



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0610433-9 A2**

(22) Data de Depósito: 25/04/2006  
(43) Data da Publicação: 23/11/2010  
(RPI 2081)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 413/04  
A61K 31/536  
A61P 5/24  
A61P 15/00

(54) Título: **FORMA POLIMÓRFICA II DE TANAPROGET, PROCESSOS PARA PREPARAR A MESMA, E PARA PREPARAR FORMA MICRONIZADA DE UM COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DA FORMA POLIMÓRFICA II DE TANAPROGET OU DA FORMA MICRONIZADA**

(30) Prioridade Unionista: 28/04/2005 US 60/675737

(73) Titular(es): WYETH

(72) Inventor(es): MANNCHING SHERRY KU, MARC SADLER TESCONI, YAN XU

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2006015852 de 25/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/116526 de 02/11/2006

(57) Resumo: FORMA POLIMÓRFICA II DE TANAPROGET, PROCESSOS PARA PREPARAR A MESMA, E PARA PREPARAR FORMA MICROMZADA DE UM COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, METODO DE PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DA FORMA POLIMÓRFICA II DE TANAPROGET OU DA FORMA MICRONIZADA. Forma polimórfica II de tanaproget, processos para a preparação da Forma polimórfica II de tanaproget, composições farmacêuticas incluindo a Forma polimórfica II de tanaproget, Forma polimórfica II de tanaproget micronizada, e processos para a conversão da Forma II para a Forma 1 são providos. São também providos métodos de contracepção, terapia de reposição hormonal, estímulo de ingestão alimentar e tratamento ou prevenção de fibróides miometriais uterinos, hipertrofia prostática benigna, doenças neoplástica benigna e maligna, sangramento disfuncional, leiomiomata uterino, endometriose, síndrome ovariana policística, ou carcinomas e adenocarcinomas que compreendem a administração da Forma polimórfica II a um paciente mamífero.

“FORMA POLIMÓRFICA II DE TANAPROGET, PROCESSOS PARA PREPARAR A MESMA, E PARA PREPARAR FORMA MICRONIZADA DE UM COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DA  
5 FORMA POLIMÓRFICA II DE TANAPROGET OU DA FORMA MICRONIZADA”

### FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Uma nova Forma polimórfica II de tanaproget e composições contendo os mesmos são providas como aqui descrito.

10 Receptores intracelulares (IR) formam uma classe de reguladores de gene estruturalmente relacionados, conhecidos como “fatores de transcrição dependentes de ligante “. A família do receptor esteróide é um subconjunto da família IR, incluindo o receptor progesterona (PR), o receptor estrogênio (ER), o receptor androgênio (AR), o receptor glicocorticóide (GR)  
15 e o receptor mineralcorticóide (MR).

O hormônio natural, ou ligante, para o PR é o esteróide progesterona, mas compostos sintéticos, tais que acetato de medroxiprogesterona ou levonorgestrel foram produzidos, os quais também servem como ligantes. Uma vez que um ligante esteja presente no fluido que  
20 circunda uma célula, ele passa através da membrana através de difusão passiva, e é ligado ao IR de modo a criar um complexo receptor/ligante. Este complexo é ligado a promotores de gene específicos presentes no DNA da célula. Uma vez ligado ao DNA, o complexo modula a produção de mRNA e da proteína codificada por um tal gene.

25 Um composto que é ligado a um IR e simula a ação do hormônio natural é denominado um agonista, enquanto que um composto que inibe o efeito do hormônio é um antagonista.

Agonistas de PR ( naturais e sintéticos) são conhecidos como capazes de desempenhar uma função importante na saúde de mulheres. Agonistas de PR são usados no controle da natalidade, de modo típico na presença de um agonista de ER, ou de modo alternativo elas podem ser usados em conjunção com um antagonista de PR. Agonistas de ER são usados para tratar os sintomas da menopausa, mas foram associados com um efeito proliferativo no útero, que pode conduzir a um risco aumentado de cânceres uterinos. A co-administração de um agonista de PR reduz/elimina um tal risco.

10 Tanaproget, 5-(4,4-dimetil-2-oxo-1,4-diidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-1H-pirrol-2-carbonitrila é um modulador do receptor de progesterona e é efetivo na contracepção, na terapia de reposição hormonal, e no tratamento de carcinomas e adenocarcinomas, no sangramento disfuncional, leiomiomata uterino, endometriose, e síndrome ovariana policística.

15 O que é necessário na arte são formas alternativas de tanaproget.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

20 Em um aspecto, é provida uma Forma polimórfica II de tanaproget.

Em um outro aspecto, é provida a Forma polimórfica II de tanaproget micronizado.

Em ainda um outro aspecto, é provido um processo para preparar a Forma polimórfica II tanaproget.

25 Em um outro aspecto adicional, é provida uma composição farmacêutica contendo a Forma polimórfica II de tanaproget.

Em um aspecto adicional, é provido um kit contendo a Forma polimórfica II de tanaproget.

Em ainda um outro aspecto, é provido um método de

preparação de uma composição farmacêutica contendo a Forma polimórfica II tanaproget.

Contudo, em um outro aspecto, é provido um processo para preparar a Forma polimórfica I de tanaproget a partir da Forma polimórfica II de tanaproget.

Em um aspecto adicional, são providos métodos de contracepção, terapia de reposição hormonal, e estímulo da ingestão alimentar usando a Forma polimórfica II de tanaproget.

Em ainda um outro aspecto, métodos de tratamento e prevenção de fibróides miometriais uterinos, hipertrofia prostática benigna, doenças neoplástica benigna e maligna, sangramento disfuncional, leiomiomata uterino, endometriose, síndrome ovariana policística, e carcinomas e adenocarcinomas de pituitária, endométrio, rins, ovário, mama, cólon, e próstata e outros tumores dependentes de hormônio usando a Forma polimórfica II tanaproget são providos.

Outros aspectos e vantagens da presente invenção são ainda descritos na descrição detalhada que se segue das modalidades preferidas da mesma.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 provê o padrão de difração de raio X para a Forma polimórfica II de tanaproget.

A Figura 2 provê o termograma de calorimetria por varredura diferencial para a Forma polimórfica II de tanaproget.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Um novo polimorfo de tanaproget, aqui denotado como Forma II, é descrito. A Forma II difere da Forma I na estrutura da treliça do cristal da Forma I de tanaproget e em suas propriedades químicas.

Como aqui usado, “tanaproget” ou “Forma I” refere-se ao tanaproget, isto é, 5-(4,4-dimetil-2-tioxo-1,4-diidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-

1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrila, independentemente do tamanho da partícula ou pureza. O tanaproget pode ser purificado de acordo com o procedimento exposto na Publicação do Pedido de Patente US N° US 2005 – 0272702 A1, que é incorporado a esta a título referencial.

5                   Em outra modalidade, a Forma I de tanaproget é purificada através de recristalização. De modo desejável, o tanaproget é recristalizado a partir de acetona e água. De modo mais desejável, o tanaproget é dissolvido em acetona, a solução de acetona é aquecida, água é adicionada à solução de acetona aquecida, e a solução de acetona/água é resfriada de modo a prover o  
10 tanaproget purificado. Esta purificação inclui, de modo específico, dissolver o tanaproget bruto em acetona e aquecer a solução a de cerca de 45 a 51°C. Após circular a solução aquecida através de um filtro de carbono durante pelo menos cerca de 4 horas, a solução filtrada foi concentrada usando procedimentos conhecidos daqueles versados na arte. Após a adição de água à  
15 solução concentrada, de modo desejável em uma taxa que não resfrie o refluxo da solução de acetona, a solução de acetona/água é resfriada a cerca de – 6 a cerca de 0°C. De modo desejável, a solução de cetona/água é resfriada em uma taxa de menos do que 0,5 °C/minuto. Após manter a batelada em temperatura reduzida durante pelo menos cerca de 3 horas, o  
20 tanaproget purificado, precipitado, é coletado a través do uso de filtração. O sólido coletado é lavado com uma mistura de água/acetona, de modo desejável através da lavagem do sólido, duas vezes, com uma mistura de água/acetona a 1:1. O tanaproget purificado lavado é então secado a menos do que 35°C durante cerca de 4 horas. Depois disso, a secagem a menos do que  
25 cerca de 50°C é efetuada, de modo a remover acetona/água residual, conforme medido através de métodos espectroscópicos.

“Tanaproget” ou “Forma I” também refere-se a ambas as formas micronizada e não-micronizada dos mesmos. A micronização de tanaproget é executada, de modo típico, sob nitrogênio e técnicas de

micronização convencionais, por exemplo com um moinho a jato ou Trost, aplicado a tanaproget não-micronizado. Um método para a preparação de tanaproget não-micronizado é descrito na Patente US N° 6.436. 929 e outro é descrito, de modo geral, na Publicação de Pedido de Patente US N° US – 2005-0272702 –A1, que são incorporadas a esta a título referencial. De modo desejável, o tanaproget não-micronizado é preparado como descrito na Publicação o Pedido de Patente US N° US – 2005-0272702-A1. No entanto, a nova Forma polimórfica II não está limitada ao método pelo qual o tanaproget não-micronizado é produzido.

10 Tanaproget micronizado, preparado ou usado possui, de modo típico, um tamanho de partícula de menos do que cerca de 20  $\mu\text{m}$  e, de modo desejável, inferior a cerca de 15  $\mu\text{m}$ . De modo desejável, 90% das partículas são inferiores ou iguais a cerca de 20  $\mu\text{m}$  e 50% são inferiores a ou iguais a cerca de 15  $\mu\text{m}$ , e de modo mais desejável inferiores a cerca de 10  $\mu\text{m}$ , conforme determinado pelo método de Malvern, o que é prontamente entendido por aquele de habilidade na arte. De modo mais desejável, a maior parte das partículas são inferiores a ou iguais a cerca de 10  $\mu\text{m}$ .

#### A. Identificação Espectroscópica da Forma II

20 A Forma I do tanaproget possui um termograma de calorimetria por varredura diferencial, que inclui um pico de endoterma de cerca de 230°C. Além disso, o padrão de difração de raio X (XRD) contém picos a  $2\theta$  de cerca de 6, 6°, 10, 3°, 14,4 °, 19,8 °, 23, 8°, 26, 3° e 29, 1 °.

25 O padrão de XRD da Forma polimórfica II de tanaproget difere do padrão de XRD da Forma I e incluiu picos em  $2\theta$  de cerca de 6,0°, 8,3°, 12,0°, 21, 4° e 23,4°. Vide, Figura 1. O termograma de calorimetria por varredura diferencial (DSC) da Forma II também difere do termograma de DSC da Forma I e possui uma  $T_{\text{inicial}}$  de cerca de 219°C. Vide Figura 2.

#### B. Preparação do Polimorfo de Tanaproget da Forma II

O polimorfo de tanaproget da Forma II é preparado, de modo

típico, através da recristalização da Forma I de tanaproget micronizada ou não-micronizada a partir de sistemas de solvente selecionados. Sistemas de solvente preferidos para o uso na preparação da Forma II incluem, sem limitação, o sistema de solvente de pentano e cloreto de metileno; o sistema de solvente de acetonitrila e água; e o sistema de solvente de metanol e água.

(i) O Sistema de Solvente de Cloreto de Metileno/Pentano

Em uma modalidade, a Forma II é preparada através do uso do sistema de solvente de cloreto de metileno/pentano. Neste processo, a Forma I é dissolvida em cloreto de metila e opcionalmente aquecida à temperaturas de cerca de temperaturas de refluxo. A solução de cloreto de metileno é então opcionalmente concentrada e o pentano é então adicionado. O pentano pode ser colocado em camadas sobre a solução de cloreto de metileno e misturado na mesma ou misturado diretamente na solução de cloreto de metileno. A solução de cloreto de metileno/pentano é deste modo resfriada., de modo desejável a cerca de 20°C. Fazendo isto, a Forma polimórfica II de tanaproget é precipitada a partir da solução de cloreto de metileno/pentano e é coletada usando técnicas conhecidas na arte. A Forma II coletada ode ser então secada usando técnicas conhecidas na arte e que incluem o uso de pressões reduzidas e temperaturas elevadas, dentre outras técnicas.

(ii) O Sistema de Solvente Acetonitrila/Água

Em outra modalidade, a Forma II é preparada através do uso do sistema de solvente acetonitrila/água. Neste processo, a Forma I é dissolvida em acetonitrila, opcionalmente aquecida à temperaturas de cerca de temperaturas de refluxo. A solução de acetonitrila é então opcionalmente concentrada e água é então adicionada. A água pode ser colocada em camadas sobre a solução de acetonitrila e misturada na mesma ou misturada diretamente na solução de acetonitrila. A solução de acetonitrila/água é deste modo resfriada, de modo desejável a cerca de da temperatura ambiente ou abaixo da mesma. Fazendo isto, a Forma polimórfica II de tanaproget é

precipitada a partir da solução de acetonitrila/água e é coletada usando técnicas conhecidas na arte. A Forma II coletada pode ser então secada usando técnicas conhecidas na arte e que incluem uso de pressões reduzidas e temperaturas elevadas, dentre outras técnicas.

5 (iii) O Sistema de Solvente Metanol/Água

Em uma modalidade adicional, a Forma II é preparada através do uso do sistema de solvente metanol/água. Neste processo, a Forma I é dissolvida em metanol, opcionalmente aquecida a temperaturas de cerca de temperaturas de refluxo. A solução de metanol é então opcionalmente  
10 concentrada e a água é adicionada. A água pode ser colocada em camadas sobre a solução de metanol e misturada na mesma ou misturada diretamente na solução de metanol. A solução de metanol/água é deste modo resfriada, de modo desejável à temperatura ambiente ou abaixo da mesma. Fazendo isto, a Forma polimórfica II de tanaproget é precipitada a partir da solução de  
15 metanol/água e é coletada usando técnicas conhecidas na arte. A Forma II coletada pode ser então secada usando técnicas conhecidas na arte e que incluem o uso de pressões reduzidas e temperaturas elevadas, dentre outras técnicas.

C. Forma II de Tanaproget Micronizada

20 A Forma II de tanaproget pode ser micronizada sob nitrogênio e técnicas de micronização convencionais, por exemplo com um moinho a jato ou Trost, conforme acima discutido para a Forma I de tanaproget micronizada.

25 A Forma II de tanaproget micronizada possui, de modo típico, um tamanho médio de partícula inferior a cerca de 20  $\mu\text{m}$ , de modo desejável inferior a cerca de 15  $\mu\text{m}$ , e de modo mais desejável inferior a 10  $\mu\text{m}$ . De modo específico, 90% das partículas são inferiores ou iguais a cerca de 20  $\mu\text{m}$  e 50% são inferiores a ou iguais a cerca de 15  $\mu\text{m}$ , tal como determinado através do método de Malvern, o que é prontamente entendido por aquele

versado na arte.

Em uma modalidade, a Forma 5-(4,4-dimetil-2-tioxo-1,4-diidro-1H-3,1-benzoxazin-6-il) -1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrila, tendo um tamanho de partícula inferior acerca de 20 µm, é provida.

#### 5 D. Composições Contendo o Polimorfo de Tanaproget da Forma II

São também providas composições, de modo desejável composições farmacêuticas, que contêm a Forma polimórfica II de tanaproget isoladamente ou em combinação com a Forma I. As composições contêm, de modo típico, um carreador farmacêuticamente aceitável, mas também contêm  
10 outros componentes adequados. De modo típico, os componentes adicionais são inertes e não interferem com a função dos componentes requeridos das composições. As composições podem, deste modo, incluir outros adjuvantes, xaropes, elixires, diluentes, aglutinantes, lubrificantes, tensoativos, agentes de granulação, agentes de desintegração, emolientes, agentes de quelação  
15 metálicos, agentes de ajuste do pH, tensoativos, cargas, agentes de desintegração e combinações dos mesmos, dentre outros.

Os auxiliares podem incluir, sem limitação, agentes de aromatização, agentes de coloração, conservantes, e antioxidantes suplementares, que podem incluir vitamina E, ácido ascórbico, hidroxitolueno  
20 butilado (BHT) e hidroxianisol butilado (BHA).

Agglutinantes podem incluir, sem limitação, povidona, celulose, metil celulose, hidroximetil celulose, carboximetil celulose cálcico, carboximetil celulose sódico, hidroxipropil celulose, ftalato de hidroxipropilmetil celulose, celulose não cristalina, polipropil pirrolidona,  
25 polivinil pirrolidona (povidona, PVP), gelatina, goma arábica e acácia, polietileno glicóis, amido, açúcares, tais que sacarose, caulim, dextrose, e lactose, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, gelatina, caseína, lecitina (fosfatídeos), álcool cetoestearílico, álcool cetílico, cera de ésteres cetílicos, dextratos, dextrina, monoleato de glicerila, monoestearato de glicerila,

palmitoestearato de glicerila, éteres alquílicos de polioxietileno, derivados de óleo de rícino de polioxietileno, estearatos de polioxietileno, álcool polivinílico, e gelatina, dentre outros. Em uma modalidade, o aglutinante é povidona.

5 Os lubrificantes podem incluir ácido silícico anidro, talco, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, estearato de magnésio e estearil fumarato de sódio, dentre outros. Em uma modalidade, o lubrificante é estearato de magnésio.

10 Os agentes de granulação podem incluir, sem limitação, dióxido de silício, amido, carbonato de cálcio, pectina, crospovidona, e poliplasdon, dentre outros.

15 Os agentes de desintegração ou desintegradores podem incluir amido, carboximetil celulose, hidroxipropil celulose substituída, bicarbonato de sódio, fosfato de cálcio, citrato de cálcio, glicolato de amido sódico, amido pré-gelatinizado ou crospovidona, dentre outros.

Os emolientes podem incluir, sem limitação, álcool estearílico, óleo de marta, álcool cetílico, álcool oleílico, laurato de isopropila, polietileno glicol, óleo de oliva, vaselina de petróleo, ácido palmítico, ácido oléico e miristato de miristila.

20 Tensoativos podem incluir polissorbatos, ésteres de sorbitano, poloxâmero, ou lauril sulfato de sódio. Em uma modalidade, o tensoativo é lauril sulfato de sódio.

25 Agentes de quelação metálicos podem incluir agentes de quelação fisiologicamente aceitáveis, incluindo ácido edético, ácido málico, ou ácido fumárico. Em uma modalidade, o agente de quelação metálico é o ácido edético.

Os agentes de ajuste do pH podem ser também utilizados para ajustar o pH de uma solução contendo a Forma I de tanaproget purificada para cerca de 4 a cerca de 6. Em uma modalidade, o pH de uma solução contendo a

Forma I de tanaproget purificada é ajustada a um pH de cerca de 4,6. Agentes de ajuste do pH podem incluir agentes fisiologicamente aceitáveis, que incluem ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido fumárico ou ácido málico, e sais dos mesmos. Em uma modalidade, o agente de ajuste do pH é o ácido cítrico.

5 Cargas adicionais, que podem ser usadas, incluem manitol, fosfato de cálcio, amido pré-gelatinizado, ou sacarose.

#### E. Métodos de Uso do Polimorfo de Tanaproget da Forma II

10 Métodos adicionais providos para o fornecimento da Forma polimórfica II de tanaproget a um paciente, em que o método incluir administrar a Forma II.

Os requerimentos de dosagem da Forma II podem variar com base na severidade dos sintomas apresentados e do paciente em particular sendo tratado. O tratamento pode ser iniciado com pequenas doses, inferiores à dose ótima da Forma II. Depois disso, a dosagem é aumentada até que o efeito ótimo sob as circunstâncias seja alcançado. Dosagens precisas serão determinadas através da administração do médico, com base na experiência com o paciente individual sendo tratado. De modo geral, a Forma II é administrada, de modo mais desejável, em uma concentração que irá, de modo geral, fornecer resultados eficazes, sem causar quaisquer efeitos colaterais deletérios ou danosos inaceitáveis. Por exemplo, uma quantidade eficaz da Forma II é, de modo geral, por exemplo, de cerca de 0,05 a cerca de 1 mg, de cerca de 0,05 mg a cerca de 0,3 mg, de cerca de 0,05 mg a cerca de 0,075 mg, de cerca de 0,1 mg a cerca de 0,15 mg, de cerca de 0,2 mg a cerca de 0,3 mg.

25 A Forma II é portanto útil na terapia de reposição hormonal e na contracepção. A Forma II é também útil na contracepção e no tratamento e/ou prevenção de fibróides miométricos uterinos, de hipertrofia prostática benigna, de doenças neoplásticas benignas e malignas, de sangramento disfuncional, e de leiomiomata uterino, endometriose, síndrome ovariana

policística, e carcinomas e adenocarcinomas da pituitária, endométrio, rins, ovário, mama, cólon, e próstata e de outros tumores dependentes de hormônio. Usos adicionais da Forma II incluem o estímulo da ingestão alimentar.

5 A Forma polimórfica II de tanaproget pode ser formulada de qualquer forma adequada para a via desejada de distribuição através do uso de uma quantidade efetiva da Forma II. Por exemplo, a Forma II pode ser fornecida através de uma via, tal que oral, dérmica, transdérmica, intrabronquial, intranasal, intravenosa, intramuscular, subcutânea, parenteral,  
10 intraperitoneal, intranasal, vaginal, reta, sublingual, intracraniana, epidural, intratraqueal, ou através de liberação sustentada. De modo preferido, a distribuição é oral.

Por exemplo, a Forma II pode ser formulada para a administração através de via oral, em formas tais que comprimidos, cápsulas,  
15 microcápsulas, pós dispersáveis, grânulos, ou suspensões, contendo, por exemplo, de a partir de cerca de 0,05 a 5% de um agente de suspensão, xaropes contendo, por exemplo, de cerca de 10 a 50% de açúcar, e elixires contendo, por exemplo, de cerca de 20 a 50% de etanol, e os similares. As composições farmacêuticas preferidas a partir de um ponto de vista de  
20 facilidade de preparação e de administração são composições sólidas, em particular comprimidos e cápsulas enchidos com material sólido ou líquido.

A forma II pode ser também administrada através de via parenteral ou intraperitoneal. Soluções ou suspensões da Forma II como uma base livre ou um sal farmacêuticamente aceitável podem ser preparadas em  
25 água, de modo adequado misturadas com um tensoativo, tal que hidroxipropil celulose. Dispersões podem ser também preparadas em glicerol, líquido, polietileno glicóis e misturas dos mesmos em óleos. Sob condições ordinárias de armazenamento e uso, estas preparações contêm um conservante, de modo a evitar o crescimento de microorganismos. De modo típico, tais soluções ou

suspensões injetáveis estéreis contêm de cerca de 0,05 a 5% de agente de suspensão em um meio isotônico. Tais preparações farmacêuticas podem conter, por exemplo, de cerca de 25 a cerca de 90% do ingrediente ativo em combinação com o carreador, de modo mais usual entre cerca de 5% e 60%, em peso.

Em outra modalidade, a Forma II é distribuída por via intravenosa, intramuscular, subcutânea, parenteral ou intraperitoneal, sob a forma de soluções injetáveis estéreis, suspensões, dispersões e pós, que são fluidos na extensão em que a facilidade de manipulação em seringa o exige.

Tais composições injetáveis são estéreis, estáveis sob condições de manufatura e armazenamento, e livres da ação contaminante de microorganismos, tais que bactérias e fungos.

O carreador pode ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol (por exemplo, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol líquido), óleos, e misturas dos mesmos. De modo preferido, o carreador líquido é água. Em uma modalidade, o óleo é óleo vegetal. De modo opcional, o carreador líquido contém um agente de suspensão. Em uma outra modalidade, o carreador líquido é um meio isotônico e contém de 0,05 a cerca de 5% de agente de suspensão.

Em uma modalidade adicional, a Forma II é distribuída através de via retal, sob a forma de um supositório convencional.

Em uma outra modalidade, a Forma II é distribuída através de via vaginal, sob a forma de um supositório convencional, creme, gel, anel, ou dispositivo intra-uterino revestido (DIU).

Em ainda uma outra modalidade, a Forma II é distribuída através de via intranasal ou intrabronquial, sob a forma de um aerossol.

Em uma modalidade adicional, a Forma II é distribuída através de via transdérmica ou através de liberação sustentada, através do uso de um adesivo transdérmico contendo a Forma II e um carreador opcional, que é

inerte à Forma II, não é tóxico para a pele e permite a distribuição da Forma II para a absorção sistêmica na corrente sangüínea. Um tal carreador pode ser um creme, unguento, pasta, gel, ou dispositivo oclusivo. Os cremes e unguentos podem ser líquidos viscosos ou emulsões semi-sólidas. As pastas  
5 incluem pós absorvedores dispersados em petróleo ou em petróleo hidrofílico. Além disso, uma variedade de dispositivos oclusivos pode ser utilizada para liberar a Forma II ao interior da corrente sangüínea e incluir membranas semipermeáveis, que cobrem um reservatório contendo os reagentes ativos, ou uma matriz contendo os reagentes reativos.

10 O uso de dispositivos de distribuição sustentada pode ser desejável, de modo a evitar com que o paciente tome medicações em uma base diária. O termo “ distribuição sustentada” é aqui usado para fazer referência ao retardo na liberação de um ingrediente ativo, isto é, a Forma polimórfica II de tanaproget, até após a colocação em uma ambiente de  
15 distribuição, seguido pela liberação sustentada do agente em um período de tempo posterior. Uma quantidade de dispositivos de distribuição sustentada são conhecidos na arte e incluem hidrogéis (patente US N°s 5.266.325; 4.959.217; 5.292.515), bombas osmóticas ( Patente US N°s. 4.295.987 e 5.273.752 e Patente Européia N° 314.206, entre outras); materiais de  
20 membrana hidrofóbicos, tais que metacrilato de etileno (EMA) e acetato de vinil etileno (EVA); sistemas de polímero bio-ressorvíveis ( Publicação de Patente Internacional N° WO 98/44964 e Patentes US N°. 5.756.127 e 5.854.388); e outros dispositivos de implante bio-ressorvíveis compostos de, por exemplo, poliésteres, polianidridos, ou copolímeros de ácido láctico/ácido  
25 glicólico ( Patente US N° 5.817.343). Para o uso em tais dispositivos de distribuição sustentada, a Forma II pode ser formulada como aqui descrito. Vide, Patentes US N°s. 3.845.770; 3.916.899; 3.536. 809; 3.598.123; e 4.008.719.

De modo desejável, a Forma II é formada como uma unidade

de dosagem adequada para a distribuição a um paciente. Unidades de dosagem adequadas incluem unidades de dosagem oral, tais que comprimidos diretamente compressíveis, cápsulas, pós, suspensões, microcápsulas, pós dispersáveis, grânulos, suspensões, xaropes, elixires, e aerossóis. De modo preferido, a Forma II é comprimida sob a forma de um comprimido, que é, de modo opcional, adicionado a uma cápsula, ou a Forma II é adicionada diretamente a uma cápsula. A Forma II pode ser também formulada para a distribuição através de outras vias adequadas. Estas unidades de dosagem são prontamente preparadas através do uso de métodos aqui descritos e daqueles conhecidos para aqueles de habilidade na arte.

Formas sólidas, que incluem comprimidos, pequenas cápsulas e cápsulas contendo a Forma II de tanaproget podem ser formadas através da mistura a seco de tanaproget com os componentes acima descritos. Em uma modalidade, as cápsulas incluem hidroxipropil metil celulose, cápsula de hipromelose ou uma cápsula de gelatina dura. Os comprimidos ou pequenas cápsulas, que contêm tanaproget são, de modo opcional, revestidos com filme. Revestimentos de filme adequados são conhecidos daqueles versados na arte. Por exemplo, o revestimento com filme pode ser selecionado dentre polímeros, tais que hidroxipropilmetil celulose, etil celulose, álcool polivinílico, e combinações dos mesmos.

Uma quantidade farmacologicamente efetiva da Forma II pode variar, dependendo dos outros componentes da composição sendo distribuídos, do modo de distribuição, da severidade da condição sendo tratada, do agente do paciente e peso, e de outros ingredientes ativos usados na composição. O regime de dosagem pode ser também ajustado de modo a prover a resposta terapêutica ótima. Várias doses divididas podem ser distribuídas diariamente, por exemplo, em doses divididas 2 a 4 vezes ao dia, ou uma dose única pode ser fornecida. A dose pode, no entanto, ser reduzida ou aumentada de forma proporcional conforme indicado pelas exigências da

situação terapêutica. Em uma modalidade, a distribuição é efetuada em uma base diária, semanal ou mensal. Em uma outra modalidade, a distribuição é efetuada em uma base de distribuição diária. No entanto, as dosagens diárias podem ser reduzidas ou aumentadas, com base na distribuição periódica.

5                   É contemplado que quando a Forma II é usada para a contracepção ou para a terapia de reposição hormonal, ela pode ser administrada em conjunção com um ou mais outros agonistas de receptor de progesterona, agonistas de receptor de estrogênio, antagonistas de receptor de progesterona, e moduladores de receptor de estrogênio seletivos, dentre  
10 outros.

Quando utilizada para o tratamento de doença neoplástica, carcinomas e adenocarcinomas, a Forma II pode ser administrada em conjunção com um ou mais agentes quimioterapêuticos, que podem ser prontamente selecionados por aquele de habilidade na arte.

#### 15 F. Kits Contendo a Forma polimórfica II de Tanaproget

São também providos kits ou embalagens contendo a Forma polimórfica II de tanaproget. Os kits podem incluir a Forma II ou em combinação com a Forma I e um carreador adequado para a administração e um paciente mamífero, tal como acima discutido. De modo típico, os  
20 comprimidos ou cápsulas são embalados em embalagens de bolha, e de modo preferido em embalagens de bolha Ultrix™ 2000.

Os kits ou embalagens contendo a Forma II são projetados para o uso nos regimes aqui descritos. Estes kits são, de modo preferido, projetados para a distribuição oral, em ciclos de 21 dias, 28 dias, 30 dias, ou  
25 31 dias, dentre outros, e de modo mais preferido para uma distribuição oral por dia. Quando a Forma II deve ser distribuída de um modo contínuo, uma embalagem ou kit pode incluir a Forma II em cada comprimido. Quando a Forma II deve ser distribuída com descontinuação periódica, um kit ou embalagem pode incluir placebos naqueles dias em que a Forma II não é

distribuída.

Componentes adicionais podem ser administrados em conjunto com a Forma II e incluem agentes pró-gestacionais, estrógenos e moduladores do receptor de estrogênio seletivos.

5 Os kits são também organizados, de modo desejável, para indicar uma formulação oral única de formulações orais a serem ingeridas em cada dia do ciclo, de modo desejável incluindo comprimidos orais a serem ingeridos em cada um dos dias especificados e, de modo mais preferido, um comprimido oral irá conter cada uma das dosagens diárias combinadas  
10 indicadas.

Em uma modalidade, um kit pode também incluir uma fase única de uma dosagem diária da Forma II durante um ciclo de 21 dias, 28 dias, 30 dias ou 31 dias. De modo alternativo, um kit pode incluir uma fase única de uma dosagem diárias da Forma II durante os primeiros 21 dias de um  
15 ciclo de 28 dias, 30 dias ou 31 dias. Um kit pode também incluir uma fase única de uma dosagem diária da Forma II durante os primeiros 28 dias de um ciclo de 30 dias ou de 31 dias.

Em uma modalidade adicional, um kit pode incluir uma fase combinada única de uma dosagem diária de uma Forma II e de um agente  
20 progestacional durante um ciclo de 21 dias, 28 dias, 30 dias ou 31 dias. De modo alternativo, um kit pode incluir uma fase combinada única de uma dosagem diária da Forma II e um agente progestacional durante os primeiros 21 dias de um ciclo de 28 dias, 30 dias ou 31 dias. Um kit pode também incluir uma fase combinada única de uma Forma II e um agente  
25 progestacional durante os primeiros 28 dias de um ciclo de 30 dias ou de 31 dias.

Em ainda uma outra modalidade, um kit de 28 dias pode ainda incluir uma primeira fase de 14 a 28 unidades de dosagem diária de uma Forma II; uma segunda fase de a partir de 1 a 11 unidades de dosagem diária

de um agente progestacional; e, de modo opcional, uma terceira fase de um placebo aceitável oralmente e farmacologicamente para os dias remanescentes do ciclo.

5 Em contudo uma outra modalidade adicional, um kit de 28 dias pode incluir uma primeira fase de a partir de 14 a 21 unidades de dosagem diária da Forma II; uma segunda fase de a partir de 1 a 11 unidades de dosagem diária de um agente progestacional; e, de modo opcional, uma terceira fase de um placebo aceitável oralmente e farmacologicamente para os dias remanescentes do ciclo.

10 Em uma modalidade adicional, um kit de 28 dias pode incluir uma primeira fase de 18 a 21 unidades de dosagem diária da Forma II; uma segunda fase de 1 a 7 unidades de dosagem diária de um agente progestacional; e, de modo opcional, um placebo oralmente e farmacologicamente aceitável para cada um dos 0 a 9 dias remanescentes no ciclo de 28 dias.

15 Em contudo ainda uma outra modalidade, um kit de 28 dias pode incluir uma primeira fase de 21 unidades de dosagem diária de uma Forma II; uma segunda fase de 3 unidades de dosagem diária para os dias 22 a 24 de um agente progestacional; e, de modo opcional, uma terceira fase de 4 unidades diárias de um placebo oralmente e farmacologicamente aceitável para cada um dos dias 25 a 28.

20 Em outra modalidade, um kit de 28 dias pode incluir uma primeira fase de a partir de 14 a 21 unidades de dosagem diária de um agente progestacional, iguais em atividade progestacional a cerca de 35 a cerca de 25 150 µg de levonorgestrel, uma segunda fase de a partir de 1 a 11 unidades de dosagem diária da Forma II; e, de modo opcional, uma terceira fase de um placebo oralmente e farmacologicamente aceitável para os dias remanescentes do ciclo, nos quais não são administrados antiprogesterina, progesterina ou estrogênio.

Em uma modalidade adicional, um kit de 28 dias pode incluir uma primeira fase de a partir de 14 a 21 unidades de dosagem diárias de um agente progestacional, igual em atividade progestacional a cerca de 35 a 100 µg de levonorgestrel; uma segunda fase de 1 a 11 unidades de dosagem diárias da Forma II; e, de modo opcional, uma terceira fase de um placebo oralmente e farmacologicamente aceitável pelos dias remanescentes do ciclo, nos quais não são administrados antiprogesterina, progesterina ou estrogênio.

De modo desejável, a dosagem de Forma II permanece fixada em cada fase particular, na qual ela é distribuída. É, além disso, preferível que as unidades de dose diária descritas sejam distribuídas na ordem descrita, com a primeira fase seguida, em ordem, pela segunda e terceira fases. De modo a facilitar a aquiescência a cada regime, é também preferido que os kits contenham o placebo descrito para os dias finais do ciclo.

Um número de embalagens ou kits são conhecidos na arte para o uso na distribuição de agentes farmacêuticos para o uso oral. De modo preferido, a embalagem possui indicadores para cada dia dos 28 dias do ciclo, e de modo mais preferido é uma embalagem de bolha rotulada, embalagem de distribuição de disco, ou garrafa.

O kit pode ainda conter instruções para a administração de uma Forma II.

#### G. Processo para Converter o Polimorfo de Tanaproget da Forma II para a Forma I:

São também providos processos para preparar a Forma I de tanaproget a partir da Forma polimórfica II de tanaproget. De modo típico, a Forma II é convertida à Forma I através de cristalização a partir de um sistema de solvente ou diretamente a partir da Forma II, sem o uso de um solvente.

Em uma modalidade preferida, a Forma II é convertida à Forma I através da combinação da Forma II com acetona e água, de modo

desejável em uma razão de 1:1 de acetona para água. A Forma II é misturada com a solução de acetona/água durante um período de tempo que é suficiente para converter a Forma II para a Forma I. De modo típico, a conversão da Forma II para a Forma I ocorre à medida em que a Forma II é dissolvida e a Forma I é recristalizada. A conversão pode ser prontamente monitorada usando XRD e DSC, e, de modo específico através da monitoração da presença de picos de XRD da Forma II e de endotermas de DSC. A conversão completa é observada pela ausência de picos de XRD da Forma II e endotermas de DSC.

10 A Forma I pode ser precipitada a partir do solvente acetona/água em cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 6 dias. De modo típico, a Forma I é precipitada a partir da solução de acetona/água, após cerca de 1 semana, e é coletada usando técnicas que são conhecidas daqueles versados na arte. No entanto, a conversão para a Forma I pode ser completada em menos do que 1 semana ou ainda menos do que 1 dias, dependendo das condições utilizadas durante a conversão e de quaisquer fatores ambientais no momento da conversão.

Em uma outra modalidade, a Forma polimórfica II de tanaproget é convertida à Forma I de tanaproget sem o uso de um solvente. De modo típico, a Forma II é primeiramente aquecida a seu ponto de fusão, de modo típico a de cerca de 219 a cerca de 220°C, de modo mais desejável de cerca de 219 a cerca de 216°C. O aquecimento pode ser executado através do uso de uma variedade de técnicas incluindo, sem limitação, microscopia de estágio quente. Uma vez que a Forma II tenha sido fundida, a amostra de líquido é mantida, de modo típico a de cerca de 219°C a cerca de 229°C, de modo a promover a cristalização do polimorfo de tanaproget da Forma I. A Forma I é então coletada através do uso de técnicas conhecidas daqueles versados na arte.

Se a cristalização para a Forma I não ocorrer entre 219°C e

229°C dentro de um período de tempo aceitável, a amostra é lentamente resfriada a abaixo de 219°C até que a cristalização ocorra.

Os exemplos que se seguem são providos de modo a ilustrar a invenção e não a limitar o seu escopo. Aquele versado na arte irá apreciar que, embora reagentes específicos e as condições estejam ilustrados nos exemplos que se seguem, podem ser introduzidas modificações, que têm a intenção de serem abrangidas pelo espírito e escopo da invenção.

### EXEMPLOS

10 Exemplo 1 -Preparação do Polimorfo da Forma II de Tanaproget a partir da Forma I de Tanaproget Usando cloreto de Metileno/Pentano.

O polimorfo da Forma I de Tanaproget ( 6, 8 g) foi dissolvido em cloreto de metileno ( 100 ml) a 29°C. Após o resfriamento da solução a 20°C, pentano (150 ml) foi adicionado, em gotas, à solução de modo a fornecer uma suspensão. A suspensão foi então filtrada e a torta de filtro secada para fornecer o polimorfo da Forma II de Tanaproget (6, 1 g).

Exemplo 2-Preparação do Polimorfo da Forma II de Tanaproget a partir da Forma I de Tanaproget Usando Acetonitrila/água.

20 O polimorfo da Forma I de Tanaproget (73, 9 mg) foi dissolvido em acetonitrila (2 ml) a 55°C. Água (cerca de 1 l) foi então adicionada, em gotas, à solução de acetonitrila. A suspensão foi mantida em temperatura ambiente durante a noite e então a 4 °C durante 2 dias. A amostra foi centrifugada e o polimorfo da Forma II de Tanaproget ( cerca de 15 mg) foi recuperado e secado em ar.

25 Exemplo 3 -Preparação do Polimorfo da Forma I de Tanaproget a partir da Forma II de Tanaproget

A Forma polimórfica II de Tanaproget ( 117,5 mg) foi pesada no interior de um frasco de cintilação de 4 ml. Água (1 ml) e acetona ( 1 ml) foram adicionadas e a suspensão foi agitada durante 5 dias, em temperatura ambiente. A amostra foi então centrifugada e o sólido recuperado foi secado

sob vácuo durante 2 dias em temperatura ambiente, de modo a fornecer a Forma polimórfica I de Tanaproget. A análise de XRD e de DSC indicou uma conversão completa para a Forma I.

5 Exemplo 4-Preparação do polimorfo da Forma II de Tanaproget a partir da Forma I de Tanaproget Usando Metanol/Água.

10 O polimorfo da Forma I de Tanaproget foi dissolvido em metanol. Água foi então adicionada, em gotas, à solução de metanol. A suspensão é mantida em temperatura ambiente durante a noite e então em temperatura reduzida de 4 °C durante 2 dias. A amostra é centrifugada e o polimorfo de Forma II de Tanaproget cristalizado é recuperado e o ar é secado.

Exemplo 5-Preparação do Polimorfo de Forma II a partir da Forma I de Tanaproget Usando Calor

15 Uma amostra do polimorfo de tanaproget da Forma II é aquecida a uma temperatura de cerca de 219°C e cerca de 229°C até que toda a amostra fosse fundida. Uma vez formado o líquido, a temperatura é mantida entre cerca de 219°C e cerca de 229°C e ocorre então a cristalização para o polimorfo de tanaproget da Forma I. A amostra é normalmente resfriada a abaixo de 219° para cristalizar adicionalmente o polimorfo de tanaproget da  
20 Forma I.

Todas as publicações citadas neste relatório são incorporadas a esta a título referencial. Embora a invenção tenha sido descrita com referência a uma modalidade particularmente preferida, será apreciado que modificações podem ser introduzidas, sem que haja afastamento do espírito da invenção.  
25 Tais modificações têm a intenção de recair dentro do escopo das reivindicações apenas.

## REIVINDICAÇÕES

1. Forma polimórfica II de tanaproget, caracterizada pelo fato de ter:

5 (a) termograma de calorimetria por varredura diferencial que não possui um pico de endoterma de cerca de 230°C; e

(b) um padrão de pico de difração de raio X, que não possui picos em  $2\theta$  de 6,6°, 10, 3°, 14,4°, 19, 8°, 23, 8°, 26, 3° e 29,1°.

2. Forma polimórfica II de tanaproget, caracterizada pelo fato de ter:

10 (a) um padrão de pico de difração de raio X, que compreende picos em  $2\theta$  de cerca de 6,0°, 8,3°, 12,0°, 21, 4° e 23, 4°; e

(b) um termograma de calorimetria por varredura diferencial tendo uma  $T_{\text{inicial}}$  de cerca de 219°C.

15 3. Forma polimórfica II de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o referido termograma não possui um pico de cerca de 230°C.

4. Forma polimórfica II de tanaproget, caracterizada pelo fato de ser obtido através da recristalização da Forma I de tanaproget a partir de (i) cloreto de metileno e pentano; (ii) acetonitrila e água; ou (iii) metanol e água.

20 5. Forma polimórfica II de acordo com a reivindicação 4, preparada através de (i) e caracterizada pelo fato de que o tanaproget é dissolvido em cloreto de metileno quente para formar uma solução e a solução de cloreto de metileno é concentrada, pentano é misturado com a solução de cloreto de metileno concentrada, e a solução de cloreto de metileno/pentano  
25 concentrada é resfriada.

6. Forma polimórfica II de acordo com a reivindicação 4, preparada através de (ii) e caracterizada pelo fato de que tanaproget é dissolvido em acetonitrila para formar uma solução, a solução de acetonitrila é concentrada, água é misturada com a solução de acetonitrila concentrada, e

a solução de acetonitrila/água concentrada é resfriada.

7. Forma polimórfica II de acordo com a reivindicação 4, preparada através de (iii) e caracterizada pelo fato de que o tanaproget é dissolvido em metanol para formar uma solução, a solução de metanol é concentrada, água é misturada com a solução de metanol concentrada, e a solução de metanol/água concentrada é resfriada.

8. Forma polimórfica II de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 7, caracterizada pelo fato de que a referida Forma I de tanaproget é micronizada.

9. Processo para preparar a Forma polimórfica II de tanaproget, caracterizado pelo fato de compreender recristalizar a Forma I de tanaproget a partir de (i) cloreto de metileno e pentano; (ii) acetonitrila e água, ou (iii) metanol e água.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a referida Forma I é recristalizada a partir de (i) e o referido processo compreende os estágios de:

- (a) dissolver a Forma I de tanaproget em cloreto de metileno;
- (b) aquecer a solução de cloreto de metileno do estágio (a);
- (c) combinar pentano com o produto do estágio (b);
- (d) resfriar o produto do estágio (c) a 20°C; e
- (e) coletar a Forma polimórfica II de tanaproget.

11. Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a referida Forma I é recristalizada a partir de (ii) e o referido processo compreende os estágios de:

- (a) dissolver a Forma I de tanaproget em acetonitrila;
- (b) aquecer a solução de acetonitrila do estágio (a);
- (c) combinar água com o produto do estágio (b);
- (d) resfriar o produto do estágio (c) em temperatura ambiente;
- (e) coletar a Forma polimórfica II de tanaproget.

12. Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a referida Forma I é recristalizada a partir de (iii) e o referido processo compreende os estágios de:

- 5
- (a) dissolver a Forma I de tanaproget em metanol;
  - (b) aquecer a solução de metanol do estágio (a);
  - (c) combinar água com o produto do estágio (b); e
  - (d) coletar a Forma polimórfica II de tanaproget.

10 13. Processo para preparar a Forma polimórfica I de tanaproget, caracterizado pelo fato de compreender aquecer a Forma polimórfica II de tanaproget.

14. Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a resfriada Forma polimórfica II de tanaproget é aquecida a uma temperatura de cerca de 219 a 226°C.

15 15. Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a referida Forma polimórfica I de tanaproget é recristalizada a partir da Forma polimórfica II de tanaproget fundida.

16. Processo para preparar a Forma polimórfica I de tanaproget, caracterizado pelo fato de compreender combinar a Forma polimórfica II de tanaproget com acetona e água.

20 17. Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a razão de acetona para água é de 1: 1.

18. Forma polimórfica II de tanaproget, caracterizada pelo fato de ter um padrão de difração de raio X da Figura 1 ou um termograma de calorimetria por varredura diferencial da Figura 2.

25 19. Forma micronizada de um composto, o composto sendo a Forma II 5-(4,4-dimetil-2-tioxo-1,4-diidro -2H-3,1-benzoxazin-6-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrila, caracterizada pelo fato de que a forma micronizada possui um tamanho de partícula médio inferior a cerca de 20 µm.

20. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de

compreender a Forma polimórfica II de tanaproget e um carreador farmacêuticamente aceitável.

21. Kit, caracterizado pelo fato de compreender (i) a Forma polimórfica II de tanaproget; e (ii) um carreador adequado para a administração a um paciente mamífero.

22. Método de preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado pelo fato de compreender uma Forma polimórfica II de tanaproget e um ou mais de:

- (i) um agente de quelação metálico;
- (ii) um agente de ajuste do pH;
- (iii) um tensoativo;
- (iv) pelo menos uma carga;
- (v) um aglutinante;
- (vi) um agente de desintegração; e
- (vii) um lubrificante.

23. Uso da Forma polimórfica II de tanaproget como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 e 18 ou da forma micronizada como definida na reivindicação 19, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para contracepção.

24. Uso da Forma polimórfica II de tanaproget como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 e 18 ou da forma micronizada como definida na reivindicação 19, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para terapia de reposição hormonal.

25. Uso da Forma polimórfica II de tanaproget como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 e 18 ou da forma micronizada como definida na reivindicação 19, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para estimular a ingestão de alimentos.

26. Uso da Forma polimórfica II de tanaproget como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 e 18 ou da forma micronizada como

definida na reivindicação 19, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para tratamento ou prevenção de condições, tais como, fibróides miométricos uterinos, hipertrofia prostática benigna, doença neoplástica benigna e maligna, sangramento disfuncional, leiomiomata 5 uterino, endometriose, síndrome ovariana policística, ou carcinomas e adenocarcinomas.

Figura 1

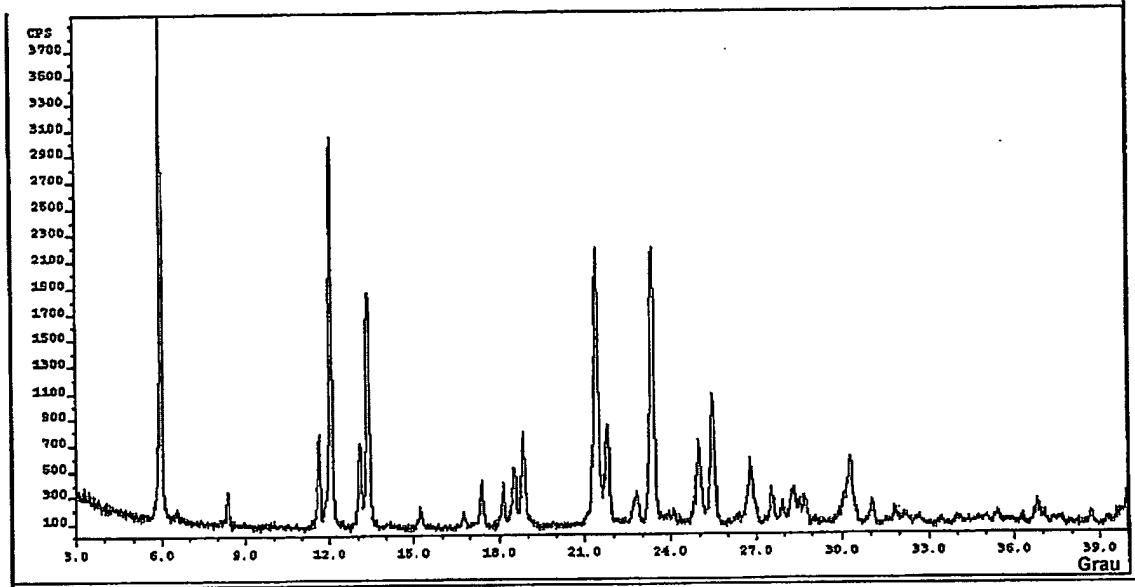
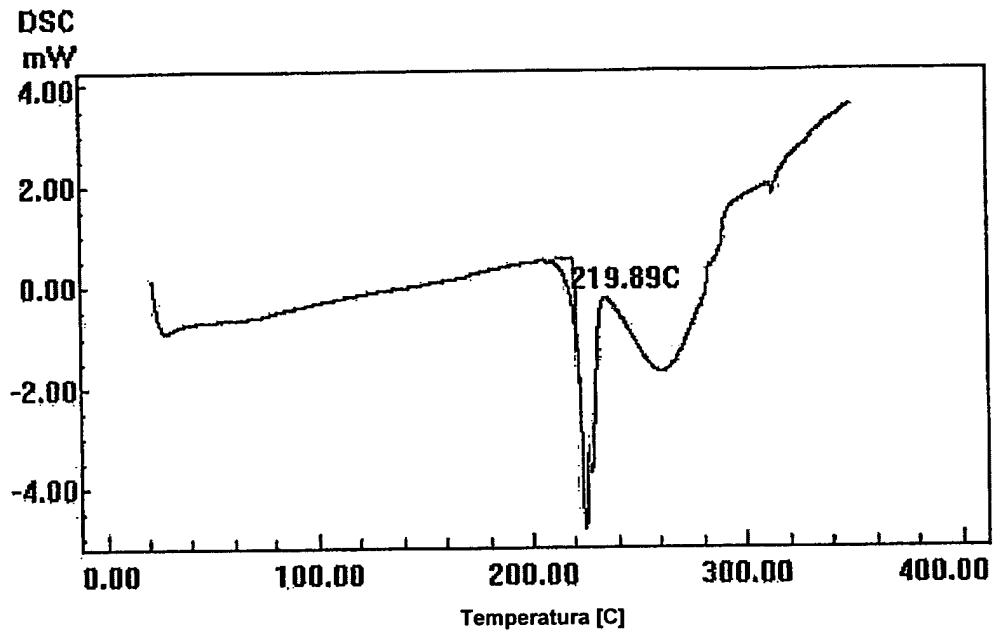


Figura 2



RESUMO

“FORMA POLIMÓRFICA II DE TANAPROGET, PROCESSOS PARA PREPARAR A MESMA, E PARA PREPARAR FORMA MICRONIZADA DE UM COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DA 5 FORMA POLIMÓRFICA II DE TANAPROGET OU DA FORMA MICRONIZADA”

Forma polimórfica II de tanaproget, processos para a preparação da Forma polimórfica II de tanaproget, composições 10 farmacêuticas incluindo a Forma polimórfica II de tanaproget, Forma polimórfica II de tanaproget micronizada, e processos para a conversão da Forma II para a Forma I são providos. São também providos métodos de contracepção, terapia de reposição hormonal, estímulo de ingestão alimentar e tratamento ou prevenção de fibróides miometriais uterinos, hipertrofia 15 prostática benigna, doenças neoplástica benigna e maligna, sangramento disfuncional, leiomiomata uterino, endometriose, síndrome ovariana policística, ou carcinomas e adenocarcinomas que compreendem a administração da Forma polimórfica II a um paciente mamífero.