



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 340 518**

51 Int. Cl.:
A61K 31/536 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06751636 .9**
96 Fecha de presentación : **26.04.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1877059**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.01.2008**

54 Título: **Tanaproget micronizado y composiciones que lo contienen.**

30 Prioridad: **28.04.2005 US 675551 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.06.2010

73 Titular/es: **Wyeth L.L.C.**
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940, US

72 Inventor/es: **Nagi, Arwinder;**
Chatlapalli, Ramarao;
Hasan, Shamim;
Carson, Rolland, W. y
Ghorab, Mohamed

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 340 518 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

Tanaproget micronizado y composiciones que lo contienen.

5 Antecedentes de la invención

Los receptores intracelulares (IR) forman una clase de reguladores genéticos relacionados estructuralmente, conocidos como “factores de transcripción dependientes de ligando”. La familia de receptores esteroideos es un subconjunto de la familia IR, que incluye el receptor de progesterona (PR), el receptor de estrógeno (ER), el receptor de andrógeno (AR), el receptor de glucocorticoides (GR) y el receptor de mineralocorticoides (MR).

La hormona natural, o ligando, para el PR es la esteroide progesterona, pero se han realizado compuestos sintéticos, tales como acetato de metroxiprogesterona o levonorgestrel, que sirven también como ligandos. Una vez que hay presente un ligando en el fluido que rodea una célula, el mismo pasa a través de la membrana de la célula por medio de difusión pasiva, y se une al IR para crear un complejo receptor/ligando. Este complejo se une a promotores genéticos específicos presentes en el ADN de la célula. Una vez unido al ADN, el complejo modula la producción de ARNm y la proteína codificada por ese gen.

Un compuesto que se une a un IR e imita la acción de la hormona natural es denominado un agonista, mientras que un compuesto que inhibe el efecto de la hormona es un antagonista.

Se conoce que los agonistas del PR (naturales y sintéticos) juegan un papel importante en la salud de las mujeres. Los agonistas del PR son usados en composiciones de control de natalidad, típicamente en presencia de un agonista del ER, y, como alternativa, estos pueden ser usados en conjunción con un antagonista del PR. Los agonistas del ER se usan para tratar los síntomas de la menopausia, pero se han asociado con un efecto proliferativo en el útero, que puede conducir a un riesgo incrementado de cánceres de útero. La co-administración de un agonista del PR elimina ese riesgo.

El tanaproget, 5-(4,4-dimetil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo, es un modulador del receptor de progesterona y es efectivo en la contracepción, terapia de remplazo hormonal, y tratamiento de carcinomas y adenocarcinomas, sangrado disfuncional, leiomiomata uterino, endometriosis y síndrome de ovario poliquístico.

El documento WO2004000801 describe el efecto antiandrogénico de tanaproget y su uso en el tratamiento de afecciones relacionadas con hormonas.

Lo que se necesita en la técnica son composiciones que contengan tanaproget para la administración a un sujeto mamífero.

40 Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona tanaproget micronizado y composiciones que lo contienen.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición que contiene tanaproget micronizado, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa anhidra y estearato de magnesio.

En todavía otro aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición que contiene tanaproget micronizado, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lauril sulfato de sodio, povidona y estearato de magnesio.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de composiciones que contienen tanaproget micronizado.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona kits que tienen composiciones que contienen tanaproget micronizado.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención se describen adicionalmente en la descripción detallada siguiente de las realizaciones preferentes de la misma.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas efectivas que contienen tanaproget micronizado. El tanaproget micronizado puede ser formulado fácilmente en una unidad de dosificación oral, y es particularmente adecuado para una unidad compresible directamente. Los presentes inventores han descubierto que los comprimidos o comprimidos oblongos (caplets) preparados mediante compresión directa de, o las cápsulas que contienen, las composiciones de tanaproget micronizado de la invención exhibieron una liberación rápida y completa de fármaco, en comparación con el tanaproget no micronizado. De esta manera, las composiciones de la invención proporcionan una liberación rápida de fármaco.

ES 2 340 518 T3

Brevemente, el tanaproget es micronizado bajo nitrógeno y mediante técnicas de micronización convencionales, por ejemplo con un molino de chorro o Trost, aplicado a tanaproget no micronizado. Un procedimiento de preparación de tanaproget no micronizado se describe en la patente US No. 6.436.929, y en general, en la publicación de solicitud de patente US No. 2005/0272702, publicada el 8 de Diciembre, 2005. Sin embargo, la invención no está limitada al procedimiento mediante el cual es producido el tanaproget no micronizado.

En otra realización, el tanaproget no micronizado es purificado mediante recristalización. En una realización, el tanaproget es recristalizado partiendo de acetona y agua. En una realización adicional, el tanaproget es disuelto en acetona, la solución de acetona es calentada, se añade agua a la solución de acetona calentada y la solución acetona/agua es enfriada para proporcionar tanaproget purificado. Esta purificación incluye, específicamente, disolver tanaproget crudo en acetona y calentar la solución a entre aproximadamente 45 y aproximadamente 51°C. Después de hacer circular la solución calentada a través de un filtro de carbono durante al menos aproximadamente 4 horas, la solución filtrada fue concentrada usando procedimientos conocidos por las personas con conocimientos en la técnica. Después de añadir agua a la solución concentrada, en una realización, a una tasa que no enfría la solución de acetona en reflujo, la solución acetona/agua fue enfriada a entre aproximadamente -6 y aproximadamente 0°C. En una realización, la solución acetona/agua fue enfriada a una tasa inferior a aproximadamente 0,5°C/minuto. Después de mantener el lote a la temperatura reducida durante al menos aproximadamente 3 horas, el tanaproget purificado, precipitado, es recogido usando filtración. El sólido recogido es lavado con una mezcla agua/acetona, en una realización, es lavado dos veces con una mezcla 1:1 de agua/acetona. A continuación, el tanaproget purificado lavado es secado a una temperatura inferior a 35°C durante aproximadamente 4 horas. Se realizó un secado adicional a una temperatura inferior a aproximadamente 50°C para retirar la acetona/agua residual, tal como se mide mediante procedimientos espectroscópicos.

En una realización, el tanaproget micronizado, preparado según la presente invención, tiene un tamaño de partícula menor de aproximadamente 20 μm , menor de aproximadamente 15 μm o menor de aproximadamente 10 μm . En una realización adicional, el 90% de las partículas son iguales o menores de aproximadamente 20 μm y el 50% son iguales o menores de aproximadamente 15 μm , tal como se determina mediante el procedimiento Malvern, el cual es fácilmente comprensible para una persona con conocimientos en la técnica.

El tanaproget micronizado incluye las formas tautoméricas de tanaproget y las sales derivadas de los ácidos, bases, metales alcalinos y metales alcalinotérreos farmacéutica y fisiológicamente aceptables. La presente invención incluye también derivados de tanaproget, incluyendo, pero no limitándose a, ésteres, carbamatos, sulfatos, éteres, oximas, carbonatos y similares.

Los ácidos fisiológicamente aceptables incluyen los derivados de ácidos inorgánicos y orgánicos. Un número de ácidos inorgánicos son conocidos en la técnica, e incluyen los ácidos hidroclicó, hidrobromico, hidroyódico, sulfúrico, nítrico y fosfórico, entre otros. De manera similar, una variedad de ácidos orgánicos son conocidos en la técnica e incluyen, sin limitación, los ácidos láctico, fórmico, acético, fumárico, cítrico, propiónico, oxálico, succínico, glicólico, glucurónico, maléico, furóico, glutámico, benzóico, antranílico, salicílico, tartárico, malónico, málico, fenilacético, mandélico, embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, pantenónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, esteárico, sulfanílico, alginico y galacturónico, entre otros.

Las bases fisiológicamente aceptables incluyen las derivadas de bases inorgánicas y orgánicas. Un número de bases inorgánicas son conocidas en la técnica e incluyen compuestos fosfato o sulfato de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, entre otros. Un número de bases orgánicas son conocidas en la técnica e incluyen, sin limitación, N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina y procaina, entre otros.

Las sales alcalinas y las sales de metales alcalinotérreos fisiológicamente aceptables pueden incluir, sin limitación, sales de sodio, potasio, calcio y magnesio, en la forma de ésteres y carbamatos.

Estas sales, así como el tanaproget micronizado y no micronizado, pueden estar en forma de ésteres, carbamatos y otras formas "pro-fármaco" convencionales, que, cuando se administran en dicha forma, se convierten a la fracción activa *in vivo*. En una realización, los pro-fármacos son ésteres. Véase, por ejemplo, B. Testa and J. Caldwell, "Prodrugs Revisited: The "Ad Hoc" Approach as a Complement to Ligand Design", Medicinal Research Reviews, 16(3):233-241, ed., John Wiley & Sons (1996).

El tanaproget micronizado, expuesto en la presente memoria, abarca también "metabolitos", que son productos únicos formados mediante el procesamiento de tanaproget por la célula o el paciente. En una realización, los metabolitos son formados *in vivo*.

En una realización, las composiciones de la invención son preparadas mezclando en seco tanaproget micronizado, en base al peso total de la dosis unitaria, con los otros componentes de la composición.

Tal como se hace referencia más adelante, el término "p/p" se refiere al peso de un componente en base al peso total de la composición. En una realización, esta relación no incluye el peso de la cápsula, el peso de cualquier carga utilizada en la cápsula y el revestimiento sellador, si se utiliza.

ES 2 340 518 T3

A. Composición I de la invención

Las composiciones de la presente invención son formuladas para proporcionar una liberación rápida de tanaproget, al mismo tiempo que son estables bajo condiciones de almacenamiento. En una realización, la Composición I contiene tanaproget micronizado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, celulosa microcristalina (MCC), croscarmelosa de sodio, lactosa anhidra y estearato de magnesio.

En una realización, el tanaproget micronizado está presente en la Composición I de la invención en una cantidad desde el 0,08% p/p al 0,4% p/p de la composición. Esta cantidad puede ser variada, dependiendo de la cantidad de tanaproget micronizado a suministrar a un paciente. En otra realización, se utiliza un excedente de tanaproget, por ejemplo, un excedente del 5%.

El régimen terapéutico deseado puede ser tomado en consideración cuando se formula la Composición I de la invención. Por ejemplo, el tanaproget micronizado está presente en la formulación a aproximadamente el 0,0875% p/p, en base al peso total de la dosis unitaria. En otro ejemplo, el tanaproget micronizado está presente en la composición a aproximadamente el 0,35% p/p en base al peso total de la dosis unitaria.

La Composición I contiene también celulosa microcristalina a aproximadamente el 56% p/p de la composición; croscarmelosa de sodio a aproximadamente el 6% p/p de la composición; estearato de magnesio a aproximadamente el 0,25% p/p de la composición; y lactosa anhidra a aproximadamente el 37% p/p de la composición.

En una realización, la Composición I de la presente invención proporciona aproximadamente el 0,09% de tanaproget micronizado, aproximadamente el 56,3% p/p de celulosa microcristalina; aproximadamente el 37,3% p/p de lactosa anhidra; aproximadamente el 6% p/p de croscarmelosa de sodio y aproximadamente el 0,25% p/p de estearato de magnesio.

En otra realización, la Composición I de la presente invención proporciona aproximadamente el 0,35% de tanaproget micronizado, aproximadamente el 56,2% p/p de celulosa microcristalina, aproximadamente el 37,1% p/p de lactosa anhidra, aproximadamente el 6% p/p de croscarmelosa de sodio y aproximadamente el 0,25% p/p de estearato de magnesio.

Sin limitación en cuanto al procedimiento de preparación de una composición de la invención, un ejemplo de una composición adecuada de tanaproget micronizado se proporciona en la Tabla 1.

TABLA 1

Componente	% p/p
Tanaproget micronizado	0,0875
Celulosa microcristalina	56,31
Croscarmelosa de sodio	6
Lactosa anhidra	37,35
Estearato de magnesio	0,25

En la Tabla 2 se proporciona todavía un ejemplo adicional de una composición de tanaproget micronizado.

TABLA 2

Componente	% p/p
Tanaproget micronizado	0,35
Celulosa microcristalina	56,23
Croscarmelosa de sodio	6
Lactosa anhidra	37,17
Estearato de magnesio	0,25

ES 2 340 518 T3

Típicamente, la Composición I es preparada combinando el tanaproget micronizado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, celulosa microcristalina (MCC), croscarmelosa de sodio, lactosa anhidra y estearato de magnesio y mezclando o granulando la mezcla. En una realización, la Composición I es preparada mezclando, en seco, o granulando los componentes de la misma usando técnicas, tales como compactación con rodillo, pre-compresión o una combinación de las mismas.

El término “compactación con rodillo”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un procedimiento mediante el cual dos o más materiales sólidos son compactados entre dos rodillos giratorios, preferentemente, rodillos que giran en sentidos contrarios, para formar cintas sólidas. A continuación, estas cintas son sometidas a etapas adicionales, incluyendo un molido, para formar una composición de la invención.

El término “co-compresión”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un procedimiento mediante el cual dos o más materiales sólidos son comprimidos en una prensa, típicamente, usando prensas que son más grandes que las prensas utilizadas para preparar comprimidos grandes. A continuación, estos comprimidos son sometidos a etapas adicionales, incluyendo molido, para formar una composición de la invención.

Los componentes pueden estar también en las formas extragranular o intragranular, tal como lo determina una persona con conocimientos en la técnica y tal como viene determinado por los requerimientos del procedimiento. En una realización, la croscarmelosa de sodio está en forma intragranular. En otra realización, la croscarmelosa de sodio está en forma extragranular. En todavía otra realización, el estearato de magnesio está en forma intragranular.

Además, una variedad de aparatos pueden ser utilizados para realizar el procedimiento de la invención e incluyen bolsas de tamaño pequeño, medio y grande, tamices de varios tamaños y mezcladores, entre otros.

El procedimiento puede incluir además la compactación o el molido de la Composición I, típicamente, usando compactadores y molinos seleccionados por una persona con conocimientos en la técnica. Típicamente, la etapa de molido es realizada sobre partículas de tamaños variables, es decir, partículas grandes, polvos y polvos finos, para obtener un tamaño de partícula más uniforme y preferente. El molido puede incluir varias etapas de separación, reciclado y tamizado para obtener los tamaños de partícula deseados.

En una realización, las composiciones de la presente invención contienen partículas de un tamaño óptimo para permitir la disolución de la composición, y en una realización adicional, las partículas son iguales o menores de aproximadamente 125 μm . Los tamaños de las partículas de la composición son medidos, típicamente, haciendo pasar la composición sólida a través de tamices de tamaños variables. En una realización, aproximadamente el 7% de las partículas son iguales o mayores de aproximadamente 350 μm . En otra realización, aproximadamente el 26% de las partículas son iguales o mayores de aproximadamente 180 μm . En una realización adicional, aproximadamente el 31% de las partículas son iguales o mayores de aproximadamente 150 μm . En todavía otra realización, aproximadamente el 36% de las partículas son mayores de aproximadamente 125 μm . En todavía otra realización, aproximadamente el 46% de las partículas son mayores de aproximadamente 89 μm . En una realización adicional, aproximadamente el 52% de las partículas son mayores de aproximadamente 75 μm . En todavía otra realización, aproximadamente el 67% de las partículas son mayores de aproximadamente 45 μm .

Si las partículas de las composiciones son mayores que el tamaño óptimo y si las mismas no han sido encapsuladas todavía en una cápsula, las mismas pueden ser sometidas a etapas de molido y tamizado adicionales, entre otras, para reducir el tamaño de partícula.

El procedimiento incluye, típicamente, comprimir la composición en una forma adecuada para la administración oral y es, típicamente, un comprimido o comprimido oblongo. Cuando se comprime en un comprimido o comprimido oblongo, una persona con conocimientos en la técnica sería capaz fácilmente de seleccionar una prensa de comprimidos adecuada para su uso en la presente invención. Sin embargo, un ejemplo de una prensa semejante incluye la prensa Stokes® B2 Tablet Press, entre otras.

En una realización, el comprimido preparado según la presente invención, es encapsulado en una cápsula. En una realización adicional, la cápsula es una cápsula de hidroxipropil metilcelulosa (hipromelosa). Opcionalmente, la cápsula puede ser sellada con el comprimido en su interior o puede añadirse una carga a la cápsula que contiene el comprimido. En una realización, la carga incluye MCC, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio. En otra realización, el comprimido es colocado en la cápsula previamente a añadir la carga.

Opcionalmente, los comprimidos están revestidos con película. Los revestimientos de película adecuados son conocidos por las personas con conocimientos en la técnica. Por ejemplo, el revestimiento de película puede ser seleccionado de entre polímeros adecuados, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, etil celulosa, alcohol de polivinilo y sus combinaciones. Otros revestimientos de película adecuados pueden ser seleccionados fácilmente por una persona con conocimientos en la técnica. En una realización, el comprimido es revestido con un revestimiento sellador Opadry®. Cuando se aplica, el porcentaje de peso del revestimiento de película está, generalmente, en el intervalo desde el 2% p/p al 6% p/p del comprimido.

ES 2 340 518 T3

Cuando se preparan según la presente invención, los comprimidos, cápsulas o comprimidos-en-cápsulas, que contienen la Composición I, liberan de aproximadamente el 86 a aproximadamente el 99% de tanaproget después de aproximadamente 90 minutos. En una realización adicional, la composición libera aproximadamente el 85% de tanaproget después de aproximadamente 20 minutos.

B. Composición II de la invención

En otra realización, una composición de la presente invención contiene tanaproget micronizado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lauril sulfato de sodio (SLS), povidona (PVP) y estearato de magnesio.

En una realización, el tanaproget micronizado está presente en la Composición II de la invención en una cantidad de aproximadamente el 0,1% p/p o el 0,01% p/p de la composición. Esta cantidad puede ser variada, dependiendo de la cantidad de tanaproget micronizado a suministrar a un paciente. El régimen terapéutico deseado puede ser tenido en cuenta cuando se formula una composición de la invención. En otra realización, se utiliza un excedente de tanaproget, por ejemplo, un excedente del 5%.

La composición II contiene también aproximadamente el 90% p/p de celulosa microcristalina; aproximadamente el 6% p/p de croscarmelosa de sodio; aproximadamente el 2% p/p de lauril sulfato de sodio; aproximadamente el 1,5% de povidona; y aproximadamente el 0,25% p/p de estearato de magnesio.

En una realización, la Composición II de la presente invención contiene, típicamente, aproximadamente el 0,10% o aproximadamente el 0,1% de tanaproget micronizado, aproximadamente el 90% p/p de celulosa microcristalina, aproximadamente el 6% p/p de croscarmelosa de sodio, aproximadamente el 2% p/p de lauril sulfato de sodio, aproximadamente el 1,5% de povidona y aproximadamente el 0,25% p/p de estearato de magnesio.

Sin limitación en cuanto al procedimiento de preparación de la Composición II de la invención, en la Tabla 3 se proporciona un ejemplo de una composición adecuada de tanaproget micronizado.

TABLA 3

Componente	% p/p
Tanaproget micronizado	0,1
Celulosa microcristalina	90,15
Croscarmelosa de sodio	6,00
Lauril sulfato de sodio	2,0
Povidona	1,5
Estearato de magnesio	0,25

La Composición II es preparada combinando tanaproget micronizado, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, povidona, lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio; y granulando. En una realización, la Composición II es preparada mezclando en seco los componentes de la misma. Los componentes de la composición pueden estar también en las formas extragranular o intragranular, tal como lo determina una persona con conocimientos en la técnica y tal como viene determinado por los requerimientos del procedimiento. Una variedad de aparatos pueden ser utilizados para realizar el procedimiento de la invención e incluyen bolsas de tamaño grande, medio o grande, tamices de tamaños variables y mezcladores, entre otros.

El procedimiento puede incluir también compactar o moler la Composición II, típicamente usando compactadores y molinos seleccionados por una persona con conocimientos en la técnica. Típicamente, la etapa de molido es realizada sobre partículas de tamaño variable, es decir, partículas grandes, polvos y polvos finos para obtener un tamaño de partícula más uniforme. El molido puede incluir varias etapas de separación, reciclado y tamizado para obtener los tamaños de partícula deseados.

Si las partículas de las composiciones son más grandes que el tamaño óptimo y si las mismas no han sido encapsuladas todavía en una cápsula, las mismas pueden ser sometidas a etapas de molido y tamizado adicionales, entre otras, para reducir el tamaño de partícula.

En una realización adicional, las composiciones de la presente invención pueden ser preparadas diluyendo las otras composiciones con excipientes. Los excipientes útiles para la dilución incluyen los expuestos más adelante y pueden incluir, MCC, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.

ES 2 340 518 T3

Por ejemplo, las composiciones que contienen cantidades menores de tanaproget son preparadas según la presente invención diluyendo composiciones que contienen cantidades mayores de tanaproget. En una realización, una composición que contiene 0,05 mg de tanaproget es preparada mediante la dilución de una composición que contiene 0,075, 0,1, 0,15, 0,2 ó 0,3 mg de tanaproget, o mediante la dilución de una composición que contiene 0,075 ó 0,1 mg. En una realización adicional, una composición que contiene 0,075 mg de tanaproget es preparada mediante la dilución de una composición que contiene 0,1, 0,15, 0,2 ó 0,3 mg de tanaproget. En otra realización, una composición que contiene 0,1 mg de tanaproget es preparada mediante la dilución de una composición que contiene 0,15, 0,2 ó 0,3 mg de tanaproget. En todavía una realización adicional, una composición que contiene 0,15 mg de tanaproget es preparada mediante la dilución de una composición que contiene 0,2 ó 0,3 mg de tanaproget. En todavía otra realización, una composición que contiene 0,2 mg de tanaproget es preparada mediante la dilución de una composición que contiene 0,3 mg de tanaproget. En otra realización, las composiciones de la invención, preparadas mediante la dilución de composiciones que contienen cantidades más altas de tanaproget, son diluidas con MCC, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.

El procedimiento incluye, típicamente, añadir la Composición II a una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina de cubierta dura. Típicamente, la cápsula es una cápsula de hidroxipropil metilcelulosa o hipromelosa.

Sin embargo, la Composición II puede ser comprimida en un comprimido o comprimido oblongo, el cual puede ser encapsulado, opcionalmente, en una cápsula. En una realización, la cápsula es una cápsula de hidroxipropil metilcelulosa (hipromelosa). Cuando se comprime en un comprimido o un comprimido oblongo, una persona con conocimientos en la técnica sería capaz fácilmente de seleccionar una prensa de comprimidos adecuada para su uso en la presente invención. Sin embargo, un ejemplo de una prensa semejante incluye la prensa Stokes® B2 Tablet Press, entre otras. Opcionalmente, la cápsula puede ser sellada con el comprimido en su interior o puede añadirse una carga a la cápsula que contiene el comprimido. En una realización, la carga incluye MCC, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio. En otra realización, el comprimido es colocado en la cápsula previamente a añadir la carga.

Si la composición es comprimida en un comprimido o comprimido oblongo, los comprimidos o comprimidos oblongos pueden ser, opcionalmente, revestidos de película. Los revestimientos de película adecuados son conocidos por las personas con conocimientos en la técnica. Por ejemplo, el revestimiento de película puede ser seleccionado de entre polímeros adecuados, tales como hidroxipropil metilcelulosa, etil celulosa, alcohol de polivinilo, y sus combinaciones. Otros revestimientos de película adecuados pueden ser seleccionados fácilmente por una persona con conocimientos en la técnica. En una realización, el comprimido o comprimido oblongo es revestido con un revestimiento sellador Opadry®. Cuando se aplica, el porcentaje en peso del revestimiento de película está, generalmente, en el intervalo del 2% p/p al 6% p/p del comprimido o comprimido oblongo.

Cuando se preparan según la presente invención, las cápsulas que contienen la Composición II liberan aproximadamente del 86 a aproximadamente el 99% de tanaproget después de aproximadamente 90 minutos. En una realización adicional, las cápsulas liberan aproximadamente el 85% del tanaproget después de aproximadamente 20 minutos.

C. Estabilidad de las composiciones de la invención

Las composiciones de la presente invención, incluyendo las Composiciones I y II, son estables durante un periodo de aproximadamente 1 mes, para muestras almacenadas a temperaturas y humedades variables. El término estable, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a que las composiciones de la invención se degradan menos de aproximadamente el 4%. Típicamente, es el tanaproget el que se degrada en la composición. Las composiciones I y II son estables desde aproximadamente 20°C/50% de humedad relativa a aproximadamente 45°C/75% de humedad relativa. En una realización, las Composiciones I y II se degradan menos de aproximadamente el 4% durante un periodo superior a 1 mes a temperaturas de aproximadamente 25°C o superiores y a una humedad relativa de aproximadamente el 60% o superior. Las muestras eran también estables durante un periodo de aproximadamente 2 meses a temperaturas de aproximadamente 2 a aproximadamente 8°C, opcionalmente en ausencia de luz y humedad.

En una realización, las Composiciones I y II de la invención son almacenadas a temperaturas reducidas, en una realización adicional, a temperaturas de aproximadamente 5°C. Es deseable que las composiciones se almacenen en ausencia de agua, aire y humedad.

D. Componentes adicionales de las composiciones de la invención

Otros componentes adecuados pueden ser añadidos a las Composiciones I y II de la presente invención, con la condición de que los mismos no estén ya presentes, y será fácilmente evidente para una persona con conocimientos en la técnica. Típicamente, los componentes adicionales son inertes y no interfieren con la función de los componentes requeridos de las composiciones. Por lo tanto, las composiciones de la presente invención pueden incluir además otros adyuvantes, siropes, elixires, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, tensoactivos, agentes granuladores, agentes desintegradores, emolientes, quelantes de metales, ajustadores de pH, tensoactivos, cargas, desintegrantes y sus combinaciones, entre otros.

Los adyuvantes pueden incluir, sin limitación, agentes aromatizantes, agentes colorantes, conservantes y antioxidantes suplementarios, que pueden incluir vitamina E, ácido ascórbico, hidroxitolueno butilado (BHT) e hidroxianisol butilado (BHA).

Los aglutinantes pueden incluir, sin limitación, povidona, celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona (povidona, PVP), gelatina, goma arábica y acacia, polietilenglicoles, almidón, azúcares, tales como sucrosa, caolín, dextrosa y lactosa, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), alcohol cetosteárfico, alcohol cetílico, cera de ésteres cetílicos, dextratos, dextrina, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, éteres de polioxietileno alquilo, derivados de aceite de ricino polioxietilenado, estearatos de polioxietileno, alcohol de polivinilo y gelatina, entre otros. En una realización, el aglutinante es povidona.

Los lubricantes pueden incluir ácido silícico anhidro ligero, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio, entre otros. En una realización, el lubricante es estearato de magnesio.

Los agentes granuladores pueden incluir, sin limitación, dióxido de silicio, almidón, carbonato de calcio, pectina, crospovidona y poliplasdon, entre otros.

Los agentes de desintegración o desintegrantes pueden incluir almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa sustituida, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio, citrato de calcio, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado o crospovidona, entre otros.

Los emolientes pueden incluir, sin limitación, alcohol estearílico, aceite de visón, alcohol cetílico, alcohol oleílico, laurato de isopropilo, polietilenglicol, aceite de oliva, gelatina de petróleo, ácido palmítico, ácido oléico y miristato de miristilo.

Los tensoactivos pueden incluir polisorbatos, ésteres de sorbitán, poloxamero o lauril sulfato de sodio. En una realización, el tensoactivo es lauril sulfato de sodio.

Los quelantes de metales pueden incluir agentes quelantes fisiológicamente aceptables que incluyen ácido edético, ácido málico o ácido fumárico. En una realización, el quelante de metales es ácido edético.

Los ajustadores de pH pueden ser utilizados también para ajustar el pH de una solución que contiene tanaproget, a entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6. En una realización, el pH de una solución que contiene tanaproget es ajustado a un valor de pH de aproximadamente 4,6. Los ajustadores de pH pueden incluir agentes fisiológicamente aceptables que incluyen ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido fumárico o ácido málico, y sus sales. En una realización, el ajustador de pH es ácido cítrico.

Las cargas adicionales que pueden ser usadas en la composición de la presente invención incluyen manitol, fosfato de calcio, almidón pre-gelatinizado o sucrosa.

E. Procedimientos de uso de las composiciones

La invención proporciona además un procedimiento para suministrar tanaproget a un paciente, en el que el procedimiento incluye la administración de una unidad de dosificación de tanaproget micronizado según la invención.

Los requerimientos de dosificación de tanaproget pueden variar en base a la severidad de los síntomas presentados y al sujeto particular bajo tratamiento. El tratamiento puede ser iniciado con dosificaciones pequeñas, menores que la dosis óptima de tanaproget. A continuación, la dosis es incrementada hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias. Las dosificaciones precisas serán determinadas por el médico suministrador en base a la experiencia con el sujeto individual tratado. En general, las composiciones de la presente invención son administradas, más preferentemente, a una concentración que proporcionará, en general, resultados efectivos sin causar ningún efecto secundario dañino o perjudicial. Por ejemplo, una cantidad efectiva de tanaproget micronizado es generalmente, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,3 mg, de aproximadamente 0,05 mg, de aproximadamente 0,075 mg, de aproximadamente 0,1 mg, de aproximadamente 0,15 mg, de aproximadamente 0,2 mg o de aproximadamente 0,3 mg.

Por lo tanto, estas composiciones que contienen tanaproget micronizado son útiles en terapia de remplazo hormonal y contracepción. Las composiciones son también útiles en contracepción y en el tratamiento y/o la prevención de fibroides miometriales uterinos, hipertrofia prostática benigna, enfermedad neoplásica benigna y maligna, sangrado disfuncional, leiomiomata uterino, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, y carcinomas y adenocarcinomas de la pituitaria, tumores de endometrio, riñón, ovario, pecho, colon y próstata y dependientes de otras hormonas, y en la preparación de medicamentos útiles a partir de las mismas. Los usos adicionales de las composiciones incluyen la estimulación del consumo de alimentos.

Las composiciones de la invención se forman en una unidad de dosificación adecuada para el suministro a un paciente. Las unidades de dosificación adecuadas incluyen unidades de dosificación oral, tales como comprimidos comprimibles directamente, cápsulas, polvos, suspensiones, microcápsulas, polvos dispersables, gránulos, suspensiones, siropes, elixires y aerosoles. En una realización, las composiciones de la presente invención son comprimidas en un comprimido, el cual es añadido, opcionalmente, a una cápsula, o las composiciones son añadidas directamente

a una cápsula. Las composiciones de la invención pueden ser formuladas también para el suministro mediante otras rutas adecuadas.

Estas unidades de dosificación son preparadas fácilmente usando los procedimientos descritos en la presente memoria y los conocidos por las personas con conocimientos en la técnica.

Las formas sólidas, incluyendo comprimidos, comprimidos oblongos y cápsulas que contienen tanaproget micronizado, pueden ser formadas mezclando, en seco, tanaproget con los componentes descritos anteriormente. En una realización, las cápsulas utilizadas en la presente invención incluyen una cápsula de hidroxipropil metilcelulosa (hipromelosa), o una cápsula de gelatina de cubierta dura. En otra realización, los comprimidos o comprimidos oblongos de la presente invención que contienen tanaproget están revestidos de película. Los revestimientos de película adecuados son conocidos por las personas con conocimientos en la técnica. Por ejemplo, el revestimiento de película puede ser seleccionado de entre polímeros, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, etil celulosa, alcohol de polivinilo y sus combinaciones.

Una cantidad farmacéuticamente aceptable de tanaproget puede variar dependiendo de los componentes de la composición, el modo de suministro, la severidad de la afección bajo tratamiento, el peso y la edad del paciente, y cualquier otro ingrediente activo usado en la composición. El régimen de dosificación puede ser ajustado también para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Varias dosis divididas pueden ser suministradas diariamente, por ejemplo, en dosis divididas 2 a 4 veces en un día, o puede suministrarse una única dosis. Sin embargo, la dosis puede ser reducida o incrementada proporcionalmente, tal como se indique debido a las exigencias de la situación terapéutica. En una realización, el suministro es diario, semanal o mensual. En otra realización, el suministro es en un suministro diario. Las dosificaciones diarias pueden ser también reducidas o incrementadas en base al suministro periódico.

Se contempla que cuando las composiciones de esta invención se usan para terapia de remplazo hormonal o contracepción, las mismas pueden ser administradas en conjunción con uno o más de entre los diferentes agonistas de receptor de progesterona, agonistas de receptor de estrógeno, antagonistas de receptor de progesterona y moduladores de receptor de estrógeno selectivos, entre otros.

Cuando se utilizan para tratar una enfermedad neoplásica, carcinomas y adenocarcinomas, las composiciones pueden ser administradas en conjunción con uno o más agentes quimioterapéuticos, que pueden ser seleccionados fácilmente por una persona con conocimientos en la técnica.

F. Kits de la invención

La presente invención proporciona también kits o envases que contienen tanaproget micronizado. Los kits de la presente invención pueden incluir tanaproget y un portador adecuado para la administración a un sujeto mamífero, tal como se ha expuesto anteriormente. En una realización, los comprimidos o cápsulas son empaquetados en blísteres (envases alveolados), y en una realización adicional en blísteres Ultx™ 2000.

Los kits o envases que contienen las composiciones de la presente invención son diseñados para su uso los regímenes descritos en la presente memoria. En una realización, estos kits están diseñados para un suministro oral diario durante ciclos de 21 días, 28 días, 30 días o 31 días, entre otros, o para un suministro oral por día. Cuando las composiciones deben ser suministradas de manera continua, un envase o kit puede incluir la composición en cada comprimido. Cuando las composiciones de la presente invención deben ser suministradas con discontinuación periódica, un envase o kit puede incluir placebos en aquellos días en los que la composición no es suministrada.

Componentes adicionales pueden ser co-administrados con la Composición I o II de la invención e incluyen agentes progestacionales, estrógenos y moduladores de receptor de estrógeno selectivos.

En una realización, los kits están organizados también para indicar una formulación oral única o una combinación de formulaciones orales a tomar en cada día del ciclo, en una realización adicional que incluye comprimidos orales a tomar en cada uno de los días especificados, y en todavía una realización adicional, un comprimido oral contendrá cada una de las dosificaciones diarias combinadas indicadas.

En una realización, un kit puede incluir una única fase de una dosificación diaria de la Composición I o II de la invención sobre un ciclo de 21 días, 28 días, 30 días o 31 días. Como alternativa, un kit puede incluir una única fase de una dosificación diaria de la Composición I o II de la invención sobre los primeros 21 días de un ciclo de 28 días, 30 días o 31 días. Un kit puede incluir también una única fase de una dosificación diaria de la Composición I o II de la invención sobre los primeros 28 días de un ciclo de 30 días o 31 días.

En una realización adicional, un kit puede incluir una única fase combinada de una dosificación diaria de la Composición I o II de la invención y un agente progestacional sobre un ciclo de 21 días, 28 días, 30 días o 31 días. Como alternativa, un kit puede incluir una única fase combinada de una dosificación diaria de la Composición I o II de la invención y un agente progestacional sobre los primeros 21 días de un ciclo de 28 días, 30 días o 31 días. Un kit puede incluir también una única fase combinada de una dosificación diaria de la Composición I o II de la invención y un agente progestacional sobre los primeros 28 días de un ciclo de 30 días o 31 días.

ES 2 340 518 T3

En otra realización, un kit de 28 días puede incluir una primera fase de 14 a 28 unidades de dosificación diarias de la Composición I o II de la invención; una segunda fase de 1 a 11 unidades de dosificación diarias de un agente progestacional; y, opcionalmente, una tercera fase de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable para el resto de los días del ciclo.

En todavía una realización adicional, un kit de 28 días puede incluir una primera fase de 14 a 21 unidades de dosificación diaria de la Composición I o II de la invención; una segunda fase de 1 a 11 unidades de dosificación diaria de un agente progestacional; y opcionalmente, una tercera fase de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable para el resto de los días del ciclo.

En otra realización, un kit de 28 días puede incluir una primera fase de 18 a 21 unidades de dosificación diaria de la Composición I o II de la invención; una segunda fase de 1 a 7 unidades de dosificación diaria de un agente progestacional; y opcionalmente, un placebo oral y farmacéuticamente aceptable para cada uno de los 0 a 9 días restantes en el ciclo de 28 días.

En todavía una realización adicional, un kit de 28 días puede incluir una primera fase de 21 unidades de dosificación diaria de la Composición I o II de la invención; una segunda fase de 3 unidades de dosificación diaria, para los días 22 a 24, de un agente progestacional; y opcionalmente, una tercera fase de 4 unidades diarias de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable para cada uno de los días 25 a 28.

En otra realización, un kit de 28 días puede incluir una primera fase de 14 a 21 unidades de dosificación diaria de un agente progestacional, de actividad progestacional igual a desde aproximadamente 35 a aproximadamente 150 μg de levonorgestrel, una segunda fase de 1 a 11 unidades de dosificación diaria de la Composición I o II de la invención; y opcionalmente, una tercera fase de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable para el resto de los días del ciclo, en los que no se administra antiprogéstina, progéstina o estrógeno.

En una realización adicional, un kit de 28 días puede incluir una primera fase de 14 a 21 unidades de dosificación diaria de un agente progestacional, de actividad progestacional igual a desde aproximadamente 35 a aproximadamente 100 μg de levonorgestrel, una segunda fase de 1 a 11 unidades de dosificación diaria de la Composición I o II de la invención; y opcionalmente, una tercera fase de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable para el resto de los días del ciclo, en los que no se administra antiprogéstina, progéstina o estrógeno.

En una realización, la dosificación diaria de tanaproget permanece fija en cada fase particular en la que es suministrada. En una realización adicional, las unidades de dosificación diaria descritas deben ser suministradas en el orden descrito, con la primera fase seguida, en orden, por las fases segunda y tercera. Para ayudar a facilitar el cumplimiento de cada régimen, en una realización adicional, los kits contienen el placebo descrito para los días finales del ciclo.

Se conocen en la técnica un número de envases o kits para el uso en el suministro de agentes farmacéuticos para uso oral. En una realización, el envase tiene indicadores para cada día del ciclo de 28 días, y en una realización adicional, es un blíster etiquetado, un envase dispensador con dial o una botella.

El kit puede contener además instrucciones para la administración de las composiciones de tanaproget de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de tanaproget micronizado

El tanaproget preparado según la publicación de solicitud de patente US No. 2005/0272702, publicada el 8 de Diciembre, 2005, fue molido usando un molino U-10 Comil y, de esa manera, fue micronizado usando un micronizador MC50 Jetpharma Micronizer con un alimentador EZFH-1.4 Feeder. El tamaño de partícula fue ensayado periódicamente para un tamaño de partícula menor de aproximadamente 15 μm , y preferentemente menor de aproximadamente 10 μm , estando distribuido a lo largo del 50% de la muestra. El tanaproget micronizado fue envasado en tambores de fibra envueltos en triple bolsa de polietileno. Se insertó un desecante entre las bolsas más exteriores y la atmósfera en las bolsas fue remplazada con gas nitrógeno.

Ejemplo 2

Composiciones para comprimidos compresibles directamente preparadas empleando tanaproget micronizado

Las composiciones para comprimidos para este ejemplo fueron realizadas usando el protocolo siguiente y usando los componentes de la Tabla 4.

ES 2 340 518 T3

TABLA 4

Ingredientes	Función
Tanaproget micronizado	Activo
Celulosa microcristalina (MCC), NF, (Avicel PH101)	Carga, adyuvante de granulación, desintegrante
Lactosa anhidra	Carga
Croscarmelosa de sodio NF (Ac-Di=Sol)	Desintegrante
Estearato de magnesio (fuente vegetal), NF	Lubricante
Cubierta de cápsula	Inactivo

La lactosa anhidra y MCC fueron pasadas a través de un tamiz y fueron transferidas a un mezclador PK de 28,32 dm³ (1 pie cúbico). La lactosa anhidra y MCC mezcladas fueron pasadas a través de un tamiz al interior de una bolsa de polietileno adecuada. El tanaproget micronizado fue transferido a una bolsa de plástico adecuada. El tanaproget fue pre-mezclado con una porción de la mezcla lactosa anhidra/MCC. La pre-mezcla que contenía tanaproget/lactosa anhidra/MCC fue transferida al mezclador que contenía la porción restante de lactosa anhidra y MCC, y se mezcló. Una porción intragranular de croscarmelosa de sodio fue pasada a través de un tamiz y fue pre-mezclada con una porción de lactosa anhidra y MCC. La pre-mezcla que contenía la croscarmelosa de sodio/lactosa anhidra/MCC fue añadida al mezclador que contenía el tanaproget, y se mezcló. Una porción intragranular de estearato de magnesio fue pasada a través de un tamiz y fue pre-mezclada con una porción de lactosa anhidra y MCC. La pre-mezcla que contenía estearato de magnesio intragranular/lactosa anhidra/MCC fue transferida al mezclador que contenía el tanaproget, y se mezcló para formar una composición intermedia.

La composición intermedia fue comprimida usando un compactador de rodillo y, a continuación, fue molida usando un molino Fitzmill modelo D6. El material molido fue pasado a través de un tamiz, las partículas grandes fueron separadas, y las partículas grandes fueron molidas dando un polvo. El polvo fino producido en el molido fue comprimido y molido en un polvo. Todo el polvo molido fue combinado, de esta manera, en un mezclador. Una porción extragranular de croscarmelosa de sodio fue pasada a través de un tamiz y fue pre-mezclada con una porción del polvo molido combinado. La pre-mezcla que contenía la croscarmelosa de sodio extragranular y el polvo molido fue mezclada, a continuación, con la porción restante del polvo molido combinado. Una porción intragranular de estearato de magnesio fue pasada a través de un tamiz y fue pre-mezclada con una porción de pre-mezcla que contenía la croscarmelosa de sodio extragranular y polvo molido. La pre-mezcla que contenía el estearato de magnesio extragranular fue añadida al mezclador y fue mezclada con la segunda porción de la pre-mezcla que contenía la croscarmelosa de sodio extragranular y el polvo molido para formar la composición final.

A continuación, la composición final fue comprimida en un comprimido usando una prensa Stokes® B2 Tablet Press, ajustando la prensa según las necesidades. A intervalos homogéneamente separados, las muestras de comprimidos fueron obtenidas y almacenadas en contenedores forrados doblemente con polietileno, se colocaron desecantes entre las dos bolsas, y las bolsas fueron almacenadas a temperaturas reducidas de 2°C a 8°C, en ausencia de luz y humedad. A continuación, se encapsularon los comprimidos almacenados o los comprimidos recién preparados. Véase la Tabla 5 para las cantidades de los componentes utilizados en las cuatro concentraciones de comprimido diferentes.

Tabla 5

Componente	Concentración de comprimido (mg)									
	0,05		0,075		0,1		0,15		0,2	
	Cantidad (mg)	%p/p	Cantidad (mg)	%p/p	Cantidad (mg)	%p/p	Cantidad (mg)	%p/p	Cantidad (mg)	%p/p
Tanaproget micronizado	0,05	0,08 75	0,075	0,08 75	0,105	0,08 75	0,158	0,08 75	0,210	0,35
Celulosa	33,79	56,3	50,68	56,3	67,57	56,3	101,35	56,3	33,74	56,2
microcristalina		1		1		1		1		3
Lactosa anhidra	22,42	37,3 5	33,62	37,3 5	44,83	37,3 5	67,24	37,3 5	22,30	37,1 7
Croscarmelosa de sodio	3,60	6,00	5,40	6,00	7,20	6,00	10,80	6,00	3,60	6,00
Estearato de magnesio	0,15	0,25	0,225	0,25	0,30	0,25	0,45	0,25	0,15	0,25

ES 2 340 518 T3

Estas composiciones incluyen un 5% de excedente de tanaproget para compensar por la pérdida de fabricación durante el mezclado y el compactado.

Para la encapsulación de comprimidos de los comprimidos de 0,075, 0,1, 0,15, 0,2 y 0,3 mg, MCC y croscarmelosa de sodio fueron pasadas a través de un tamiz, se añadieron a un mezclador de 28,32-566,3 dm³ (1-20 pies cúbicos) sin una barra intensificadora instalada, y se mezcló. Se pasó estearato de magnesio a través de un tamiz y se mezcló con la mezcla que contenía MCC y croscarmelosa de sodio, para formar la carga. Usando una carga de cápsula, cada cubierta de cápsula de tamaño #1 fue rellena colocando un comprimido en el interior del cuerpo de una cubierta de cápsula y relleno la cápsula con la carga. A continuación, la cápsula rellena fue cerrada.

Véase la Tabla 6 para las cantidades de los componentes añadidos a la carga inerte.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 6

Concentración de comprimido (mg)									
0,075		0,1		0,15		0,2		0,3	
Ingredientes	Cantidad (mg)	% p/p	Cantidad (mg)	% p/p	Cantidad (mg)	% p/p	Cantidad (mg)	% p/p	Cantidad (mg)
Celulosa microcristalina	127,725	97,5	120,90	97,5	108,23	97,5	140,4	97,5	127,72
Croscarmelosa de sodio	2,62	2,0	2,48	2,0	2,22	2,0	2,88	2,0	2,62
Estearato de magnesio	0,655	0,5	0,62	0,5	0,55	0,5	0,72	0,5	0,655
Cápsula	Cubierta HPMC marrón 1 #1	---	Cubierta HPMC marrón 1 #1	---	Cubierta HPMC marrón 1 #1	---	Cubierta HPMC marrón 1 #1	---	Cubierta HPMC marrón 1 #1

ES 2 340 518 T3

Estas composiciones incluyen un 5% de excedente de tanaproget para compensar por la pérdida de fabricación durante el mezclado y el compactado.

Ejemplo 3

Composiciones para cápsulas preparadas mediante el empleo de tanaproget micronizado

Las composiciones para cápsulas para este ejemplo se fabrican usando el protocolo siguiente y usando los componentes expuestos en la Tabla 7.

TABLA 7

Ingredientes	Función
Tanaproget micronizado	Activo
Celulosa microcristalina (MCC), NF, (Avicel PH101)	Carga, adyuvante de granulación, desintegrante
Croscarmelosa de sodio NF (Ac-Di-Sol)	Desintegrante
Estearato de magnesio (fuente vegetal), NF	Carga
Povidona, K-17, USP	Aglutinante
Lauril sulfato de sodio	Agente tensoactivo
Cubierta de cápsula	Inactivo

El tanaproget micronizado fue añadido a una primera bolsa de plástico. Una primera porción de MCC fue combinada con el tanaproget y se mezcló. Una segunda porción de MCC fue combinada con la mezcla de tanaproget y MCC, y se mezcló. La mezcla que contenía ambas porciones de MCC y tanaproget fue pasada a través de un tamiz manual #20 al interior de una bolsa más grande. La primera bolsa de plástico fue aclarada con unas porciones tercera y la cuarta de MCC, los productos aclarados se pasaron a través del tamiz manual #20 al interior de la bolsa más grande y se mezcló. Una quinta porción de MCC fue pasada a través de un tamiz manual #20 al interior de la bolsa de plástico más grande y se mezcló. Una sexta porción de MCC fue pasada a través de un tamiz manual #20 al interior de la bolsa de plástico más grande, y se mezcló. Una séptima porción de MCC fue pasada a través de un tamiz manual #20 al interior de un mezclador PK de tamaño adecuado. La mezcla en la bolsa más grande fue pasada a través de un tamiz manual #20 al interior del mezclador PK. Unas porciones octava y novena de MCC separadas se utilizaron para obtener cualquier residuo de MCC/tanaproget que permaneciera en la bolsa más grande, y dicho residuo fue pasado a través de un tamiz manual #20 al interior del mezclador PK. La croscarmelosa de sodio fue pasada a través de un tamiz manual #20 al interior del mezclador PK. SLS fue pasado a través de un tamiz manual #20 al interior del mezclador PK. La povidona fue pasada a través de un tamiz manual #20 al interior del mezclador PK. Todos los materiales en el mezclador fueron mezclados sin la activación de la barra intensificadora.

Una última porción de MCC fue pasada a través de un tamiz manual #20 al interior del mezclador PK y se mezcló sin la activación de la barra intensificadora. El estearato de magnesio fue pasado a través de un tamiz manual #30 y fue premezclado con la mezcla que contenía la última porción de MCC, fue transferido al mezclador PK y fue mezclado sin la activación de la barra intensificadora, para formar la mezcla final.

Las cápsulas fueron llenadas con aproximadamente 100 mg de la mezcla final. Las cápsulas fueron almacenadas en un tambor forrado con polietileno a temperaturas reducidas y en ausencia de luz y humedad.

TABLA 8

Ingredientes	Cantidad (mg)	% p/p
Tanaproget micronizado	0,1	0,10
Celulosa microcristalina	90,15	90,15
Croscarmelosa de sodio	6,00	6,00
Lauril sulfato de sodio	2,0	2,0
Povidona	1,5	1,5
Estearato de magnesio	0,25	0,25

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende tanaproget micronizado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa anhidra y estearato de magnesio.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que dicho tanaproget comprende de aproximadamente el 0,08% a aproximadamente el 0,4% p/p de dicha composición.
3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho tanaproget comprende aproximadamente el 0,35% p/p de dicha composición.
4. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho tanaproget comprende aproximadamente el 0,0875% p/p de dicha composición.
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que dicha celulosa microcristalina comprende aproximadamente el 56% p/p de dicha composición.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dicha lactosa anhidra comprende aproximadamente el 37% p/p de dicha composición.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que dicha croscarmelosa de sodio comprende aproximadamente el 6% p/p de dicha composición.
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que dicho estearato de magnesio comprende aproximadamente el 0,25% p/p de dicha composición.
9. Composición farmacéutica que comprende tanaproget micronizado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lauril sulfato de sodio, povidona y estearato de magnesio.
10. Composición según la reivindicación 9, en la que dicha celulosa microcristalina comprende aproximadamente el 90% p/p de dicha composición.
11. Composición según las reivindicaciones 9 ó 10, en la que dicho croscarmelosa de sodio comprende aproximadamente el 6% p/p de dicha composición.
12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en la que dicho lauril sulfato de sodio comprende aproximadamente el 2% p/p de dicha composición.
13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en la que dicha povidona comprende aproximadamente el 1,5% p/p de dicha composición.
14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 9-13, en la que dicho estearato de magnesio comprende aproximadamente el 0,25% p/p de dicha composición.
15. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 9-14, en la que dicho tanaproget comprende aproximadamente el 0,10% p/p de dicha composición.
16. Composición farmacéutica para administración oral, que comprende aproximadamente el 0,0875% p/p de tanaproget micronizado, aproximadamente el 56,31% p/p de celulosa microcristalina, aproximadamente el 6% p/p de croscarmelosa de sodio, aproximadamente el 37,35% p/p de lactosa anhidra y aproximadamente el 0,25% p/p de estearato de magnesio.
17. Composición farmacéutica para administración oral que comprende aproximadamente el 0,35% p/p de tanaproget micronizado, aproximadamente el 56,23% p/p de celulosa microcristalina, aproximadamente el 6% p/p de croscarmelosa de sodio, aproximadamente el 37,17% p/p de lactosa anhidra y aproximadamente el 0,25% p/p de estearato de magnesio.
18. Composición farmacéutica para administración oral que comprende aproximadamente el 0,10% p/p de tanaproget micronizado, aproximadamente el 90,15% p/p de celulosa microcristalina, aproximadamente el 6% p/p de croscarmelosa de sodio, aproximadamente el 2% p/p de lauril sulfato de sodio, aproximadamente el 1,5% p/p de povidona y aproximadamente el 0,25% p/p de estearato de magnesio.
19. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, que se degrada menos de aproximadamente el 4% sobre un periodo superior a 1 mes, a temperaturas iguales o superiores a aproximadamente 25°C y una humedad relativa igual o superior a aproximadamente el 60%.

ES 2 340 518 T3

20. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en la que las partículas de dicho tanaproget micronizado son menores de aproximadamente $10\ \mu\text{m}$.

21. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en la que las partículas de dicha composición son menores de aproximadamente $125\ \mu\text{m}$.

22. Procedimiento de preparación de una composición que comprende tanaproget micronizado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

(a) combinar dicho tanaproget micronizado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa anhidra y estearato de magnesio; y

(b) granular la mezcla de la etapa (a).

23. Procedimiento según la reivindicación 22, en el que dicha croscarmelosa de sodio es intragranular.

24. Procedimiento según la reivindicación 22, en el que dicha croscarmelosa de sodio es extragranular.

25. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 22-24, en el que dicho estearato de magnesio es intragranular.

26. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 22-25, en el que dicha composición es compactada y comprimida en un comprimido adecuado para la administración oral.

27. Procedimiento según la reivindicación 26, en el que dicho comprimido es encapsulado en una cápsula.

28. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 22-25, que comprende además compactar dicha composición, moler la composición o una combinación de las mismas.

29. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 22-28, en el que de aproximadamente el 86% a aproximadamente el 99% de dicho tanaproget es liberado desde dicha composición, después de aproximadamente 90 minutos.

30. Procedimiento de preparación de una composición de tanaproget micronizado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

(a) combinar dicho tanaproget, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, povidona, lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio; y

(b) granular el producto de la etapa (a).

31. Procedimiento según la reivindicación 30, que comprende además añadir dicha composición a una cápsula.

32. Procedimiento según la reivindicación 31, en el que dicha cápsula es una cápsula de gelatina de cubierta dura.

33. Cápsula que comprende la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-21.

34. Kit farmacéutico que comprende una unidad de dosificación diaria de dicha cápsula según la reivindicación 33.