



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

(21) **PI 0610438-0 A2**

(22) Data de Depósito: 26/04/2006
(43) Data da Publicação: 23/10/2012
(RPI 2181)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/48
A61K 9/16
A61K 31/00

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, CÁPSULA, CONJUNTO FARMACÊUTICO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO

(30) **Prioridade Unionista:** 28/04/2005 US 60/675599

(73) **Titular(es):** WYETH

(72) **Inventor(es):** ARWINDER NAGI, MOHAMED GHORAB, RAMARAO CHATLAPALLI, ROLLAND W. CARSON, SHAMIM HASAN

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006016025 de 26/04/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/030153de 15/03/2007

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, CÁPSULA, CONJUNTO FARMACÊUTICO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO. Composições, de modo preferido composições farmacêuticas contendo tanaproget micronizado, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lauril sulfato de sódio, hidroxianisol butilado, povidona, e esterato de magnésio, são providas. As composições são úteis na contracepção e na terapia de reposição hormonal e no tratamento e/ou prevenção de fibróides miometriais uterinos, hipertrofia prostática benigna, doença neoplástica benigna e maligna, sangramento disfuncional, leiomiomata uterino, endometriose, síndrome ovariana policística, e carcinomas e adenocarcinomas da pituitária, endométrico, rins, ovário, mama, cólon, e próstata e outros tumores dependentes de hormônio, e na preparação de medicamentos úteis para os mesmos usos adicionais incluem o estímulo da ingestão alimentar.

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, CÁPSULA, CONJUNTO FARMACÊUTICO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO”

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

5 Tanaproget micronizado e composições contendo o mesmo são providos.

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

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

Um composto que se liga 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.

25 Agonistas de PR (naturais e sintéticos) são conhecidos como capazes de desempenhar uma função importante na saúde de mulheres. Agonistas de PR são usados em composições para o controle da natalidade, de modo típico na presença de um agonista de ER, e de modo alternativo eles podem ser usados em conjunção com um antagonista de PR. Os agonistas de

ER são usados para tratar os sintomas da menopausa, mas foram associados com um efeito proliferativo no útero, o que pode conduzir a um risco aumentado de cânceres uterinos. A administração conjunta de um agonista de PR reduz/elimina aquele risco.

5 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 tratamento de carcinomas e adenocarcinomas, no sangramento disfuncional, leiomiomata uterino, endometriose, e síndrome ovariana policística.

10 O que é necessário na arte são composições contendo tanaproget para a administração a um paciente mamífero.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em um aspecto, é provida uma composição contendo tanaproget micronizado, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lauril sulfato de sódio, povidona, estearato de magnésio e hidroxianisol butilado.

Em ainda um outro aspecto, é provido um processo para a preparação de composições contendo tanaproget micronizado.

Em um aspecto adicional, kits que incluem uma composição contendo tanaproget micronizado são providos.

20 Outros aspectos e vantagens são descritos, de modo adicional, na descrição detalhada que se segue de modalidades preferidas da mesma.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção provê composições farmacêuticas contendo tanaproget micronizado. O tanaproget micronizado pode ser prontamente formulado em uma unidade de dosagem oral, e é, de modo particular, bastante adequado para uma unidade diretamente compressível. Os inventores verificaram que comprimidos ou pequenas cápsulas, preparados através de compressão direta de cápsulas contendo as composições de tanaproget micronizado da invenção exibiram a liberação da droga rápida e

completa, se comparados ao tanaproget não-micronizado. Deste modo, as composições da invenção proporcionam a liberação da droga rápido.

De modo resumido, o tanaproget é micronizado, em uma modalidade, sob nitrogênio e através de técnicas de micronização convencionais, por exemplo com um moinho a jato ou Trost, aplicado ao tanaproget não- micronizado. Um método de preparação de tanaproget não- micronizado é descrito na Patente US N° 6. 436. 929, e de modo geral na Publicação de Pedido de Patente US N° 2005 /027202, publicada em 8 de dezembro de 2005. No entanto, a invenção não está limitada ao método pelo qual o tanaproget não- micronizado é produzido.

Em outra modalidade, o tanaproget não- micronizado é purificado através de recristalização. Em uma modalidade, o tanaproget é recristalizado a partir de acetona e água. Em uma outra modalidade, 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 resfriada de modo a prover o tanaproget purificado. Esta purificação inclui, de modo específico, a dissolução do tanaproget bruto em acetona e o aquecimento da solução a de cerca de 45 a cerca de 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 solução concentrada, em uma modalidade em uma taxa que não resfria a solução de acetona em refluxo, a solução de acetona / água foi resfriada a de cerca de -6 a cerca de 0° C. Em uma modalidade, a solução de acetona / água foi resfriada em uma taxa inferior a cerca de 0,5°C/ minuto. Após manter a batelada em temperatura reduzida durante pelo menos 3 horas, o tanaproget precipitado, purificado, é coletado a través do uso de filtração. O sólido coletado é lavado com uma mistura de água /acetona, em uma modalidade lavado com água duas vezes com uma mistura de água/ acetona a 1:1. O tanaproget purificado lavado é

então secado a menos que 35 °C durante cerca de 4 horas. A secagem adicional a cerca de 50°C foi efetuada de modo a remover a acetona/ água residual, conforme medido através de métodos espectroscópicos.

5 Em uma modalidade, o tanaproget micronizado, preparado para o uso, possui um tamanho de partícula de menos do que cerca de 20 µm, menos do que cerca de 15 µm, ou menos do que cerca de 10 µm. Em uma modalidade adicional, 90% das partículas são inferiores a ou iguais a cerca de 20 µm e 50% são inferiores a, ou iguais a cerca de 15 µm, conforme determinado através do método de Malvern, o que é prontamente entendido
10 por aquele de habilidade na arte.

O tanaproget micronizado abrange formas tautoméricas de tanaproget e sais derivados a partir de ácidos farmacologicamente ou fisiologicamente aceitáveis, bases, metais alcalinos e metais alcalino terrosos. Estão também incluídos os derivados de tanaproget, incluindo, mas não
15 limitados a, ésteres, carbamatos, sulfatos, éteres, oximas, carbonatos e os similares.

Ácidos fisiologicamente aceitáveis incluem aqueles derivados a partir de ácidos orgânicos e inorgânicos. Uma quantidade de ácidos inorgânicos são conhecidos na arte e incluem os ácidos clorídrico, bromídrico, iodídrico, sulfúrico, nítrico, e fosfórico, dentre outros. De modo similar, uma
20 variedade de ácidos orgânicos são conhecidos na arte, e incluem, sem limitação, ácidos láctico, fórmico, acético, fumárico, cítrico, propiônico, oxálico, succínico, glicólico, glucurônico, maleico, furóico, glutâmico, benzóico, antranílico, salicílico, tartárico, malônico, málico, fenilacético,
25 mandélico, embônico, metanossulfônico, etanossulfônico, pantenóico, benzenossulfônico, toluenossulfônico, esteárico, sulfanílico, algínico, e galacturônico, dentre outros.

Bases fisiologicamente aceitáveis incluem aquelas derivadas a partir de bases orgânicas e inorgânicas. Uma quantidade de bases inorgânicas

são conhecidas na arte, e incluem alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio, e sulfato de zinco ou compostos de fosfato, dentre outros. Um número de bases orgânicas são conhecidas na arte e incluem, sem limitação, N,N-dibenziletilenodiamina,, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina, e procaína, dentre outras.

Sais de metal alcalino e sais de metais alcalino terrosos fisiologicamente aceitáveis podem incluir, sem limitação, sais de sódio, potássio, cálcio e magnésio sob a forma de ésteres e carbamatos.

Estes sais, assim como o tanaproget não- micronizado e micronizado podem estar sob a forma de ésteres, carbamatos e outras formas de “pró-droga” convencionais, que, quando administradas em uma tal forma, convertem a porção ativa, *in vivo*. Em uma modalidade, as pró-drogas são ésteres. Vide, por exemplo, B. Testa e 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).

O tanaproget micronizado aqui discutido também abrange “metabólitos”, que são produtos únicos formados através do processamento do tanaproget pela célula ou paciente. Em uma modalidade, os metabólitos são formados *in vivo*.

Em uma modalidade, as composições da invenção são preparadas através da mistura a seco do tanaproget micronizado, com base no peso total da dose unitária, com os outros componentes da composição.

Como aqui abaixo referido, o termo “p/p” refere-se ao peso de um componente, com base no peso total dos componentes utilizados na composição. Em uma modalidade, a razão não inclui o peso da cápsula, o peso de qualquer carga utilizada na cápsula, e o revestimento de vedação, se assim utilizado.

A. A Composição da Invenção

As composições da presente invenção são formuladas de modo

a prover a liberação rápida de tanaproget, ao mesmo tempo em que são simultaneamente estáveis sob condições de armazenamento. Em uma modalidade, a composição contém tanaproget micronizado, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, celulose microcristalina (MCC), croscarmelose sódica, lauril sulfato de sódio (SLS), povidona, estearato de magnésio, e hidroxil anisol butilado (BHA), também conhecido como hidróxi anisol butilado.

Em uma modalidade, o tanaproget micronizado está presente na composição da invenção em uma quantidade de 0,01% p/p a 25% p/p da composição. Esta quantidade pode ser variada, dependendo da quantidade de tanaproget micronizado a ser fornecida ao paciente. Em uma outra modalidade, é utilizado um excesso de tanaproget, por exemplo, um excesso de 5%.

O regime terapêutico desejado pode ser levado em consideração quando da formulação da composição da invenção. Em um exemplo, o tanaproget micronizado está presente na formulação em cerca de 0,01% p/p, com base no peso total da dose unitária. Em um outro exemplo, o tanaproget micronizado está presente na formulação em cerca de 0,10% p/p, com base no peso total da dose unitária. Em um outro exemplo, o tanaproget micronizado está presente na composição em cerca de 1% p/p, com base no peso total da dose unitária. Em um exemplo adicional o tanaproget micronizado está presente na composição em cerca de 5% p/p, com base no peso total da dose unitária. Em ainda um outro exemplo, o tanaproget micronizado está presente na composição em cerca de 25% p/p, com base no peso total da dose unitária.

A composição da invenção também inclui celulose microcristalina (MCC). Em uma modalidade, a MCC inclui cerca de 65% a cerca de 97% p/p, ou cerca de 65% a cerca de 90% p/p da composição. Em um exemplo, a composição inclui cerca de 65% a cerca de 90% da

composição. Em um exemplo adicional, a composição inclui cerca de 85% p/p de MCC. Em um outro exemplo, a composição inclui cerca de 89% p/p de MCC. Em ainda um outro exemplo, a composição inclui cerca de 90% p/p de MCC. Em um outro exemplo, a composição inclui cerca de 97% p/p de MCC.

5 A composição da invenção inclui ainda estearato de magnésio e, em uma modalidade, está presente em cerca de 0,25% p/p da composição.

Croscarmelose sódica está também presente na composição da invenção e, em uma modalidade, está presente em cerca de 2 a cerca de 7% p/p da composição. Em um exemplo, a composição inclui cerca de 2,4% p/p de croscarmelose sódica. Em um outro exemplo, a composição inclui cerca de 6% p/p de croscarmelose sódica.

15 Um outro componente da composição é lauril sulfato de sódio, que está presente em uma modalidade em cerca de 0,1 a cerca de 3% p/p da composição. Em um exemplo, lauril sulfato de sódio está presente em cerca de 2% p/p da composição. Em um outro exemplo, lauril sulfato de sódio está presente em cerca de 0,2% da composição.

20 Ainda um outro componente da composição inclui povidona, que está presente em uma modalidade em cerca de 0,1 a cerca de 2% p/p da composição. Em um exemplo, povidona está presente em cerca de 1,5% p/p da composição. Em um outro exemplo, povidona está presente em cerca de 0,16% p/p da composição.

Hidróxi anisol butilado é um componente opcional da composição da invenção e, em uma modalidade, perfaz cerca de 0,10% p/p, ou cerca de 0,1% p/p da composição.

25 Sem limitação quanto ao método de preparação de uma composição da invenção, um exemplo de uma composição de tanaproget micronizado adequada é provida na Tabela 1.

Tabela 1

Componente	% p/p
Tanaproget micronizado	0,01
Celulose Microcristalina	96,95
Croscarmelose sódica	2,42
Lauril sulfato de sódio	0,21
Povidona	0,16
Estearato de Magnésio	0,25

Ainda um outro exemplo de uma composição tanaproget micronizada adequada é provido na Tabela 3.

Tabela 2

Componente	% p/p
Tanaproget, Micronizado	0,10
Celulose Microcristalina	90,15
Croscarmelose Sódica	6,00
Lauril Sulfato de Sódio	2,0
Povidona	1,5
Estearato de Magnésio	0,25

5 Ainda um outro exemplo de uma composição tanaproget micronizada adequada é provido na Tabela 3.

Tabela 3

Componente	% p/p
Tanaproget, Micronizado	0,1
Celulose Microcristalina	90,05
Croscarmelose Sódica	6,0
Lauril Sulfato de Sódio	2,0
Hidróxi Anisol Butilado	0,10
Povidona	1,5
Estearato de Magnésio	0,25

Ainda um outro exemplo de uma composição de tanaproget micronizada é provido na Tabela 4.

10 **Tabela 4**

Componente	% p/p
Tanaproget, Micronizado	1,0
Celulose Microcristalina	89,15
Croscarmelose Sódica	6,0
Lauril Sulfato de Sódio	2,0
Hidróxi Anisol Butilado	0,10
Povidona	1,5
Estearato de Magnésio	0,25

Ainda um outro exemplo de uma composição de tanaproget

micronizada é provido na Tabela 5.

Tabela 5

Componente	% p/p
Tanaproget, Micronizado	5,0
Celulose Microcristalina	85,15
Croscarmelose Sódica	6,0
Lauril Sulfato de Sódio	2,0
Hidróxi Anisol Butilado	0,10
Povidona	1,5
Estearato de Magnésio	0,25

Ainda um outro exemplo de uma composição de tanaproget micronizada adequada é provido na Tabela 6.

5 **Tabela 6**

Componente	% p/p
Tanaproget, Micronizado	25,0
Celulose Microcristalina	65,15
Croscarmelose Sódica	6,0
Lauril Sulfato de Sódio	2,0
Hidróxi Anisol Butilado	0,10
Povidona	1,5
Estearato de Magnésio	0,25

As composições da invenção são preparadas através da mistura de tanaproget micronizado ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lauril sulfato de sódio, povidona, estearato de magnésio, e em uma modalidade, hidroxianisol butilado. Em uma modalidade, a composição é preparada através da mistura a 10 úmido dos componentes na mesma com água. Em uma modalidade adicional, lauril sulfato de sódio, hidroxianisol butilado e povidona são combinados, de modo independente ou conjunto, com água, antes do uso no método da invenção.

15 Tais composições podem ser utilizadas, como aqui descrito, ou combinadas com excipientes adicionais, tais que celulose microcristalina, croscarmelose sódica, e/ ou estearato de magnésio, em adição àqueles excipientes abaixo descritos, para o uso. Os componentes podem também estar em formas extragranulares ou intragranulares, tal como determinado por 20 aquele de habilidade na arte e conforme determinado pelos requerimentos do

processo.

Uma variedade de aparelhos pode ser utilizada para executar o processo da invenção e inclui sacos de tamanho pequeno, médio de grande, peneiras de vários tamanhos, e misturadores, entre outros.

5 O processo pode ainda incluir a compactação e/ ou moagem da composição, de modo típico usando compactadores e moinhos selecionados por aquele versado na arte. O estágio de moagem é executado, de modo típico, em partículas de tamanhos variáveis, isto é, partículas grandes, pós e pós finos, de modo a obter um tamanho de partícula preferido e mais
10 uniforme. A moagem pode incluir vários estágios de separação, reciclo e peneiração, de modo a que sejam obtidos os tamanhos de partícula desejados. A secagem é executada, de modo geral, por meio do uso de um instrumento de secagem, selecionado por aquele versado na arte, tal que um secador de leite fluido.

15 Em uma outra modalidade, as composições da presente invenção podem ser preparadas a través da diluição das composições com excipientes. Excipientes úteis para a diluição incluem aqueles expostos abaixo e podem incluir MCC, croscarmelose sódica, e estearato de magnésio.

20 Composições contendo quantidades menores de tanaproget podem ser preparadas de acordo com a presente invenção através da diluição de composições contendo quantidades maiores de tanaproget. Por exemplo, composições contendo 0,01 mg, 1 mg, ou 5 mg de tanaproget podem ser preparadas. Em uma modalidade, uma composição contendo 0,01 mg de tanaproget é preparada através da diluição de uma composição contendo 0,10
25 mg, 1 mg, 5 mg ou 25 mg de tanaproget. Em uma outra modalidade, uma composição contendo 0,01 mg de tanaproget é preparada através da diluição de uma composição contendo 0,10 mg de tanaproget. Em ainda uma outra modalidade, uma composição contendo 1 mg de tanaproget é preparada através da diluição de uma composição contendo 5 mg ou 25 mg de

tanaproget. Em ainda uma outra modalidade, uma composição contendo 5 mg de tanaproget é preparada através da diluição de uma composição contendo 25 mg de tanaproget. Em uma outra modalidade, as composição da invenção, preparadas através da diluição de composições contendo maiores quantidades de tanaproget, são diluídas com MCC, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.

As composições preparadas de acordo com estas vias podem ser encapsuladas em uma cápsula ou comprimidas sob a forma de um comprimido ou pequena cápsula, que pode ser opcionalmente encapsulado em uma cápsula. Em uma modalidade, a cápsula é uma cápsula de hidroxipropil metil celulose (hipromelose).

Quando é prensado sob a forma de um comprimido ou pequena cápsula, aquele de habilidade na arte seria prontamente capaz de selecionar uma prensa de mesa adequada para o uso. No entanto, um exemplo de uma tal prensa inclui a Prensa de Mesa Stokes ® B 2, dentre outras.

Em uma modalidade, um comprimido preparado é encapsulado em uma cápsula. Em uma modalidade adicional, a cápsula é hidroxipropil metil celulose (hipromelose). A cápsula pode ser vedada, de modo opcional, com o comprimido na mesma ou uma carga pode ser adicionada à cápsula contendo o comprimido. Em uma modalidade, a carga inclui MCC, croscarmelose sódica, e estearato de magnésio. Em uma outra modalidade, o comprimido é colocado na cápsula antes da adição da carga.

Se a composição for prensada sob a forma de um comprimido ou pequena cápsula, os comprimidos ou pequenas cápsulas podem ser, de modo opcional, revestidos com filme. Revestimentos com filme adequados são conhecidos daqueles versados na arte. Por exemplo, o revestimento com filme pode ser selecionado dentre os polímeros adequados, tais que hidroxipropilmetil celulose, etil celulose, álcool polivinílico, e combinações dos mesmos. Outros revestimentos com filme adequados podem ser

prontamente selecionados por aquele versado na arte. Em uma modalidade, o comprimido ou pequena cápsula é revestido com um revestimento de vedação Opadry®. Quando aplicado o percentual em peso do revestimento de filme, está, de modo geral, na faixa de 2% p/p a 6% p/p do comprimido ou pequena cápsula.

Os comprimidos, pequenas cápsulas, cápsulas, ou comprimidos- em- cápsulas, contendo a composição, liberam cerca de 86 a cerca de 99% de tanaproget, a pós cerca de 90 minutos. Em uma modalidade adicional, 85% do tanaproget, ou cerca de 90%, são liberados em cerca de 15 minutos.

Em uma modalidade, as composições da presente invenção contêm partículas de um tamanho ótimo, de modo a permitir a dissolução da composição, por exemplo partículas com menos do que ou iguais a cerca de 125 μm , ou ainda em uma outra modalidade são inferiores a cerca de 125 μm . Os tamanhos das partículas da composição são medidos, de modo típico, através da passagem da composição sólida através de peneiras de tamanhos variáveis. Em uma modalidade, cerca de 1% das partículas são maiores do que ou iguais a cerca de 150 μm ; cerca de 19% das partículas são maiores do que ou iguais a cerca de 74 μm ; e cerca de 65% das partículas são maiores do que ou iguais a cerca de 44 μm . Em uma outra modalidade, cerca de 1% das partículas são maiores do que ou iguais a cerca de 350 μm ; cerca de 1,7% das partículas são maiores do que ou iguais a cerca de 180 μm ; cerca de 2% das partículas são maiores do que ou iguais a cerca de 150 μm ; cerca de 21% das partículas são maiores do que ou iguais a cerca de 75 μm ; e cerca de 66% das partículas são maiores do que ou iguais a cerca de 45 μm . Em uma modalidade adicional, cerca de 9% das partículas são maiores do que ou iguais a cerca de 350 μm ; cerca de 17% das partículas são maiores do que ou iguais a cerca de 180 μm ; cerca de 20% das partículas são maiores do que ou iguais a cerca de 150 μm ; cerca de 60% das partículas são maiores do que ou

iguais a cerca de 75 μm ; e cerca de 90% das partículas são maiores do que ou iguais a cerca de 45 μm . Em ainda uma outra modalidade, cerca de 21% das partículas são maiores do que ou iguais a cerca de 350 μm ; cerca de 64% das partículas são maiores do que ou iguais a cerca de 180 μm ; cerca de 74% das partículas são maiores do que ou iguais a cerca de 150 μm ; cerca de 87% das partículas são maiores do que ou iguais a cerca de 75 μm ; e cerca de 8% das partículas são maiores do que ou iguais a cerca de 45 μm .

Se as partículas das composições forem maiores do que o tamanho ótimo e se as mesmas não forem encapsuladas em uma cápsula, as mesmas são submetidas a estágios de moagem e peneiração adicional, dentre outros, de modo a reduzir o tamanho da partícula.

Se a composição já estiver encapsulada em uma cápsula, a composição pode ser removida manualmente a partir da cápsula e submetida a estágios de moagem e peneiração adicionais, de modo a reduzir os tamanhos de partícula da composição. Em uma modalidade adicional, as cápsulas contendo a composição podem ser divididas usando uma ou mais lâminas ou facas, e a composição isolada, e a composição submetida a estágios de moagem e peneiração adicionais, de modo a reduzir os tamanhos de partícula da composição. Uma vez que tenham sido obtidos tamanhos de partículas ótimos, a composição é novamente encapsulada em uma cápsula para o uso.

B. Estabilidade das Composições

As composições são estáveis durante um período de cerca de 1 mês para amostras armazenadas em temperaturas e umidades variáveis. O termo estável, como aqui usado, refere-se às composições da invenção, que se degradam menos do que cerca de 4%. De modo típico, é o tanaproget que é degradado na composição. Em uma modalidade, as composições são estáveis a cerca de 20 °C / 50% de umidade relativa e a cerca de 45°C/ 75% de umidade relativa. Em outra modalidade, as composições da invenção se degradam menos do que cerca de 4% durante um período superior a 1 mês em

temperaturas de ou superiores a cerca de 25°C e em uma umidade relativa de ou superior a 60%.

5 As composições da presente invenção podem ser armazenadas em temperaturas reduzidas, e, em uma modalidade, em temperaturas de cerca de 5° C. As composições podem ser também armazenadas na ausência de água, ar e umidade. No entanto, o armazenamento em temperatura ambiente, dentre outras condições atmosféricas, não afeta a estabilidade total das composições.

C. Componentes Adicionais das Composições da Invenção

10 Outros componentes adequados podem ser adicionados às composições da presente invenção, contanto que as mesmas não estejam já presentes, e isto será prontamente evidente para aquele de habilidade na arte. De modo típico, os componentes adicionais são inertes e não interferem com a função dos componentes requeridos das composições. As composições da
15 presente invenção podem, deste modo, incluir outros adjuvantes, xaropes, elixires, diluentes, aglutinantes, lubrificantes, tensoativos, agentes de granulação, agentes de desintegração, emolientes, agentes de quelação metálicos, agentes de ajuste do pH, tensoativos, cargas, agentes de desintegração, e combinações dos mesmos, dentre outros.

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

25 Os aglutinantes podem incluir, sem limitação, celulose, metil celulose, hidroximetil celulose, hidroxipropil celulose, ftalato de hidroxipropilmetil celulose, celulose não- cristalina, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona (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, monooleato 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.

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

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

Os agentes de desintegração ou desintegradores podem incluir amido, carboximetilcelulose, hidroxipropilcelulose substituída, bicarbonato de sódio, fosfato de cálcio, citrato de cálcio, glicolato de amido de sódio, anidro 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.

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

Agentes de quelação metálicos podem incluir agentes de quelação fisiologicamente aceitável, que incluem o ácido edético, ácido málico, ou ácido fumárico. Em uma modalidade, o agente de quelação metálico é o ácido edético.

Os agentes de ajuste de pH podem ser utilizados para ajustar o

pH de uma solução contendo tanaproget para cerca de 4 a cerca de 6. Em uma modalidade, o pH de uma solução contendo tanaproget é ajustado a um pH de cerca de 4,6. Os agentes de ajuste de pH incluem agentes fisiologicamente aceitáveis incluindo o ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido fumárico, ou ácido málico, e sais dos mesmos. Em uma modalidade, o agente de ajuste de pH é o ácido cítrico.

Cargas adicionais, que podem ser usadas na composição da presente invenção, incluem manitol, fosfato de cálcio, amido pré-gelatinizado, ou sacarose.

10 D. Métodos de Uso das Composições

A invenção provê ainda um método para fornecer tanaproget a um paciente, em que o método inclui administrar uma unidade de dosagem de tanaproget micronizado de acordo com a invenção.

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

Estas composições contendo tanaproget micronizado são, portanto, úteis na contracepção e na terapia de reposição hormonal. As

composições são também úteis na contracepção e no tratamento e/ ou prevenção de fibróides miometriais uterinos, hipertrofia prostática benigna, doenças neoplásticas benignas e malignas, sangramento disfuncional, leiomiomata uterino, endometriose, síndrome ovariana policística, e 5 carcinomas e adenocarcinomas da pituitária, endométrio, rins, ovário, mama, cólon, e próstata e outros tumores dependentes de hormônio, e na preparação de medicamentos úteis para os mesmos. Usos adicionais das composições incluem o estímulo da ingestão alimentar.

As composições da invenção são formadas como uma unidade 10 de dosagem adequada para a distribuição a um paciente. Unidades de dosagem adequadas incluem unidades de dosagem oral, tais que comprimidos diretamente compressíveis, pequenas cápsulas, cápsulas, pós, suspensões, microcápsulas, pós dispersáveis, grânulos, suspensões, xaropes, elixires e aerossóis. Em uma modalidade, as composições da presente invenção são 15 comprimidos em um comprimido ou pequena cápsula, que é opcionalmente adicionado a uma cápsula, ou as composições são adicionadas diretamente a uma cápsula. As composições da invenção podem também ser formuladas para a distribuição através de outras vias adequadas. Estas unidades de dosagem são prontamente preparadas através do uso de métodos aqui 20 descritos e daqueles conhecidos na arte.

Formas sólidas, que incluem comprimidos, pequenas cápsulas e cápsulas contendo o tanaproget micronizado podem ser formadas através da mistura a seco de tanaproget com os componentes acima descritos. Em uma modalidade, as cápsulas utilizadas na presente invenção incluem uma cápsula 25 de hidroxipropil metilcelulose (hipromelose), ou uma cápsula de gelatina de invólucro duro. Em uma outra modalidade, os comprimidos ou pequenas cápsulas da presente invenção, que contêm tanaproget, são revestidos com filme. Revestimentos com 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 de tanaproget pode variar dependendo dos componentes da composição, do modo de distribuição, da severidade da condição sendo tratada, da idade e do peso do paciente, e de quaisquer 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 fornecidas 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 proporcionalmente reduzida ou aumentada, tal como 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 uma distribuição à base diária. As dosagens diárias podem ser também reduzidas ou aumentadas, com base na distribuição periódica.

É contemplado que, quando as composições desta invenção são usadas para a contracepção ou para a terapia de reposição hormonal, elas podem ser administradas 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 outros.

Quando utilizadas para o tratamento da doenças neoplásica, carcinomas, e adenocarcinomas, elas podem ser administradas em conjunção com um ou mais agentes quimioterapêuticos, que podem ser prontamente selecionados por aquele versado na arte.

E. Kits

A presente invenção também provê kits ou embalagens contendo tanaproget micronizado. Os kits da presente invenção podem incluir tanaproget e um veículo adequado para a administração a um paciente

mamífero, tal como acima discutido. Em uma modalidade, os comprimidos, pequenas cápsulas ou cápsulas são embalados em embalagens de bolha, e em uma modalidade adicional, em embalagens de bolha Ultrix™ 2000.

Os kits ou embalagens contendo as composições da presente invenção são projetados para o uso nos regimes neste descritos. Em uma modalidade, estes kits são projetados para a distribuição oral diária durante ciclos de 21 dias, 28 dias, 30 dias, ou 31 dias, dentre outros, ou para uma distribuição oral por dia. Quando as composições devem ser distribuídas de um modo contínuo, a embalagem ou kit pode incluir a composição em cada comprimido ou pequena cápsula. Quando as composições da presente invenção devem ser fornecidas com a descontinuação periódica, uma embalagem ou kit pode incluir placebos naqueles dias em que a composição não é distribuída.

Os componentes adicionais podem ser administrados de modo conjunto com a composição da invenção e incluem agentes pró-gestacionais, estrógenos, e moduladores de receptor de estrogênio seletivos.

Em uma modalidade, os kits são organizados de modo a indicar uma formulação oral única ou combinação de formulações orais a serem ingeridas em cada dia do ciclo, em uma modalidade adicional incluindo comprimidos orais ou pequenas cápsulas a serem ingeridos em cada um dos dias especificados, e ainda em uma outra modalidade um comprimido ou pequena cápsula oral deverá conter cada uma das dosagens diárias indicadas.

Em uma modalidade, um kit pode incluir uma fase única de uma dosagem diária da composição da invenção 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 diária da composição da invenção durante os primeiros 21 dias de um ciclo de 28 dias, 30 dias, ou 31 dias. Um kit pode também incluir uma fase única de uma dosagem diária da composição da invenção durante os primeiros 28 dias de um ciclo de 30 dias ou de 31 dias.

Em uma outra modalidade, um kit pode incluir uma fase combinada única de uma dosagem diária da composição da invenção e um agente 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 composição da invenção 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 de uma dosagem diária da composição da invenção e um agente progestacional durante os primeiros 28 dias de um ciclo de 30 dias ou de 31 dias.

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

15 Em contudo uma outra modalidade, um kit de 28 dias pode incluir uma primeira fase de a partir de 14 a 21 unidades de dosagem diária da composição da invenção; 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 oralmente e farmacologicamente aceitável para os dias remanescentes do ciclo.

20 Em ainda uma outra modalidade, um kit de 28 dias pode incluir uma primeira fase de a partir de 18 a 21 unidades de dosagem diária da composição da invenção; uma segunda fase de a partir de 1 a 7 unidades de dose 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.

25 Em ainda uma outra modalidade, um kit de 28 dias pode incluir uma primeira fase de 21 unidades de dosagem diária da composição da invenção; uma segunda fase de 3 unidades de dosagem diária para os dias 22

a 24 do 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.

5 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, igual em atividade progestacional a cerca de 235 a 150 µg de levonorgestrel, uma segunda fase de a partir de 1 a 11 unidades de dosagem diária da composição da invenção; e, de modo opcional, uma terceira fase de um placebo oralmente e farmacologicamente aceitável para os dias
10 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 diária de um agente progestacional, igual em atividade progestacional a cerca de 35 a cerca
15 de 100 µg de levonorgestrel; uma segunda fase de a partir de 1 a 11 unidades de dosagem diária da composição da invenção; 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.

20 Em uma modalidade, a dosagem diária de tanaproget permanece fixa em cada fase particular, na qual ele é fornecido. Em uma modalidade adicional, as unidades de dose diária descritas devem ser fornecidas na ordem descrita, com a primeira fase seguida, em ordem, pela segunda e terceira fases. De modo a facilitar a aquiescência a cada regime, em
25 uma outra modalidade os kits contêm 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. Em uma modalidade, a embalagem possui indicadores para cada dia do ciclo de 28

dias, e em uma modalidade adicional é uma embalagem de bolha, uma embalagem distribuidora ou uma garrafa.

O kit pode conter instruções adicionais para a administração das composições de tanaproget da presente invenção.

5 Os exemplos que se seguem são providos de modo a ilustrar a invenção e não para limitar o escopo da mesma. Aquele versado na arte irá apreciar que, embora reagentes e condições específicas sejam indicados nos exemplos que se seguem, podem ser introduzidas modificações, que têm a intenção de ser abrangidas pelo espírito e pelo escopo da invenção.

10 **EXEMPLOS**

Exemplo 1 - Preparação de Tanaproget Micronizado

Tanaproget foi preparado de acordo com a Publicação de Pedido de Patente US N° 2005/0272702, publicada em 8 de dezembro de 2005, e foi moído usando um moinho Comil U- 10 e, deste modo, 15 micronizado usando um MC50 Jetpharma Micronizer com uma Alimentadora AZFH -1,4. O tamanho de partícula foi testado periodicamente para um tamanho de partícula de menos do que cerca de 15 μ m, e de modo desejável de menos do que cerca de 10 μ m, sendo distribuído em todos os 50% da amostra. O tanaproget micronizado foi embalado em tambores de fibra com vários 20 sacos triplos. Um dessecante foi inserido entre os sacos mais externos e a atmosfera nos sacos foi substituída por gás de nitrogênio.

Exemplo 2- Preparação das Composições e Comprimidos Contendo Tanaproget Micronizado

25 Este exemplo provê um processo de granulação a úmido para a produção de cápsulas contendo 0,1 mg e 1,0 mg de tanaproget micronizado.

SLS e BHA foram dissolvidos em água purificada. Povidona foi dissolvida em água purificada. Uma porção de celulose microcristalina intragranular (MCC) foi passada através de uma peneira, diretamente ao interior de um misturador de alto cisalhamento. O tanaproget micronizado foi

previamente misturado, de modo geométrico, com uma porção do MCC intragranular e a pré- mistura foi passada através de uma peneira, diretamente ao interior do misturador de alto cisalhamento. O MCC intragranular remanescente e a croscarmelose sódica intragranular foram passados através de uma peneira diretamente ao interior do misturador de alto cisalhamento. A composição contendo o tanaproget, MCC, e croscarmelose sódica, foi misturada com a solução de SLS/ BHA e a solução de povidona, seguido por água purificada. A água purificada adicional foi utilizada para alcançar o ponto final da granulação. Uma vez que o ponto final da granulação tenha sido alcançado, a granulação foi secada e passada através de uma peneira. O MCC extragranular e a croscarmelose sólida extragranular foram passados através de uma peneira e misturados com a granulação seca em um misturador. O estearato de magnésio foi passado através de uma peneira e previamente misturado com uma porção do material contendo o MCC extragranular, croscarmelose sódica, e a granulação seca. A pré- mistura foi misturada com a porção remanescente do material contendo o MCC extragranular, croscarmelose extragranular, e a granulação seca, de modo a formar a mistura final. A mistura final foi encapsulada em uma cápsula de gel duro # 4 (HGC) com o escopo de alcançar o peso de 100 mg. As cápsulas enchidas foram armazenadas em um tambor revestido de modo múltiplo, sob refrigeração, na ausência de luz e umidade.

Exemplo 3 – Preparação de uma Cápsula de 0,01 mg Contendo Tanaproget

Este exemplo provê um processo de granulação a úmido para a produção de cápsulas contendo 0,01 mg de tanaproget.

A mistura final a partir do Exemplo 2 contendo 0,10 mg de tanaproget foi combinada com celulose microcristalina, croscarmelose e estearato de magnésio e foi encapsulada em uma cápsula de HGC # 4, com o escopo de alcançar um peso de 100 mg. Vide, Tabela 7. As cápsulas enchidas foram armazenadas em um tambor revestido de modo múltiplo, sob

refrigeração, na ausência de luz e umidade.

Tabela 7

Componente	% p/p	Quantidade
0,1 mg de granulação do Exemplo 2	10,63	10,63
MCC	87,368	87,368
Croscarmelose sódica	1,78	1,78
Estearato de Magnésio	0,2228	0,2228

Exemplo 4- Preparação de Cápsulas de 5 e 25 mg Contendo Tanaproget

5 Este exemplo provê um processo de granulação a úmido para a produção de cápsulas contendo 5 mg e 25 mg de tanaproget.

10 SLS e BHA foram dissolvidos em água purificada. Povidona foi dissolvida em água purificada. Tanaproget micronizado, MCC intragranular, e croscarmelose sódica intragranular foram passados através de uma peneira e misturados em um misturador de alto cisalhamento. A mistura
15 contendo tanaproget, MCC intragranular, e croscarmelose sódica intragranular foram misturados usando a solução de SLS / BHA, solução de povidona, e água purificada. Se requerido, água purificada adicional foi utilizada para alcançar o ponto final de granulação. A mistura úmida foi secada e passada através de uma peneira. MCC extragranular e croscarmelose sódica extragranular foram passados através de uma peneira e misturados em um misturador com a mistura peneirada, seca.

20 O estearato de magnésio foi passado através de uma peneira. O estearato de magnésio foi previamente misturado com uma porção da composição contendo MCC extragranular, croscarmelose sódica extragranular, e tanaproget, de modo a formar uma pré- mistura. A pré-
25 mistura foi então adicionada à porção remanescente do contendo MCC extragranular, croscarmelose sódica extragranular, e tanaproget, e misturado, em um misturador, de modo a formar a mistura final. A mistura final foi encapsulada em uma cápsula de HGC #4, com o escopo de alcançar um peso de 100 mg. As cápsulas foram armazenadas em um tambor revestido de modo múltiplo, sob refrigeração, na ausência de luz e umidade.

Exemplo 5- Preparação de Cápsulas de 5 e 15 mg Contendo Tanaproget com Tamanhos de Partícula Reduzidos

Este exemplo provê um processo para a redução do tamanho da partícula da composição preparada e encapsulada no Exemplo 4.

5 As cápsulas do Exemplo 4 foram passadas através de um FitzMil Modelo D6, com as facas frontais em uma velocidade média (2482 revoluções por minuto (RPM) com uma peneira de malha de 2 Å. Esta mistura foi passada através de uma peneira manual de malha 20, de modo a remover os fragmentos de gelatina. A mistura coletada foi então passada
10 através de um Fitzmil, usando uma peneira de malha 50 e uma alta velocidade (cerca de 4680 RPM), com os martelos para a frente. O sólido triturado foi então passado através de uma peneira manual de malha 60, misturados em um saco durante 2 minutos, e encapsulados em uma cápsula de HGC #4, com o escopo de alcançar um peso de 100 mg. As cápsulas foram armazenadas em
15 um tambor revestido de modo múltiplo, sob refrigeração, na ausência de luz e umidade.

Exemplo 6- Preparação de cápsulas de 5 e 15 mg Contendo Tanaproget com Tamanhos de Partícula Reduzidos

20 Este exemplo provê um processo para a redução do tamanho de partícula da composição preparada e encapsulada no Exemplo 4.

A composição contida nas cápsulas do Exemplo 4 foi então coletada através do esvaziamento manual das cápsulas. A composição coletada foi moída manualmente usando um almofariz e pilar e então passada através de um Rotap equipado com uma peneira de malha 100, 200 e 325 e
25 uma panela.

A moagem e a peneiração manual foram executadas até que o sólido estivesse e peneirado. A composição foi então misturada em um saco, de modo a homogeneizar a granulação. A composição misturada foi então encapsulada em uma cápsula de HGC # 4, com o escopo de alcançar um peso

de 100 mg. As cápsulas foram armazenadas em um tambor com revestimento múltiplo, sob refrigeração, na ausência de luz e umidade.

Todos os documentos relacionados neste relatório são incorporados a este a título referencial.

5 Embora a invenção tenha sido descrita com referência a uma modalidade preferida, será apreciado que podem ser introduzidas modificações na mesma, sem que haja afastamento do espírito da invenção. É intencionado que tais modificações recaiam dentro do escopo das reivindicações apenas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto micronizado selecionado a partir de tanaproget, e os tautômeros e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lauril sulfato de sódio, povidona, 5 estearato de magnésio e hidróxi anisol butilado.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender ainda água.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada 10 pelo fato de que é degradada em menos do que 4% durante um período de mais do que 1 mês, em temperaturas de ou superiores a cerca de 25°C e em uma umidade relativa de ou superior a cerca de 60%.

4. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, caracterizada pelo fato de que o referido tanaproget 15 compreende de cerca de 0,01% a cerca de 25% p/p da referida composição.

5. Composição de acordo com qualquer das reivindicações 1-4, caracterizada pelo fato de que o referido tanaproget compreende cerca de 0,01% p/p da referida composição.

6. Composição de acordo com qualquer uma das 20 reivindicações 1-4, caracterizada pelo fato de que o referido tanaproget compreende cerca de 0,10% p/p da referida composição.

7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4, caracterizada pelo fato de que o referido tanaproget compreende cerca de 1% p/p da referida composição.

8. Composição de acordo com qualquer uma das 25 reivindicações 1-4, caracterizada pelo fato de que o referido tanaproget compreende cerca de 5% p/p da referida composição.

9. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4, caracterizada pelo fato de que o referido tanaproget

compreende cerca de 25% p/p da referida composição.

5 10. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9, caracterizada pelo fato de que a referida celulose microcristalina compreende de cerca de 65% a cerca de 90% p/p da referida composição.

11. Composição de acordo com qualquer das reivindicações 1-10, caracterizada pelo fato de que a referida croscarmelose sódica compreende 6% p/p da referida composição.

10 12. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-11, caracterizada pelo fato de que o referido estearato de magnésio compreende cerca de 0,25% p/p da referida composição.

13. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-12, caracterizada pelo fato de que o referido hidroxianisol butilado compreende cerca de 0,10% p/p da referida composição.

15 14. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-13, caracterizada pelo fato de que o referido lauril sulfato de sódio compreende cerca de 2% p/p da referida composição.

20 15. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-14, caracterizada pelo fato de que a referida povidona compreende cerca de 1,5% p/p da referida composição.

16. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-15, caracterizada pelo fato de que as partículas do referido tanaproget micronizado são inferiores a cerca de 10 μm .

25 17. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-16, caracterizada pelo fato de que as partículas da referida composição são inferiores a, ou iguais a, cerca de 125 μm .

18. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende cerca de 0,1% p/p de tanaproget micronizado ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, cerca de 90,05% de celulose

microcristalina p/p, cerca de 6% de croscarmelose sódica, cerca de 2% de lauril sulfato de sódio p/p, cerca de 0,1% de hidróxi anisol butilado, cerca de 1,5% p/p de povidona, e cerca de 0,25% p/p de estearato de magnésio da referida composição.

5 19. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender cerca de 1,0% p/p de tanaproget micronizado ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, cerca de 89,15% de celulose microcristalina p/p, cerca de 6% p/p de croscarmelose sódica, cerca de 2% p/p de lauril sulfato de sódio, cerca de 0,1% p/p de hidróxi anisol butilado, cerca
10 de 1,5% p/p de povidona, e cerca de 0,25% p/p de estearato de magnésio da referida composição.

 20. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende cerca de 5,0% p/p de tanaproget micronizado ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, 85,15% p/p de celulose
15 microcristalina, cerca de 6% p/p de croscarmelose sódica, cerca de 2% p/p de lauril sulfato de sódio, cerca de 0,1% p/p de hidroxianisol butilado, cerca de 1,5% p/p de povidona, e cerca de 0,25% p/p de estearato de magnésio da referida composição.

 21. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende cerca de 25% p/p de tanaproget micronizado ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, cerca de 65,15% p/p de celulose microcristalina, cerca de 6% p/p de croscarmelose sódica, cerca de 2% p/p de laurilsulfato de sódio, cerca de 0,1% p/p de hidroxianisol butilado, cerca de
20 1,5% p/p de povidona, e cerca de 0,25% p/p de estearato de magnésio da referida composição.
25

 22. Cápsula, caracterizada pelo fato de que compreende a composição como definida em qualquer das reivindicações 1 a 21.

 23. Conjunto farmacêutico, caracterizado pelo fato de que compreende uma unidade de dosagem diária, que compreende uma cápsula

como definida na reivindicação 22.

24. Processo para preparar uma composição, caracterizado pelo fato de que compreende tanaproget micronizado, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, que compreende misturar tanaproget micronizado, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lauril sulfato de sódio, hidróxi anisol butilado, povidona, e estearato de magnésio.

25. Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que compreende ainda misturar água com a referida composição.

26. Processo de acordo com a reivindicação 24 ou 25, caracterizado pelo fato de que compreende ainda secar a referida composição.

27. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 24- 26, caracterizado pelo fato de que compreende ainda encapsular a referida composição em uma cápsula.

28. Processo de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a referida cápsula é uma cápsula de hidroxipropil metil celulose.

29. Processo de acordo com a reivindicação 27 ou reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que compreende ainda remover a composição a partir da referida cápsula, reduzir o tamanho de partícula da composição, e encapsular a composição com tamanho de partícula reduzido em uma cápsula.

30. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 24- 28, caracterizado pelo fato de que o tamanho de partícula da referida composição é superior a 125 μm .

31. Processo de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que o tamanho de partícula reduzido da referida composição é inferior a, igual a, 125 μm .

RESUMO

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, CÁPSULA, CONJUNTO FARMACÊUTICO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO”

- 5 Composições, de modo preferido composições farmacêuticas contendo tanaproget micronizado, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lauril sulfato de sódio, hidroxianisol butilado, povidona, e estearato de magnésio, são providas. As composições são úteis na contracepção e na terapia de reposição hormonal e
- 10 no tratamento e/ ou prevenção de fibróides miometriais uterinos, hipertrofia prostática benigna, doença neoplástica benigna e maligna, sangramento disfuncional, leiomiomata uterino, endometriose, síndrome ovariana policística, e carcinomas e adenocarcinomas da pituitária, endométrico, rins, ovário, mama, cólon, e próstata e outros tumores dependentes de hormônio, e
- 15 na preparação de medicamentos úteis para os mesmos. Usos adicionais incluem o estímulo da ingestão alimentar.