en peso (por ejemplo, >75 % en peso, %, >85 % en peso o >90 % en peso) son monoglicéridos caprílicos y diglicéridos caprílicos. Por ejemplo, la ficha técnica de ABITEC para CAPMUL MCM C8 describe que CAPMUL MCM C8 está compuesto de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media (principalmente caprílico) y describe el contenido de alquilo como <= 1 % C6, >= 95 % C8, <= 5 % C10 y <= 1.5 % C12 y superiores.

A modo de ejemplo adicional, MIGLYOL 812 se describe generalmente como un triglicérido C8-C10 porque la composición 20 de ácidos grasos es al menos aproximadamente 80 % de ácido caprílico (C8) y ácido cáprico (C10). Sin embargo, también puede comprender pequeñas cantidades de otros ácidos grasos, por ejemplo, menos de aproximadamente el 5 % de ácido caproico (C6), ácido láurico (C12) y ácido mirístico (C14).

Especificamente, una ficha técnica de producto de MIGLYOL de SASOL proporciona la composición de ácidos grasos de la siguiente manera:

Pruebas	810	812	818	829	840
Ácido caproico (C6:0)	máx. 2.0	máx. 2.0	máx. 2	máx. 2	máx. 2
Ácido caprílico (C8:0)	65.0-80.0	50.0-65.0	45-65	45-55	65-80
Ácido cáprico (C10:0)	20.0-35.0	30.0-45.0	30-45	30-40	20-35
Ácido láurico (C12:0)	máx. 2	máx. 2	máx. 3	máx. 3	máx. 2
Ácido mirístico (C14:0)	máx. 1.0	máx. 1.0	máx. 1	máx. 1	máx. 1
Ácido linoleico- (C18:2)		-	2-5	-	-
Ácido succínico	-	-	-	15-20	-

25 Donde se describe que ciertas realizaciones de esta invención comprenden (o consisten esencialmente en) una cubierta de cápsula, estradiol solubilizado en triglicéridos C8-C10 y un agente espesante, se entenderá que el componente de ésteres de ácidos grasos de la formulación puede ser, por ejemplo, MIGLYOL 812 o un producto similar.

A modo de ilustración adicional, GELUCIRE 44/14 se describe generalmente como lauroil polioxil-32 glicéridos, es decir, 30 polioxietileno 32 glicéridos láuricos (que es una mezcla de monoésteres, diésteres y triésteres de glicerol y monoésteres y diésteres de PEGs) porque la composición de ácidos grasos es de 30 a 50 % de ácido láurico y cantidades más pequeñas de otros ácidos grasos, por ejemplo, hasta un 15 % de ácido caprílico, hasta un 12 % de ácido cáprico, hasta un 25 % de ácido mirístico, hasta un 25 % de ácido palmitico, y hasta 35 % de ácido esteárico. El producto también puede 35 contener pequeñas cantidades de glicoles no esterificados. Donde se describe que ciertas realizaciones de esta invención comprenden (o consisten esencialmente en) una cubierta de cápsula, estradiol solubilizado en triglicéridos y un agente espesante que es un tensioactivo no iónico que comprende ésteres de ácidos grasos C8 a C18 de glicerol y polietilenglicol, se entenderá que el componente agente espesante de la formulación puede ser, por ejemplo, GELUCIRE 44/14 o un producto similar.

De manera similar, donde ciertas realizaciones de esta invención se describen como que comprenden (o consisten 40 esencialmente en) una cubierta de cápsula, estradiol solubilizado en triglicéridos y un agente espesante que es un tensioactivo no iónico que comprende estearato de PEG-6, palmitoestearato de etilenglicol y estearato de PEG-32, se

entenderá que el componente del agente espesante de la formulación puede ser, por ejemplo, Tefose 63 o un producto similar.

Las mezclas de glicéridos de ácidos grasos de cadena media, por ejemplo, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos C6-C12, C8-C12 o C8-C10 o monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos son muy adecuadas para disolver estradiol; se han obtenido buenos resultados con un aceite que es predominantemente una mezcla de monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos saturados C8-C10. Los glicéridos de cadena más larga no parecen ser tan adecuados para la disolución del estradiol. Por otro lado, se ha obtenido una alta solubilidad de progesterona en mezclas que son predominantemente triglicéridos de ácidos grasos de cadena media.

Se ha obtenido una alta solubilidad del estradiol en 2-(2-etoxyetoxi)etanol, por ejemplo, TRANSCUTOL y en monocaprilato de propilenglicol, por ejemplo, Capryol™ 90 (Gattefosse).

En realizaciones ilustrativas de la invención, el aceite seleccionado no requiere calentamiento excesivo para solubilizar progesterona o estradiol. Por ejemplo, cuando la formulación comprende monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media (por ejemplo, CAPMUL MCM) y glicéridos de polietilenglicol (por ejemplo, GELUCIRE) como tensioactivo, el aceite y/o el tensioactivo se pueden calentar, por ejemplo, a aproximadamente 65 ° C en el caso del tensioactivo y menos en el caso del aceite, para facilitar la mezcla del aceite y tensioactivo. El estradiol se puede añadir a esta temperatura o a temperaturas más bajas a medida que la mezcla se enfria o incluso después de que se haya enfriado, ya que no se requieren temperaturas superiores a la temperatura ambiente, por ejemplo, aproximadamente 20 ° C, para solubilizar el estradiol en aceites preferidos. La progesterona también se puede añadir a medida que la mezcla se enfria, por ejemplo, por debajo de aproximadamente 40 ° C o por debajo de aproximadamente 30 ° C, incluso hasta temperatura ambiente.

En diversas realizaciones, el estradiol se solubiliza. El estradiol solubilizado puede incluir estradiol que es aproximadamente: 90 % soluble en un disolvente; 93 % soluble en un disolvente; 95 % soluble en un disolvente; 97 % soluble en un disolvente; 99 % soluble en un disolvente; y 100 % soluble en un disolvente. La solubilidad se puede expresar como una fracción de masa (% p/p, también denominada % en peso).

En diversas realizaciones, el agente solubilizante se selecciona de al menos uno de un disolvente o codisolvente. Los disolventes y codisolventes adecuados incluyen cualquier monoglicérido, diglicérido o triglicérido y glicoles, y combinaciones de estos.

Además de los aceites mencionados anteriormente para la progesterona, que también se pueden usar como solubilizantes para estradiol, otros solubilizantes incluyen, por ejemplo y sin limitación, monocaprilatos y dicaprilatos de glicerilo, propilenglicol y 1,2,3-propanotriol (glicerol, glicerina, glicerina).

Se pueden usar tensioactivos aniónicos y/o no iónicos en otras realizaciones de las formulaciones actualmente divulgadas que contienen estradiol, progesterona o una combinación de estos. En determinadas realizaciones, se utiliza un tensioactivo no iónico. Los tensioactivos no iónicos de ejemplo pueden incluir, por ejemplo y sin limitación, uno o más de ésteres o alcoholes de ácido oleico, ácido linoleico, ácido palmítico y ácido esteárico. En realizaciones adicionales, el tensioactivo no iónico puede comprender ésteres de polietilensorbitol, incluido polisorbato 80, que está disponible comercialmente bajo la marca comercial TWEEN 80® (Sigma Aldrich, San Luis, MO). El polisorbato 80 comprende aproximadamente entre 60 %-70% de ácido oleico y el resto comprende principalmente ácidos linoleicos, ácidos palmíticos y ácidos esteáricos. El polisorbato 80 se puede usar en cantidades que oscilan entre aproximadamente 5 a 50 %, y en ciertas realizaciones, aproximadamente el 30 % de la masa total de la formulación.

En diversas otras realizaciones, el tensioactivo no iónico se selecciona de uno o más de ésteres de glicerol y polietilenglicol de ácidos grasos, por ejemplo, glicéridos de lauroil macrogol-32 y/o glicéridos de lauroil polioxitol-32, disponibles comercialmente como GELUCIRE, que incluyen, por ejemplo, GELUCIRE 44/11 y GELUCIRE 44/14. Estos tensioactivos se pueden usar en concentraciones superiores a aproximadamente 0.01 % y típicamente en diversas cantidades de aproximadamente 0.01 %-10.0 %, 10.1 %-20 % y 20.1 %-30 %. En ciertos ejemplos, a continuación, se usa GELUCIRE 44/14 como tensioactivo en cantidades del 1 al 10 % en peso. Véanse, por ejemplo, las Tablas 13-17, a continuación. Otros tensioactivos no iónicos incluyen, por ejemplo, Labrasol® Glicéridos caprílicos/cápicos PEG-8 (Gattefosse) y Labarafil® ésteres PEG-6 de aceite de maíz/albaricoque (Gattefosse).

En otras realizaciones, se usa un lubricante. Puede usarse cualquier lubricante adecuado, tal como por ejemplo lecitina. La lecitina puede comprender una mezcla de fosfolípidos.

En realizaciones adicionales, se usa un antioxidante. Puede usarse cualquier antioxidante adecuado tal como, por ejemplo y sin limitación, hidroxitolueno butilado.

Por ejemplo, en diversas realizaciones, una formulación farmacéutica comprende de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 80 % de portador en peso, de aproximadamente un 0.1 % a aproximadamente un 5 % de lubricante en peso y de aproximadamente un 0.01 % a aproximadamente un 0.1 % de antioxidante en peso.

La elección del excipiente dependerá, en gran medida, de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación. Los excipientes usados

en diversas realizaciones pueden incluir colorantes, agentes saborizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor. Los colorantes, por ejemplo, pueden comprender de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 2 % en peso. Los conservantes pueden comprender metil y propil parabeno, por ejemplo, en una proporción de aproximadamente 10:1, y en una proporción de aproximadamente 0.005 % y 0.05 % en peso.

- 5 Como ocurre con todos los aceites, solubilizantes, excipientes y cualquier otro aditivo utilizado en las formulaciones descritas aquí, cada uno de ellos debe ser no tóxico y farmacéuticamente aceptable.

Como se mencionó anteriormente, las formulaciones de la presente divulgación generalmente se administran por vía oral, típicamente a través de, por ejemplo, cápsulas tales como cápsulas blandas. Las presentes formulaciones también se pueden usar para formar parches transdérmicos usando tecnología estándar conocida en la técnica. Las formulaciones solubilizadas de la presente invención también se pueden formular para administración intraperitoneal usando técnicas bien conocidas en la técnica.

De acuerdo con diversas realizaciones, las formulaciones no incluyen aceite de cacahuete. La falta de aceite de cacahuete evita el riesgo que representan quienes tienen alergias al cacahuete.

Por tanto, una realización ilustrativa de una composición farmacéutica de la invención comprende estradiol solubilizado, 15 progesterona que al menos el 75 % de la progesterona está solubilizada (el resto está micronizado como se analiza en otra parte aquí) y un aceite, en donde el aceite son monoésteres de ácidos grasos de cadena media y diésteres de glicerol, con o sin tensioactivo. En determinadas realizaciones, una especificación para la progesterona se establece en >80 % solubilizada, <20 % micronizada o >85 % solubilizada, <15 % micronizada. Ejemplos específicos de dichas realizaciones ilustrativas, con GELUCIRE como tensioactivo, en las que al menos aproximadamente el 85 % de la progesterona se 20 puede solubilizar, incluyen, por ejemplo, las siguientes cuatro formulaciones:

Formulación A- P:50/E2:0.25:

Ingrediente(s)	Cantidad (% p/p)	Cantidad/cápsula (mg)
Progesterona, USP, micronizada	33.33	50.00
Hemihidrato de estradiol	0.17	0.26
CAPMUL MCM, NF	65.49	98.24
GELUCIRE 44/14, NF	1.00	1.50
Total	100.00	150.00

Formulación B- P:50/E2:0.5:

Ingrediente(s)	Cantidad (% p/p)	Cantidad/cápsula (mg)
Progesterona, USP, micronizada	33.33	50.00
Hemihidrato de estradiol	0.35	0.52
CAPMUL MCM, NF	65.32	97.98
GELUCIRE 44/14, NF	1.00	1.50
Total	100.00	150.00

ES 2 967 709 T3

Formulación C - P:100/E2:0.5:

Ingrediente(s)	Cantidad (% p/p)	Cantidad/cápsula (mg)
Progesterona, USP, micronizada	33.33	100.00
Hemihidrato de estradiol	0.17	0.52
CAPMUL MCM, NF	65.49	196.48
GELUCIRE 44/14, NF	1.00	3.00
Total	100.00	300.00

Formulación D - P:100/E2:1:

Ingrediente(s)	Cantidad (% p/p)	Cantidad/cápsula (mg)
Progesterona, USP, micronizada	33.33	100.00
Hemihidrato de estradiol	0.34	1.03
CAPMUL MCM, NF	65.32	195.97
GELUCIRE 44/14, NF	1.00	3.00
Total	100.00	300.00

5 Formulación E- P:200/E2:2:

Ingrediente(s)	Cantidad (% p/p)	Cantidad/cápsula (mg)
Progesterona, USP, micronizada	33.33	200.00
Hemihidrato de estradiol	0.34	2.06
CAPMUL MCM, NF	65.32	391.94
GELUCIRE 44/14, NF	1.00	6.00
Total	100.00	600.00

*Nota: 1.00 mg de estradiol equivalente a 1.03 mg de estradiol hemihidrato.

Las realizaciones ilustrativas en las que el portador es un éster de ácido graso medio de un glicol y que comprenden un tensioactivo no iónico como se describe aquí están en forma líquida, es decir, no en geles, grasas duras u otras formas sólidas.

10

En términos generales, las formulaciones anteriores comprenden de 30 a 35 % en peso de progesterona, de 0.1 a 0.4 % en peso de estradiol (o hemihidrato de estradiol), de 55 a 75 % en peso de un aceite que es predominantemente monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media, tal como CAPMUL MCM, y de 0.5 a 10 % en peso de

5 tensioactivo no iónico, tal como GELUCIRE 44/14. Las formulaciones anteriores pueden modificarse para comprender excipientes, por ejemplo, gelatina como Gelatin 200 Bloom, glicerina, agentes colorantes como Opatint rojo y blanco y, opcionalmente, MIGLYOL 812.

10 La solubilización de estradiol ayuda a garantizar una uniformidad de alto contenido y una estabilidad mejorada. Las formulaciones de progesterona completamente solubilizadas o formulaciones de progesterona parcialmente solubilizadas en las que al menos aproximadamente el 50 % de la progesterona, por ejemplo, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o >95 %, está solubilizada, parecen proporcionar propiedades mejoradas relacionadas con la pK.

15 De acuerdo con diversas realizaciones descritas aquí, un régimen de cápsulas de 28 días o mensual se puede empaquetar en un único kit (por ejemplo, una ampolla) que tiene días de administración identificados para mejorar el cumplimiento y reducir los síntomas asociados, entre otros. Una o más de las cápsulas pueden no contener estradiol, por ejemplo, y/o progesterona. Las cápsulas que no contienen ningún API de estrógeno o progesterona pueden denominarse placebos. Una ampolla puede tener una pluralidad de marcas o perforaciones que separan la ampolla en 28 días. Cada día puede comprender además una única ampolla o una pluralidad de ampollas. En diversas realizaciones, cada dosis unitaria puede contener progesterona micronizada y/o parcialmente solubilizada o completamente solubilizada y/o estradiol solubilizado en cantidades como las establecidas anteriormente aquí, aunque se pueden contemplar otros rangos de dosis. Además, aquí también se contemplan kits que tienen otras configuraciones. Por ejemplo, sin limitación, los kits que tienen dichas ampollas pueden contener cualquier número de cápsulas.

20 Las formulaciones administradas por vía oral de la presente divulgación que contienen progesterona micronizada y/o parcialmente solubilizada o completamente solubilizada también se usan para el tratamiento de hiperplasia endometrial, amenorrea secundaria y otros estados patológicos tratados con progesterona suplementaria. Generalmente, las formulaciones que contienen progesterona descritas aquí se usan para tratar los efectos de la administración de estrógeno suplementario, ya sea administrado solo o en combinación con estradiol solubilizado de la presente divulgación u otras formulaciones que contienen estrógeno. En otras diversas realizaciones, se puede aplicar una cápsula que contiene formulaciones de la presente divulgación, por ejemplo, una cápsula de gel blando, en o alrededor de la vagina.

25 Las formulaciones de la presente divulgación que contienen estradiol solubilizado se usan para tratar estados deficientes de estrógeno, incluidos síntomas vasomotores, por ejemplo, en relación con el tratamiento de síntomas relacionados con hipoestrogenismo que incluyen, por ejemplo, y sin limitación, sofocos y sudores nocturnos (síntomas vasomotores), alteraciones del sueño, cambios de humor, atrofia vulvovaginal y osteoporosis y otras enfermedades no menopáusicas tratadas con suplementos de estrógeno.

30 Las formulaciones de la presente divulgación que contienen estradiol solubilizado se pueden usar para tratar o prevenir la vaginitis atrófica o la atrofia vulvovaginal. En diversas realizaciones, se puede aplicar una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gel blando, en o alrededor de la vagina.

35 Objetos adicionales de la presente divulgación incluyen: proporcionar un mayor cumplimiento del paciente secundario a la facilidad de uso; proporcionar una mayor adopción por parte de los médicos debido a la facilidad de uso/instrucción con menos preocupación por los efectos secundarios por uso inadecuado; proporcionar menores efectos secundarios por uso erróneo (disminución del sangrado irregular); proporcionar una mejor eficacia/control de los síntomas secundarios al uso apropiado; reducir los efectos secundarios metabólicos y vasculares de las progestinas sintéticas comúnmente utilizadas cuando se administran solas o en combinación con un estrógeno (acetato de noretindrona, acetato de medroxiprogesterona, etc.), incluidos, por ejemplo, accidentes cerebrovasculares, ataques cardíacos, coágulos sanguíneos y cáncer de mama.

Ejemplos

Ejemplo 1

Solubilidad del estradiol

45 En diversos experimentos, se determinaron disolventes adecuados para proporcionar suficiente solubilidad para preparar 2 mg de estradiol en una masa de relleno de 100 mg, con el objetivo deseado de lograr ~20 mg/g de solubilidad para el estradiol. Los experimentos iniciales de solubilidad se realizaron mezclando estradiol con diversos disolventes, saturando la solución con estradiol, equilibrando durante al menos 3 días y filtrando las partículas no disueltas y analizando el sobrenadante transparente para determinar la cantidad de estradiol disuelto mediante HPLC.

50 Se realizaron experimentos de solubilidad de estradiol. De esta lista se sabe que al menos un elemento (por ejemplo, propilenglicol) no es adecuado para la encapsulación en una concentración superior al 20 % p/p.

Tabla 1

Ingrediente	Solubilidad (mg/g)
PEG 400	105*
Propilenglicol	75*
Polisorbato 80	36*
TRANSCUTOLHP	141
CAPMULPG8	31.2

*Referencia literaria: Salole, E.G. (1987) The Physicochemical Properties of Oestradiol, *J Pharm and Biomed Analysis*, 5, 635-640.

En estudios de solubilidad adicionales, el estradiol fue soluble al menos en 6 mg/g de MIGLYOL TRANSCUTOL en proporciones de 81:19 a 95:5, en MIGLYOL:etanol en 91:11 y en MIGLYOL:CAPMUL PG8 en 88:11, pero no en MIGLYOL:TRANSCUTOL en 96:4, MIGLYOL:Labrasol en 70:30 a 80:20, o MIGLYOL:CAPMUL PG8 en 86:14.

5 Ejemplo 2

Se deseaba conseguir 50 mg de progesterona suspendida en un medio que también pudiera solubilizar 2 mg de estradiol en una masa total de llenado de cápsula de 200 mg. Para lograr esta formulación, la solubilidad requerida del estradiol debe ser de ~10 mg/g. Se consideró adecuado un peso total de llenado de 200 mg para una cápsula de gelatina blanda ovalada de tamaño 5.

10 Se realizaron estudios de solubilidad adicionales para encontrar mezclas de disolventes que pudieran ser más adecuadas para la encapsulación de gelatina blanda. Se realizaron estudios de solubilidad con CAPMUL PG8 y CAPMUL MCM mezclando estradiol con diversos sistemas de disolventes y, como antes, analizando la cantidad de estradiol disuelto mediante HPLC después de la filtración. Los resultados de estos experimentos se presentan en la Tabla 2. De estos resultados se puede observar que las mezclas que contienen MIGLYOL:CAPMUL PG8 al 50%; y también CAPMUL MCM solo o en combinación con 20 % de polisorbato 80 puede lograr una solubilidad suficiente para alcanzar el objetivo de 10 mg/g. CAPMUL PG8 mezclado con MIGLYOL al nivel del 15 % y 30 % no proporcionó suficiente solubilidad.

Tabla 2

Ingrediente	Solubilidad (mg/g)
MIGLYOL:CAPMUL PG8 (85:15)	4.40
MIGLYOL:CAPMUL PG8 (70:30)	8.60
TRANSCUTOL:MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (5:65:28)	>12
TRANSCUTOL:MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (5:47:47)	>12
MIGLYOL:CAPMUL PG8 (50:50)	14.0
CAPMULMCM	19.8
Polisorbato 80:CAPMUL MCM (20:80)	15.0

Ejemplo 3

20 Se realizaron estudios adicionales para evaluar la estabilidad del estradiol (4-6 mg) en mezclas de disolventes, como se informa en la Tabla 3. MIGLYOL 812 con TRANSCUTOL al 4 % se precipitó en ciclos de Calor/Frío después de 96 horas,

mientras que el estradiol solubilizado en mezclas de MIGLYOL:CAPMUL al 30 % y 50 % o en CAPMUL MCM solo, no precipitó bajo las mismas condiciones durante un mínimo de 14 días.

Tabla 3

Formulación	Estradiol mg/g	Resultados Ciclos Calor/Frío
TRANSCUTOL:MIGLYOL 812 (4:96)	4	Se cristaliza después de 96 horas
MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (70:30)	6	Claro, después de 14 días
MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (50:50)	6	Claro, después de 14 días
TRANSCUTOL:MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (5:80:15)	6	Claro, después de 14 días
CAPMUL MCM	6	Claro después de 14 días

- 5 12 mg de estradiol solubilizado en MIGLYOL:CAPMUL PG8 50:50, CAPMUL MCM, y en mezclas de TRANSCUTOL:MIGLYOL:CAPMUL PG8 son estables y no precipitan durante al menos 12 días.

Tabla 4

Formulación	Estradiol mg/g	Resultados Ciclos Calor/Frío
MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (50:50)	12	Claro, después de 12 días
TRANSCUTOL:MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (5:65:28)	12	Claro, después de 12 días
TRANSCUTOL:MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (5:47:47)	12	Claro, después de 12 días
CAPMUL MCM	12	Claro después de 12 días

Ejemplo 4

- 10 Además de determinar la estabilidad física de las soluciones de estradiol a lo largo del tiempo, es necesario determinar si el material de relleno será estable durante el proceso de encapsulación. Una forma de probar estas preparaciones es añadiendo agua a la masa de relleno. Como se puede observar en la Tabla 5, las soluciones de estradiol a una concentración de 6 mg/g en Polietilenglicol 400 y CAPMUL MCM son capaces de absorber un mínimo de 7 % de agua sin recristalización, mientras que la misma concentración en MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (75:25) se precipita.
- 15 Las soluciones de estradiol a una concentración de 12 mg/g en Polietilenglicol 400 y CAPMUL MCM son capaces de absorber un mínimo de 7 % de agua sin recristalización. Todas las formulaciones que contienen CAPMUL PG8 se volvieron turbias al agregar agua. Sin embargo, cabe señalar que no se observó recristalización de estradiol, y la adición de agua a CAPMUL PG 8 sola (sin estradiol) también se vuelve turbia con la adición de agua.

Tabla 5

Formulación	Estradiol mg/g	Resultados después de la adición de 7 % de agua
MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (75:25)	6	Precipitado

Formulación	Estradiol mg/g	Resultados después de la adición de 7 % de agua
MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (50:50)	12	Turbio
TRANSCUTOL:MIGLYOL 812:CAPMUL PG8 (5:65:28)	12	Turbio
CAPMUL MCM	12	Claro
TRANSCUTOL : MIGLYOL 812 : CAPMUL PG8 (5:47:47)	12	Turbio
Polietilenglicol 400	12	Claro

Ejemplo 5

En una realización de ejemplo, se proporciona una cápsula que contiene un material de relleno que comprende:

Tabla 6

Ingrediente	mg/cápsula
Hemihidrato de estradiol	2.00
Triglicérido de ácido caprílico/cáprico (por ejemplo, MIGLYOL 812)	qs
Éter monoetílico de dietilenglicol (TRANSCUTOL HP)	65.00
Lecitina líquida	1.63
Hidroxitolueno butilado	0.13
Peso total de llenado	325

5

Ejemplo 6

En una realización de ejemplo, se proporciona una cápsula que contiene un material de relleno que comprende:

Tabla 7

Ingrediente	mg/cápsula
Hemihidrato de estradiol	2.00
Monoglicéridos/diglicéridos de ácido cáprico (por ejemplo, CAPMUL MCM)	qs
Lecitina líquida	1.63
Polisorbato 80	97.5
Peso total de llenado	325

10 En una realización de ejemplo, se proporciona una cápsula que contiene un material de relleno que comprende:

Tabla 8

Ingrediente	mg/cápsula	% p/p	Cantidad/Lote
Hemihidrato de estradiol	2.03	0.62	20.2 g
Monoglicéridos/diglicéridos de ácido cáprico (por ejemplo, CAPMUL MCM)	322.97	99.38	3.23 kg
Total		100	3.25 kg

La formulación anterior se prepara de la siguiente manera: se agrega estradiol a CAPMUL MCM y se mezcla hasta que se disuelva.

5 Ejemplo 7

Solubilidad de progesterona

En diversas realizaciones, tanto el estradiol como la progesterona se pueden disolver en un disolvente. En diversas realizaciones, la solubilidad tanto del estradiol como de la progesterona será tal que se pueda obtener una dosis terapéuticamente eficaz en una masa de tamaño razonable, generalmente considerada entre 1 mg y 1200 mg, 10 preferiblemente adecuada para encapsulación en una cápsula ovalada u oblonga de tamaño de 3 a 22. Por ejemplo, en diversas realizaciones, se pueden disolver de 50 mg a 100 mg de progesterona en un volumen de disolvente; es decir, la solubilidad sería de 50 mg a 100 mg por cápsula. Se intentó MIGLYOL, y aunque puede considerarse un buen portador 15 para progesterona, por sí solo no proporcionó un nivel deseable de solubilización del estradiol (por ejemplo, una solubilidad de 12 mg/g puede ser deseable en diversas realizaciones). Por lo tanto, MIGLYOL se puede usar en realizaciones que comprenden una suspensión de progesterona, aunque MIGLYOL, por sí solo, no es deseable para uso en realizaciones que tienen progesterona y/o estradiol completamente solubilizados.

Como se puede observar en la Tabla 9, la solubilidad de la progesterona en CAPMUL MCM es ~73 mg/g. Por tanto, al suspender 200 mg de progesterona en 400 mg de disolvente, parte de la dosis (~14 %) ya está disuelta y el resto sigue siendo una suspensión. En algunos aspectos y realizaciones, se desea minimizar la solubilidad parcial de la progesterona 20 en la formulación para minimizar la posibilidad de recristalización.

Con base en una solubilidad de 73 mg/g, el tamaño de cápsula necesario para preparar una cápsula de 50 mg de progesterona solubilizada sería de 685 mg. Por lo tanto, se demostró que sería factible elaborar una formulación solubilizada de 50 mg de progesterona y 2 mg de estradiol. MIGLYOL tuvo la solubilidad más baja, pero ese disolvente no puede disolver el estradiol, por lo tanto, en experimentos adicionales, se decidió proceder con el segundo más bajo o 25 CAPMUL MCM. También se ha descubierto que se pueden disolver 2 mg de estradiol en 685 mg de CAPMUL MCM.

Tabla 9

Ingrediente	Solubilidad de progesterona (mg/g)
CAPMUL MCM	73.4
CAPMUL PG8	95
MIGLYOL 812	27.8
CAPMUL MCM: GELUCIRE 44/14 (9:1)	86.4
CAPMUL MCM: GELUCIRE 44/14 (7:3)	70.5
CAPMUL MCM: GELUCIRE 44/14 (6:3)	57.4

Además, se ha descubierto que la solubilidad de la progesterona en un disolvente de CAPMUL MCM en combinación con GELUCIRE 44/14 en una proporción de 9:1 aumenta la solubilidad a aproximadamente 86 mg/g. Por lo tanto, en diversas

realizaciones, se pueden disolver progesterona y/o estradiol en un sistema CAPMUL MCM y GELUCIRE 44/14, en donde la proporción de CAPMUL MCM a GELUCIRE 44/14 es 9:1.

Tabla 10

Ingrediente	Solubilidad de progesterona (mg/g)
CAPMUL MCM: GELUCIRE 44/14 (9:1)	86.4
CAPMUL MCM: GELUCIRE 44/14 (7:3)	70.5
CAPMUL MCM: GELUCIRE 44/14 (6:4)	57.4

5 Ejemplo 7-1

En una realización de ejemplo, se proporciona una cápsula que contiene un material de relleno que tiene progesterona y estradiol completamente solubilizados que comprende:

Tabla 11

Ingrediente	Masa (mg)	% p/p	Cantidad/cápsula (mg)
Progesterona, USP, micronizada	50.00	7.14	50.00
Hemihidrato de estradiol, USP	2.03	0.29	2.03
CAPMUL MCM, NF		82.57	577.97
GELUCIRE 44/14, NF		10.0	70.00
TOTAL		100.00	700.00

10 Una cápsula como la que se muestra en la Tabla 11 puede fabricarse de cualquier manera adecuada. Para los fines de este ejemplo, la mezcla se puede facilitar mediante un impulsor, agitador u otros medios adecuados. También para los fines de este ejemplo, el calentamiento y/o mezclado se pueden realizar bajo una atmósfera de gas inerte o relativamente inerte, tal como gas nitrógeno N₂. La mezcla y/o calentamiento para los fines de este ejemplo se pueden realizar en cualquier recipiente adecuado, tal como un recipiente de acero inoxidable.

15 Por ejemplo, CAPMUL MCM se puede calentar entre 30 ° C a 50 ° C, más preferiblemente entre 35 ° C a 45 ° C, y más preferiblemente hasta 40 ° C +/- 2 ° C. Se podrá añadir GELUCIRE 44/14 al CAPMUL: MCM y se mezcló hasta disolver. La adición puede ocurrir de una vez o puede ocurrir gradualmente durante un período de tiempo. Se puede seguir aplicando calor durante la mezcla de GELUCIRE 44/14 y CAPMUL MCM.

20 Se puede eliminar el calor de la mezcla de GELUCIRE 44/14 y CAPMUL MCM. Se puede añadir hemihidrato de estradiol a la mezcla. La adición puede ocurrir de una vez o puede ocurrir gradualmente durante un período de tiempo. Luego se puede agregar progesterona micronizada a la mezcla de GELUCIRE 44/14, CAPMUL MCM y hemihidrato de estradiol hasta que se disuelva. La adición puede ocurrir de una vez o puede ocurrir gradualmente durante un período de tiempo.

Ejemplo 8

25 En una realización de ejemplo, se proporciona una cápsula que contiene un material de relleno que tiene progesterona suspendida que comprende:

Tabla 12

Ingrediente	mg/cápsula	%	Función
Progesterona micronizada	200.00	30.77	Activo

Ingrediente	mg/cápsula	%	Función
Triglicérido de cadena media (MIGLYOL 812 o equivalente)	qs	qs	Portador
Líquido de lecitina	1.63	0.25	Lubricante/emulsionante
Hidroxitolueno butilado (también conocido como "BHT")	0.13	0.02	Antioxidante

La formulación anterior se prepara de la siguiente manera: MIGLYOL se calienta a aproximadamente 45 ° C. Se añade GELUCIRE 44/14 y se mezcla hasta disolución. Se añade BHT y se mezcla hasta que se disuelva. La progesterona se suspende y se pasa a través de un molino coloidal. La masa de relleno resultante se puede utilizar para encapsulación.

- 5 En una realización de ejemplo, se proporciona una cápsula que contiene un material de relleno que tiene progesterona parcialmente solubilizada que comprende:

Tabla 13

Ingrediente	Cantidad/cápsula (mg)	% p/p	Cantidad/cápsula (mg)	Cantidad/Lote (kg)
Progesterona micronizada, USP	200.00	33.33	Activo	2.0
Monoglicéridos/diglicéridos/triglicéridos de ácido caprílico/cáprico (CAPMUL MCM)	394.0	65.67	Portador	3.94
Lauroil polioxil-32-glicéridos (GELUCIRE 44/14 o equivalente)	6.0	1	Lubricante/emulsionante	0.06
Total	600.00 mg	100		6.0 kg

- 10 Para suspensiones de progesterona y progesterona parcialmente solubilizada, se puede agregar GELUCIRE 44/14 al 1 % al 2 % p/p para aumentar la viscosidad. La formulación anterior se prepara de la siguiente manera: CAPMUL MCM se calienta a aproximadamente 65 ° C. Se añade GELUCIRE 44/14 y se mezcla hasta disolución. Se elimina el calor. Se añade progesterona y la mezcla se pasa a través de un molino coloidal. La masa de relleno resultante se puede utilizar para encapsulación.

Ejemplo 9

- 15 En una realización de ejemplo, se proporciona una cápsula que contiene un material de relleno que tiene progesterona suspendida que comprende:

Tabla 14

Ingrediente	%	mg/cápsula	Función
Progesterona micronizada	30.77	200.00	Activo
Triglicérido de cadena media (MIGLYOL 812 o equivalente)	65.93	428.55	Portador
Lauroil polioxil-32-glicéridos (GELUCIRE 44/14 o equivalente)	3.00	19.50	Agente de suspensión
Hidroxitolueno butilado	0.03	1.95	Antioxidante

Ingrediente	%	mg/cápsula	Función
Total	100	650	

En diversas realizaciones, pueden estar presentes cantidades de MIGLYOL en un intervalo de aproximadamente 35-95 % en peso; GELUCIRE 44/14 de aproximadamente 0.5-30 % en peso; y BHT de aproximadamente 0.01-0.1 % en peso.

Ejemplo 10

- 5 Para los fines de este ejemplo, se realiza un análisis del tamaño de partículas utilizando el dispositivo Beckman. Se proporciona para análisis una muestra de API que comprende progesterona micronizada de acuerdo con diversas realizaciones.

10 Se combinaron aproximadamente 0.01 g de una muestra de API de acuerdo con diversas realizaciones con Coulter 1B y 10 ml de agua desionizada. La sonicación se realizó durante 15 segundos. El dispositivo Beckman, equipado con un ULM, realizó el análisis durante 90 segundos. El dispositivo Beckman se configuró para utilizar el modelo óptico Fraunhofer. El dispositivo Beckman arrojó que la muestra tiene un X50 de 4.279 μm , un X75 de 7.442 μm y un X25 de 1.590 μm . El dispositivo Beckman también arrojó que el tamaño medio de partícula es 4.975 μm , el tamaño medio de partícula es 4.279 μm , el tamaño modal de partícula es 6.453 μm y la desviación estándar es 3.956 μm . En la Figura 4 se muestra un gráfico de la distribución de partículas obtenida.

15 Ejemplo 11

20 Se dispersó con aceite una muestra de formulación que tenía aproximadamente 200 mg de progesterona micronizada y 2 mg de estradiol. El dispositivo Beckman, equipado con un MLM, realizó el análisis durante 60 segundos. El dispositivo Beckman se configuró para utilizar el modelo óptico Fraunhofer. El dispositivo Beckman arrojó que la muestra tiene un X50 de 11.0 μm , un X75 de 17.3 μm y un X25 de 5.3 μm . El dispositivo Beckman también arrojó que el tamaño medio de partícula es 11.8 μm , el tamaño medio de partícula es 11.04 μm , el tamaño modal de partícula es 13.6 μm y la desviación estándar es 7.8 μm .

Ejemplo 12

Para aumentar la solubilidad de la progesterona en la solución final, se añadió GELUCIRE 44/14 a aproximadamente el 10 % p/p.

- 25 Tabla 15: Fórmula cuantitativa: Tamaño del lote 10,000 cápsulas

Artículo No.	Ingrediente(s)	Reclamación de la etiqueta (mg)	% p/p	Cantidad/cápsula (mg)	Cantidad/Lote (kg)
1.	Progesterona, USP, micronizada	50.00	7.14	50.00	0.50
2.	Hemihidrato de estradiol, USP	2.03	0.29	2.03	0.02
3.	CAPMUL MCM, NF		82.57	577.97	5.78
4.	GELUCIRE 44/14, NF		10.0	70.00	0.70
		Total:	100.00	700.00	7.00

En la Tabla 15 se proporciona un ejemplo de la formulación final. El proceso de fabricación es el siguiente. Se calienta CAPMUL MCM a 40 °C. Se calienta GELUCIRE 44/14 a 65 °C y se añade y se mezcla hasta que se disuelva. Se elimina el calor. Se añade estradiol y se mezcla hasta que se disuelva. Luego se agrega progesterona micronizada y se mezcla hasta que se disuelva.

Ejemplo 13

En una realización de ejemplo, se proporciona una cápsula que contiene un material de relleno que tiene estradiol completamente solubilizado y progesterona parcialmente solubilizada que comprende:

Tabla 16

Artículo No.	Ingrediente(s)	Reclamación de la etiqueta (mg)	% p/p	Cantidad/cápsula (mg)	Cantidad/Lote (g)
1.	Progesterona, USP, micronizada	50.00	25.000	50.00	500.00
2.	Hemihidrato de estradiol	0.25	0.129	0.26	2.58
3.	CAPMUL MCM, NF		73.371	146.74	1467.42
4.	GELUCIRE 44/14, NF		1.500	3.00	30.00
		Total:	100.000	200.00 mg	2000.00

- 5 El proceso de fabricación es el siguiente. Se calienta CAPMUL MCM a 65 ° C. Se añade GELUCIRE 44/14 y se mezcla hasta disolución. Se elimina el calor. Se añade estradiol y se mezcla hasta que se disuelva. Luego se añade y dispersa progesterona micronizada. Luego la mezcla se pasa a través de un molino coloidal. La masa de relleno resultante se puede utilizar para encapsulación.

Ejemplo 14

- 10 En una realización de ejemplo, se proporciona una cápsula que contiene un material de relleno que tiene estradiol completamente solubilizado y progesterona parcialmente solubilizada que comprende:

Tabla 17

Artículo No.	Ingrediente(s)	Reclamación de la etiqueta (mg)	% p/p	Cantidad/cápsula (mg)	Cantidad/Lote (g)
1.	Progesterona, USP, micronizada	200.00	33.33	200.0	2000.0
2.	Hemihidrato de estradiol	2.00	0.35	2.07	20.7
3.	CAPMUL MCM, NF		65.32	391.93	3919.3
4.	GELUCIRE 44/14, NF		1.00	6.0	60.0
		Total:	100.00	600.0 mg	6000.0

- 15 El proceso de fabricación es el siguiente. Se calienta CAPMUL MCM a 65 ° C. Se añade GELUCIRE 44/14 y se mezcla hasta disolución. Se elimina el calor. Se añade estradiol y se mezcla hasta que se disuelva. Luego se añade y dispersa progesterona micronizada. Luego la mezcla se pasa a través de un molino coloidal. La masa de relleno resultante se puede utilizar para encapsulación. Alternativamente, se calienta GELUCIRE 44/14 a 65 ° C y CAPMUL MCM se calienta a 40 ° C +/- 5 ° C para lograr la mezcla del aceite y el tensioactivo antes de eliminar el calor; se añade estradiol mientras la mezcla se enfria; se añade progesterona cuando la mezcla ha descendido por debajo de aproximadamente 40 ° C; después la mezcla se pasa a través de un molino coloidal, por ejemplo, tres veces.

Ejemplo 15

Estudio 352: Estudio de combinación de progesterona y estradiol bajo condiciones de alimentación.

El siguiente protocolo de estudio se usó para establecer parámetros de biodisponibilidad y bioequivalencia para un producto combinado de la presente divulgación que comprende progesterona (200 mg) y estradiol (2.0 mg) preparado mediante el proceso descrito en el Ejemplo 14 y comparado con 200 mg de PROMETRIUM. (Catalent Pharmaceuticals, 5 St. Petersburg, FL (y 2.0 mg de ESTRACE (crema vaginal de estradiol, USP, 0.01 %) (Bristol-Myers Squibb Co. Princeton, Nueva Jersey), administrado a veinticuatro (24) mujeres adultas sanas y normales, posmenopáusicas bajo condiciones de alimentación.

La formulación farmacéutica de la invención utilizada en estos estudios de pK tenía sustancialmente la siguiente fórmula:

Ingrediente(s)	Cantidad (% p/p)	Cantidad/cápsula (mg)
Progesterona, USP, micronizada	7.14	50.00
Hemihidrato de estradiol, micronizado USP	0.30	2.07
CAPMUL MCM, NF, USP	83.27	582.93
GELUCIRE 44/14, NF	9.29	650
Total	100.00	700

10 El diseño del estudio: Un estudio cruzado de dos vías, de dos tratamientos, de dos períodos, de dos secuencias, de dosis única, aleatorizado, de etiqueta abierta y equilibrado.

Los sujetos estuvieron alojados en el centro clínico desde al menos 11.00 horas pre dosis hasta al menos 48.00 horas post dosis en cada período, con un período de lavado de al menos 14 días entre los días sucesivos de dosificación.

15 Los sujetos estuvieron en ayunas durante al menos aproximadamente 10.00 horas antes de que se les sirviera un desayuno rico en grasas y calorías, seguido de una dosis, y luego seguido de un período adicional de ayuno de 04.00 horas post dosis.

Se proporcionaron comidas estándar aproximadamente a las 04.00, 09.00, 13.00, 25.00, 29.00, 34.00 y 38.00 horas post dosis, respectivamente.

20 El agua se restringió al menos aproximadamente 01 hora antes de la dosificación hasta aproximadamente 01 hora post dosis (excepto el agua administrada durante la dosificación). En otras ocasiones, el agua potable se proporcionó ad libitum.

25 Se instruyó a los sujetos a abstenerse de consumir productos que contengan cafeína y/o xantina (es decir, café, té, chocolate y refrescos, colas, etc. que contengan cafeína) durante al menos aproximadamente 24.00 horas antes de la dosificación y durante todo el estudio, toronja y/o su zumo y alimentos que contienen amapola durante al menos aproximadamente 48.00 horas antes de la dosificación y durante todo el estudio.

Los sujetos permanecieron sentados erguidos durante aproximadamente las primeras 04.00 horas post dosis y solo se les permitieron los movimientos necesarios durante este período. A partir de entonces, a los sujetos se les permitió deambular libremente durante la parte restante del estudio. A los sujetos no se les permitió acostarse (excepto según las indicaciones del médico debido a eventos adversos) durante el período de restricción.

30 Se indicó a los sujetos que no tomaran ningún medicamento recetado dentro de los 14 días anteriores al inicio del estudio y durante todo el estudio. Se indicó a los sujetos que no tomaran ningún medicamento de venta libre, medicamentos a base de hierbas, etc. dentro de los 7 días anteriores al inicio del estudio y durante todo el estudio.

35 Despues de un ayuno durante toda la noche de al menos aproximadamente 10.00 horas, se sirvió un desayuno rico en grasas y calorías aproximadamente 30 minutos antes de la administración del producto o productos en investigación. Se requirió que todos los sujetos consumieran su desayuno completo dentro de los 30 minutos posteriores a su servicio, se administraron (de acuerdo con el programa de aleatorización) una dosis única del producto de prueba (T) de comprimidos de 200 mg de progesterona y 2 mg de estradiol o el producto de referencia (R) PROMETRIUM (progesterona) en Cápsula de gel blando de 200 mg y ESTRACE® (Estradiol) en comprimidos de 2 mg, con aproximadamente 240 ml de agua bajo condiciones de alimentación, a temperatura ambiente en cada período en postura sentada. Se realizó una revisión bucal 40 minuciosa para evaluar el cumplimiento de la dosis.

Todos los sujetos del estudio que recibieron la dosis fueron evaluados para pruebas de laboratorio al final del estudio o según corresponda.

En cada período se recolectaron veintitrés (23) muestras de sangre. Las muestras de sangre pre dosis (10 ml) a las -01.00, -00.50, 00.00 horas y las muestras de sangre post dosis (08 ml cada una) se recolectaron a las 00.25, 00.50, 00.67, 00.83, 01.00, 01.33, 01.67, 02.00, 02.50, 03.00, 04.00, 05.00, 06.00, 07.00, 08.00, 10.00, 12.00, 18.00, 24.00 y 48.00 horas en Vacutainers con K2EDTA marcados, a través de una cánula permanente colocada en una de las venas del antebrazo de los sujetos. Cada cánula intravenosa permanente se mantuvo *in situ* el mayor tiempo posible inyectando aproximadamente 0.5 ml de 10 IU/ml de heparina en solución salina normal para mantener la cánula para la recolección de las muestras post dosis. En tales casos, se recolectaron muestras de sangre después de descartar los primeros 0.5 ml de sangre que contenían heparina. Cada cánula se retiró después de que se extrajo la muestra de las 24.00 horas o antes o si estaba bloqueada.

Al final del estudio, las muestras se transfirieron a las instalaciones de bioanálisis en una caja que contenía suficiente hielo seco para mantener la integridad de las muestras. Estas muestras se almacenaron a una temperatura de -70 ° C ± 20 ° C en la instalación bioanalítica hasta su análisis.

15 La progesterona (corregida y no corregida), el estradiol (no conjugado) y la estrona (total) en muestras de plasma se analizan mediante un método LC-MS/MS validado.

Los parámetros farmacocinéticos C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ se calcularon a partir de datos obtenidos de 24 sujetos para el producto de prueba y el producto de referencia. En general, la biodisponibilidad de progesterona y estradiol fue similar pero no se estableció la bioequivalencia.

20 Los resúmenes corregidos del perfil farmacocinético se presentan en la Tabla 18, a continuación, para la progesterona.

Tabla 18: Resumen del perfil farmacocinético primario del producto de prueba (T) frente al producto de referencia (R) para progesterona (corregido)

Parámetro farmacocinético	Media geométrica*		Media aritmética ± desviación estándar	
	Producto prueba (T)	de Producto referencia (R)	Producto prueba (T)	de Producto referencia (R)
C_{max}	47.0	43.0	81.0 ± 82.8	117.7 ± 173.7
$AUC_{(0-t)}$	107.6	97.8	163.9 ± 136.5	191.1 ± 241.7
$AUC_{(0-\infty)}$	110.7	110.0	173.5 ± 143.0	207.1 ± 250.3

*Estimación de la media de mínimos cuadrados utilizada para calcular la media geométrica

Estudio 351: Estudio de combinación de progesterona y estradiol bajo condiciones de ayuno.

25 También se realizaron estudios en ayunas utilizando el protocolo anterior y productos de prueba y referencia. Sin embargo, en lugar de la comida rica en grasas antes de la administración del fármaco de prueba y de referencia, cada sujeto ayunó durante un período de al menos doce (12) horas antes de la administración de la dosis.

Los parámetros farmacocinéticos C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ se calcularon a partir de datos obtenidos de 23 sujetos en ayunas para el producto de prueba y el producto de referencia. En general, la biodisponibilidad de progesterona y estradiol fue similar pero no se estableció la bioequivalencia.

30 Los resúmenes corregidos del perfil farmacocinético se presentan en la Tabla 19, a continuación, para progesterona.

Tabla 19: Resumen del perfil farmacocinético primario del producto de prueba (T) frente al producto de referencia (R) para progesterona (corregido)

Parámetro farmacocinético	Media geométrica*		Media aritmética \pm desviación estandar	
	Producto prueba (T)	de Producto referencia (R)	Producto prueba (T)	de Producto referencia(R)
C_{max}	2.3	3.0	2.9 ± 2.3	3.9 ± 3.4
$AUC_{(0-t)}$	8.4	10.9	11.2 ± 8.7	14.5 ± 11.0
$AUC_{(0-\infty)}$	12.9	17.2	15.1 ± 9.0	19.6 ± 10.2

*Estimación de la media de mínimos cuadrados utilizada para calcular la media geométrica

Los datos indican una buena (es decir, baja) variabilidad entre pacientes e intrapaciente en relación con PROMETRIUM).

Ejemplo 16

5 El método de fabricación de acuerdo con diversas realizaciones se muestra en las Figuras 1-3. Con referencia a la Figura 1, se muestra un método para preparar un material 100 de relleno. La etapa 102 comprende calentar un portador de vehículo aceitoso a $40^\circ C \pm 5^\circ C$. El calentamiento se puede lograr a través de cualquier medio adecuado. El calentamiento se puede realizar en cualquier recipiente adecuado, tal como un recipiente de acero inoxidable. El vehículo oleoso puede ser cualquier vehículo oleoso descrito aquí, por ejemplo, CAPMUL MCM.

10 10 La etapa 104 comprende mezclar GELUCIRE 44/14 con el vehículo aceitoso. La mezcla se puede facilitar mediante un impulsor, agitador u otros medios adecuados. La etapa 102 se puede realizar bajo una atmósfera de gas inerte o relativamente inerte, tal como gas nitrógeno N_2 . La mezcla se puede realizar en cualquier recipiente adecuado, tal como un recipiente de acero inoxidable.

15 La etapa 106 comprende mezclar estradiol en la mezcla del vehículo oleoso y GELUCIRE 44/14. La mezcla puede ocurrir en un tanque o tina de acero. La mezcla puede facilitarse mediante un impulsor, agitador u otros medios adecuados. La etapa 106 se puede realizar bajo una atmósfera de gas inerte o relativamente inerte, tal como gas nitrógeno N_2 .

La etapa 108 comprende enfriar a temperatura ambiente. Se puede permitir que el enfriamiento ocurra sin intervención o se puede ayudar al enfriamiento mediante la aplicación de un sistema de enfriamiento.

20 La etapa 110 comprende mezclar progesterona micronizada en la mezcla del vehículo oleoso, estradiol y GELUCIRE 44/14. La mezcla puede ocurrir en un tanque o tina de acero. La mezcla puede facilitarse mediante un impulsor, agitador u otros medios adecuados. La etapa 110 se puede realizar bajo una atmósfera de gas inerte o relativamente inerte, tal como gas nitrógeno N_2 . La etapa 112 comprende la desgasificación. La mezcla resultante de la etapa 112 puede comprender un material de relleno adecuado para la producción en una cápsula de gel blando.

25 Con referencia a la Figura 2, se muestra la producción 200 de cápsulas de gel blando, es decir, masa de gel. La etapa 202 comprende mezclar glicerina con agua. El agua utilizada en la etapa 202 se puede purificar mediante cualquier medio adecuado, tal como ósmosis inversa, ozonización, filtración (por ejemplo, a través de una columna de carbón) o similares. La mezcla puede facilitarse mediante un impulsor, agitador u otros medios adecuados. La etapa 202 se puede realizar bajo una atmósfera de gas inerte o relativamente inerte, tal como gas nitrógeno N_2 . El calentamiento se puede realizar hasta que la temperatura alcance $80^\circ C \pm 5^\circ C$.

30 La etapa 204 comprende la adición de gelatina a la mezcla de agua y glicerina. La mezcla puede facilitarse mediante un impulsor, agitador u otros medios adecuados. La etapa 204 se puede realizar bajo una atmósfera de gas inerte o relativamente inerte, tal como gas nitrógeno N_2 . Se puede hacer bajo vacío en la etapa 204 para eliminar aire.

35 La etapa 206 comprende la adición de un agente colorante tal como un tinte. Un agente colorante puede comprender productos vendidos bajo la marca OPATINT u otro agente adecuado. La etapa 206 se puede realizar bajo una atmósfera de gas inerte o relativamente inerte, tal como gas nitrógeno N_2 . La etapa 208 comprende la desgasificación. La mezcla resultante de la etapa 208 puede comprender un material de cápsula de gel adecuado para usar como cápsula de gel en la producción de una cápsula de gel blando.

Con referencia a la Figura 3, se muestra el proceso 300 de ensamblaje de cápsulas de gel blanda. La etapa 302 comprende calentar el material de relleno. El material de relleno se puede calentar a cualquier temperatura adecuada. En diversas realizaciones, el material de relleno se calienta a $30^\circ C \pm 3^\circ C$. El material de relleno puede calentarse en una

tolva de llenado. Una tolva de llenado puede comprender un dispositivo configurado para contener un volumen del material de relleno y/o para dispensar el material de relleno en volúmenes controlados.

La etapa 304 comprende llenar una masa de gel. Se puede tomar una masa de gel del material de la cápsula de gel producido en la etapa 208 de la Figura 2. El llenado se puede realizar inyectando, colocando o desecharando de otro modo el material de relleno dentro de un volumen definido por el material de la cápsula de gel. El llenado puede ocurrir en un encapsulador. Las cajas esparcidoras pueden tener una temperatura de 55 ° C +/- 10 ° C. La temperatura de la cuña puede ser de 38 ° C +/- 3 ° C. La temperatura de enfriamiento del tambor puede ser de 4 ° C +/- 2 ° C. El encapsulador puede lubricarse usando MIGLYOL 812 u otro lubricante adecuado. La etapa 304 produce así una o más cápsulas de gelatina blanda. El relleno puede comprender producir una cinta de 0.85 mm ± 0.05 mm de espesor utilizando botones de caja esparcidora. El material de relleno se puede inyectar en el gel para producir un peso de relleno que tiene un peso objetivo ± 5 % (es decir, 650 mg ± 33 mg y 325 mg ± 16.3 mg).

La etapa 306 comprende secar las cápsulas de gel blanda. El secado se puede realizar en una secadora de tambor, secadora de bandeja o combinaciones de estas. Por ejemplo, el secado se puede realizar en una cesta de secadora durante entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 120 minutos. El secado puede continuar en una sala de secado durante aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas. La etapa 308 puede comprender inspección y/o pulido. El pulido se puede realizar con alcohol isopropílico. La etapa 310 puede comprender empaque. El empaque puede realizarse mediante cualquier medio adecuado. El empaque puede comprender empaquetar cápsulas de gel blando en una ampolla, botella, caja, bolsa u otro empaque aceptable.

Ejemplo 17

20 I. Solubilidad del estradiol en aceite de soja, aceite de cacahuete y aceite de cártamo

Los datos se obtuvieron visualmente haciendo las mezclas que se describen a continuación, sonicando las mezclas y luego viendo si resultaba una solución clara. Si se lograba una solución clara, era una indicación de solubilidad al nivel estudiado.

Procedimientos y Resultados:

25 Etapa 1.

Se preparó una suspensión de estradiol al 0.3 % en cada aceite añadiendo 30 mg de estradiol al disolvente y QS a 10 g. Las muestras se mezclaron en vórtex durante 2 horas, se calentaron a 50 ° C durante 30 minutos y luego se mezclaron durante 1 hora más. Todas las muestras estaban todavía en forma de suspensión.

Etapa 2.

30 Cada muestra se diluyó al 0.24 % (añadiendo 2.5 g más de aceite) y se mezcló durante 2 horas y se calentó a 50 ° C durante 30 minutos y se mezcló nuevamente durante una hora. Todas las muestras todavía estaban turbias. Las muestras se mantuvieron a temperatura ambiente durante la noche para ver si precipitaban o si el API no disuelto se sedimentaba. Después de 20 horas a temperatura ambiente, se observó que todas las muestras todavía tenían API sin disolver.

Etapa 3.

35 Cada muestra se diluyó al 0.2 % (añadiendo 2.5 g más de aceite) y se mezcló durante 2 horas y se calentó a 50 ° C durante 30 minutos y se mezcló de nuevo durante una hora. Todas las muestras todavía estaban ligeramente turbias, lo que indica que el estradiol no se había disuelto por completo.

Tabla 20

Ingrediente	Solubilidad del estradiol (mg/g)	Solubilidad del estradiol (% p/p)
Aceite de cacahuete	<2	<0.2
Aceite de cártamo	<2	<0.2
Aceite de soja	<2	<0.2

40 La solubilidad del estradiol en los tres aceites fue inferior a 2 mg/g (0.2 % p/p). Este nivel de solubilidad está significativamente por debajo de la solubilidad que los presentes inventores han descubierto que se puede lograr en otros aceites, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de cadena media, tales como los mono/diglicéridos, ésteres de propilenglicol y ésteres de polietilenglicol discutidos anteriormente.

En resumen, si no se utiliza calor para disolver el estradiol en aceite de cártamo, no se disolverá. Dado que el estradiol no se disolvió a 50 ° C, los aceites tales como el aceite de cártamo no serán útiles en los métodos de la invención que utilizan ésteres de ácidos grasos de cadena media como se describe anteriormente aquí.

II. Solubilidad en aceite de cártamo

- 5 En un experimento separado, se calentaron 50 g de aceite de cártamo a 85-88 ° C y se agregaron 60 mg de estradiol, se mezclaron hasta su total disolución (1 hora) y se dejaron enfriar a temperatura ambiente. La solubilidad alcanzada fue de 1.0 mg/ml. La adición de progesterona a una muestra de solución de estradiol no afectó la solubilidad del estradiol.

Las grasas insaturadas son propensas a la oxidación, es decir, a enranciarse. Los peróxidos son intermedios que se forman durante la oxidación y el valor de peróxido es un indicador del grado de oxidación. La especificación de la 10 Farmacopea de Estados Unidos para el valor de peróxido del aceite de cártamo es 10 como máximo. Se ha demostrado que calentar el aceite, por ejemplo, a 85 ° C, aumenta el valor de peróxido. Por el contrario, los glicoles de ácidos grasos de cadena media, como CAPMUL MCM y Myglyol 812, que comprenden ésteres de ácidos grasos C8-C10 saturados, tienen valores de peróxido mucho más bajos, por ejemplo, del orden de 1 o menos.

Ejemplo 18

15 Disolución

Se realizaron estudios de disolución usando una formulación de esta invención comparando la disolución de progesterona con la disolución de PROMETRIUM y comparando la disolución de estradiol con la disolución de ESTRACE. En un estudio, se utilizó una formulación de la invención en cápsulas que comprendían 200 mg de progesterona y 2 mg de estradiol. En un segundo estudio se utilizó una formulación de la invención en cápsulas que comprende 50 mg de progesterona y 2 mg 20 de estradiol.

El estudio de disolución se realizó utilizando un aparato de disolución USP (cilindro alternativo) ("Aparato USP 3"). El aparato se ajustó a 30 inmersiones por minuto. 250 mL de una solución de 0. Se usó HCl IN con laurilsulfato de sodio al 3 % a 37 ° C.

En ambos estudios, la progesterona se disolvió más rápido y con desviaciones estándar más pequeñas con las cápsulas 25 de la invención que con PROMETRIUM. La disolución del estradiol fue comparable pero ligeramente más lenta en las cápsulas de la invención que en ESTRACE. Con fines ilustrativos, en la Figura 5 se muestra un gráfico que muestra la disolución de progesterona de la cápsula de 200 mg de progesterona de la invención y de PROMETRIUM.

Ambas cápsulas de la invención eran estables durante el almacenamiento en botellas blancas de HDPE. Se obtuvieron 30 datos de estabilidad positivos con la formulación de 200 mg de progesterona durante 6 meses (>6 meses de datos no disponibles) y con la formulación de 50 mg de progesterona durante 3 meses (>3 meses de datos no disponibles).

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende:

un aceite, en donde el aceite es predominantemente mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media, en donde los ácidos grasos de cadena media son predominantemente ácidos grasos C6-C12;

5 estradiol solubilizado;

progesterona, en donde la progesterona está totalmente solubilizada o parcialmente solubilizada; y

un tensioactivo no iónico;

en donde la formulación farmacéutica comprende:

55 a 75 % en peso del aceite;

10 0.1 a 0.4 % en peso de estradiol;

30 a 35 % en peso de progesterona; y

0.5 a 10 % en peso del tensioactivo no iónico.

2. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la progesterona está parcialmente solubilizada.

15 3. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la progesterona está micronizada y parcialmente solubilizada.

4. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el ácido graso está predominantemente saturado.

5. La formulación farmacéutica de la reivindicación 3, en donde la formulación farmacéutica comprende:

20 0.26 mg de hemihidrato de estradiol;

50 mg de progesterona;

98.24 mg de monoglicéridos y diglicéridos de ácido caprílico y ácido cáprico (CAPMUL MCM, NF); y

1.50 mg de glicéridos de lauroil polioxil-32 (GELUCIRE 44/14).

6. La formulación farmacéutica de la reivindicación 3, en donde la formulación farmacéutica comprende:

25 0.52 mg de hemihidrato de estradiol;

50 mg de progesterona;

97.98 mg de monoglicéridos y diglicéridos de ácido caprílico y ácido cáprico (CAPMUL MCM, NF); y

1.50 mg de glicéridos de lauroil polioxil-32 (GELUCIRE 44/14, NF).

7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 3, en donde la composición farmacéutica comprende:

30 0.52 mg de hemihidrato de estradiol;

100 mg de progesterona;

196.48 mg de monoglicéridos y diglicéridos de ácido caprílico y ácido cáprico (CAPMUL MCM, NF); y

3.0 mg de glicéridos de lauroil polioxil-32 (GELUCIRE 44/14, NF).

8. La formulación farmacéutica de la reivindicación 3, en donde la composición farmacéutica comprende:

35 1.03 mg de hemihidrato de estradiol;

100 mg de progesterona;

195.97 mg de monoglicéridos y diglicéridos de ácido caprílico y ácido cáprico (CAPMUL MCM, NF); y

3.0 mg de glicéridos de lauroil polioxil-32 (GELUCIRE 44/14, NF).

9. La formulación farmacéutica de la reivindicación 3, en donde la composición farmacéutica comprende:
2.06 mg de hemihidrato de estradiol;
200 mg de progesterona;
391.94 mg de monoglicéridos y diglicéridos de ácido caprílico y ácido cáprico (CAPMUL MCM, NF); y
5 6.0 mg de glicéridos de lauroil polioxil-32 (GELUCIRE 44/14, NF).
10. La formulación farmacéutica de la reivindicación 3, en donde la composición farmacéutica comprende:
0.50 mg de estradiol anhídrico;
100 mg de progesterona;
196.48 mg de monoglicéridos y diglicéridos de ácido caprílico y ácido cáprico (CAPMUL MCM, NF); y
10 3.0 mg de glicéridos de lauroil polioxil-32 (GELUCIRE 44/14, NF).
11. La formulación farmacéutica de la reivindicación 3, en donde la composición farmacéutica comprende:
1.00 mg de estradiol anhídrico;
100 mg de progesterona;
195.97 mg de monoglicéridos y diglicéridos de ácido caprílico y ácido cáprico (CAPMUL MCM, NF); y
15 3.0 mg de glicéridos de lauroil polioxil-32 (GELUCIRE 44/14, NF).
12. La formulación farmacéutica de la reivindicación 3, en donde parte de la progesterona está micronizada y suspendida y parte de ella está solubilizada.
13. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde tanto el estradiol como la progesterona están en el agente solubilizante.
- 20 14. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la formulación farmacéutica está contenida en una cápsula.
15. La formulación farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la cápsula es una cápsula dura o una cápsula blanda.
16. La formulación farmacéutica de la reivindicación 14 o 15, en donde la cápsula comprende gelatina, glicerol y agentes colorantes.
- 25 17. La formulación farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la cápsula es una cápsula de gelatina blanda.
18. Una formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para uso en el tratamiento de hiperplasia endometrial, amenorrea secundaria, parto prematuro en donde el sujeto tiene un cuello uterino acortado, síntomas relacionados con la menopausia, hipoestrogenismo u osteoporosis.
- 30 19. Una formulación farmacéutica de la reivindicación 18 para uso en el tratamiento de un síntoma relacionado con la menopausia en una mujer.
20. Una formulación farmacéutica de la reivindicación 18 para uso en el tratamiento de un síntoma relacionado con hipoestrogenismo en una mujer.
21. Una formulación farmacéutica de la reivindicación 19 o la reivindicación 20 para uso en el tratamiento de un síntoma vasomotor de menopausia o hipoestrogenismo en una mujer.
- 35 22. La formulación farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, en donde la composición farmacéutica es para administración como un régimen de terapia combinada continua o como un régimen de terapia combinada secuencial.
23. La formulación farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el síntoma relacionado con el hipoestrogenismo se selecciona del grupo que consiste en sofocos y sudores nocturnos, alteraciones del sueño, cambios de humor, atrofia vulvovaginal y osteoporosis.
- 40 24. La formulación farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el síntoma vasomotor de la menopausia son sofocos y sudores nocturnos.

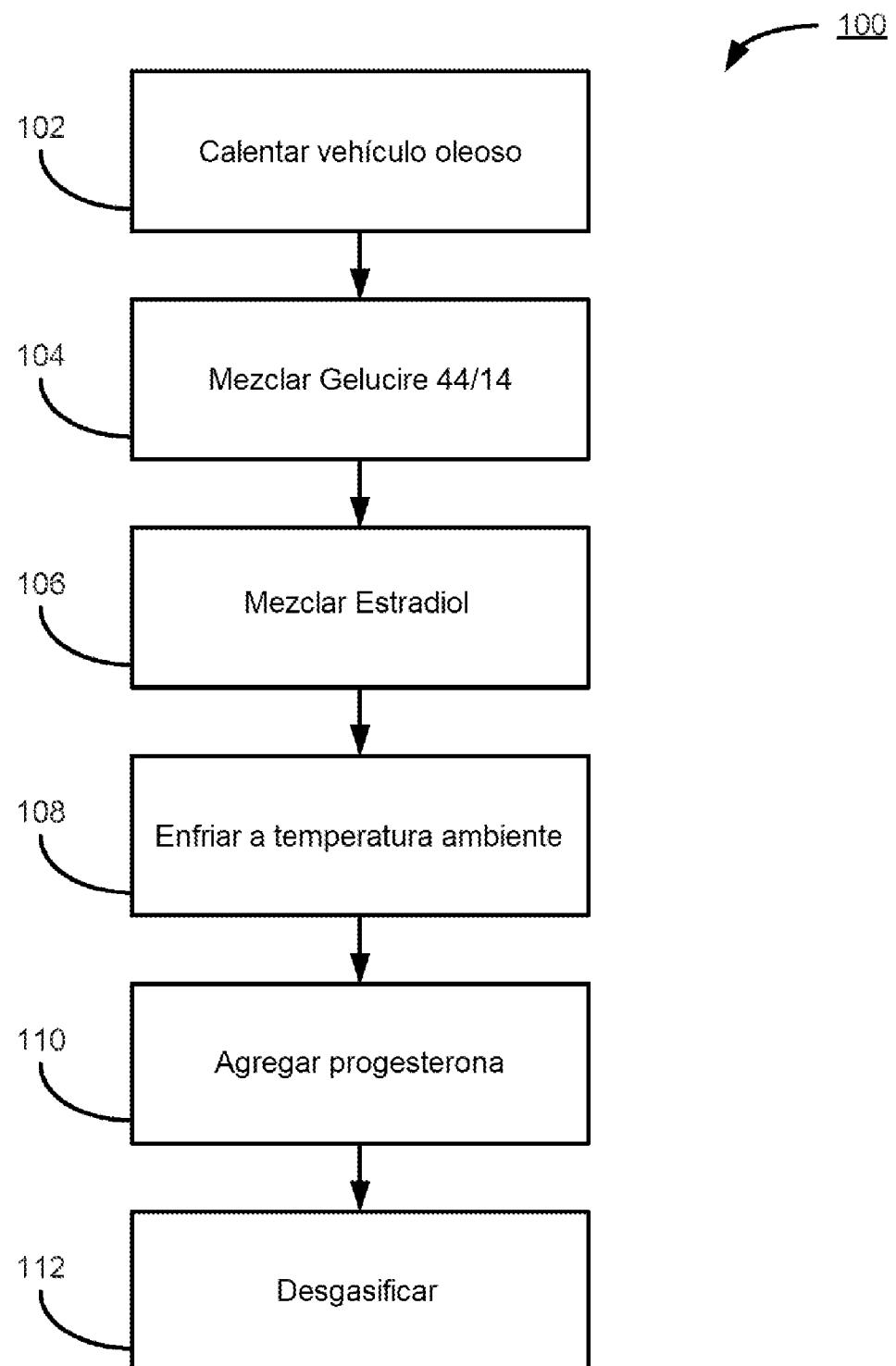


FIG. 1

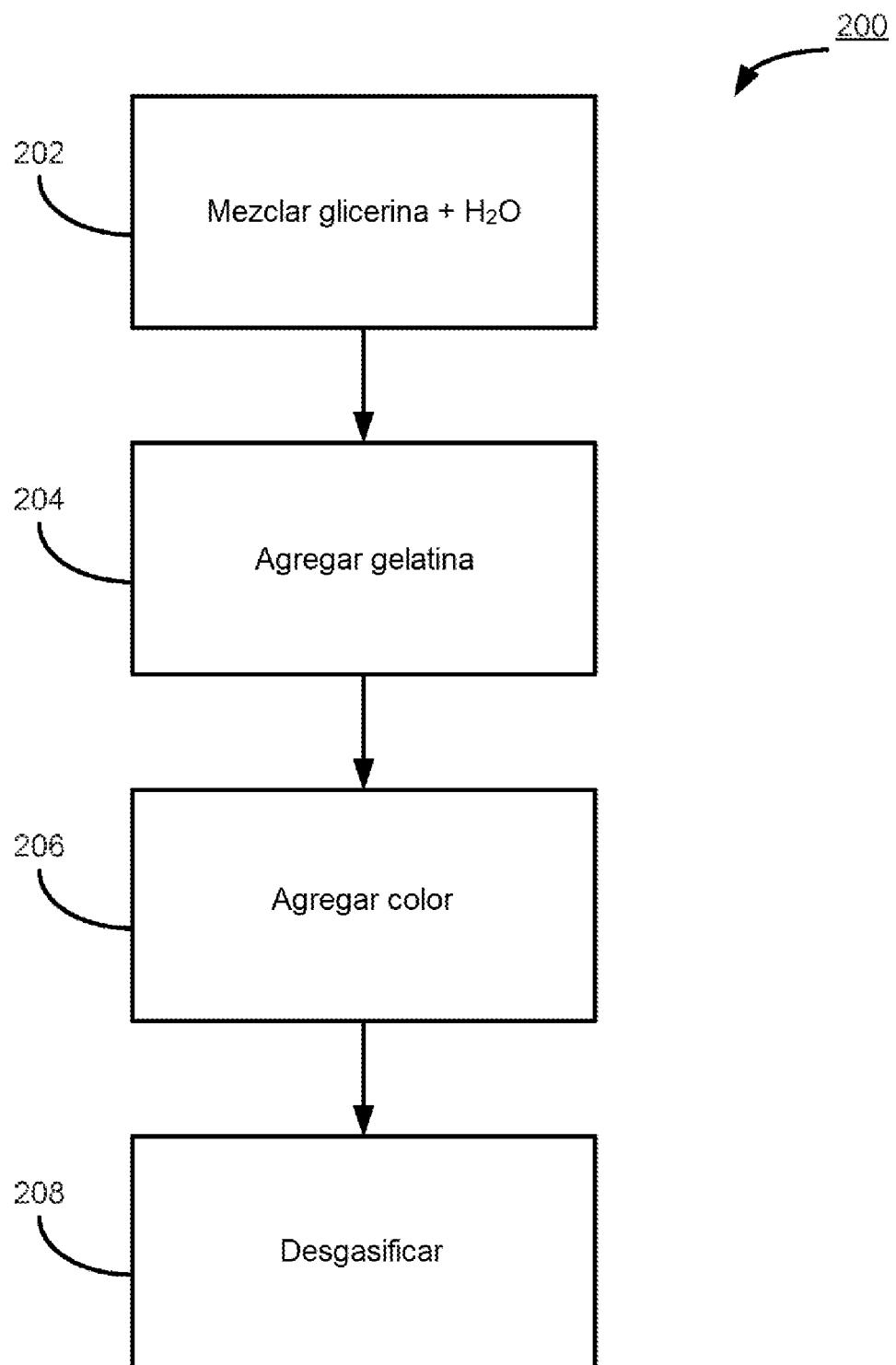


FIG. 2

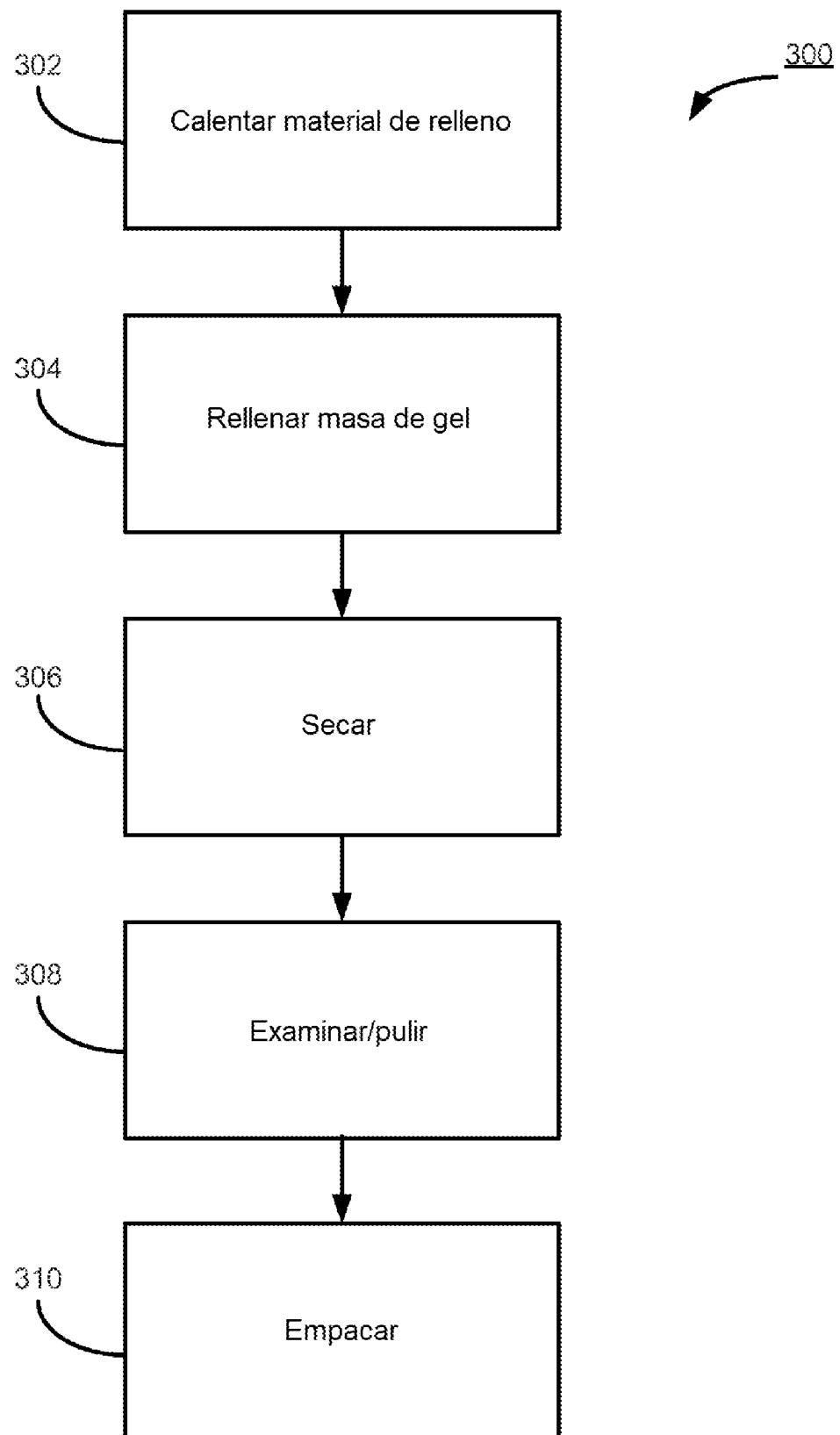


FIG. 3

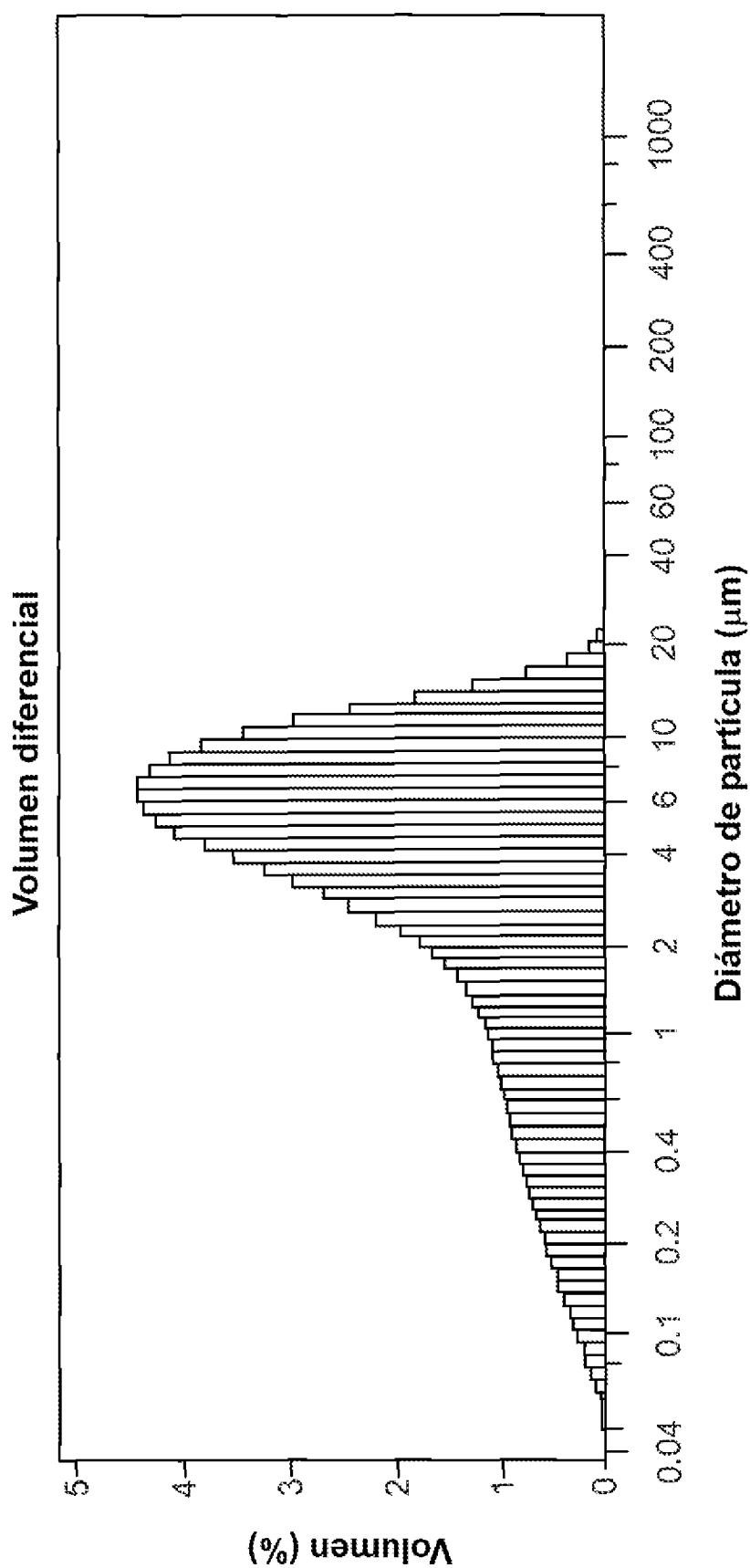


FIG. 4

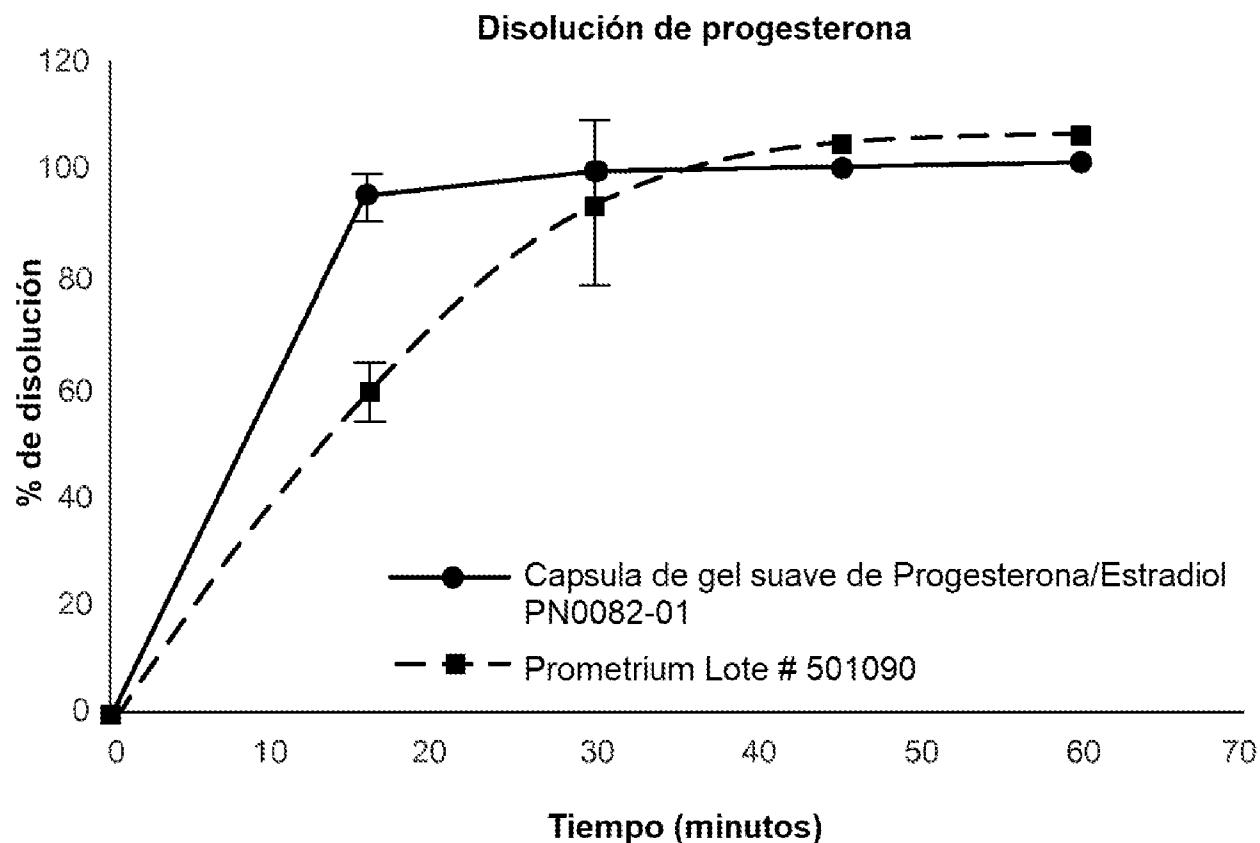


FIG. 5