



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 327 783**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06824718 .8**  
96 Fecha de presentación : **26.04.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1874278**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.01.2008**

54 Título: **Composiciones que contienen tanaproget micronizado.**

30 Prioridad: **28.04.2005 US 675599 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.11.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.11.2009**

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

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

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 327 783 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**

Composiciones que contienen tanaproget micronizado.

**5 Antecedentes de la invención**

Se proporcionan tanaproget micronizado y composiciones que lo contienen.

Los receptores intracelulares (IR) forman una clase de reguladores génicos estructuralmente relacionados conocidos como "factores de transcripción dependientes de ligandos". La familia de receptores de esteroides es un subconjunto de la familia de IR, que incluye el receptor de progesterona (PR), el receptor de estrógenos (ER), el receptor de andrógenos (AR), el receptor de glucocorticoides (GR), y el receptor de mineralocorticoides (MR).

La hormona natural, o ligando, para el PR es el esteroide progesterona, pero se han obtenido compuestos sintéticos, tales como acetato de medroxiprogesterona o levonorgestrel, que también sirven como ligandos. Una vez que un ligando está presente en el fluido que rodea a una célula, éste pasa a través de la membrana celular a través de difusión pasiva, y se une al IR para crear un complejo de receptor/ligando. Este complejo se une a promotores génicos 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 se denomina un agonista, mientras que un compuesto que inhibe el efecto de la hormona es un antagonista.

Se sabe que los agonistas del PR (naturales y sintéticos) desempeñan un papel importante en la salud de las mujeres. Los agonistas del PR se usan en composiciones anticonceptivas, típicamente en presencia de un agonista del ER; como alternativa se pueden usar conjuntamente 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, lo que puede conducir a un aumento del riesgo de cánceres uterinos. La coadministración de un agonista del PR reduce/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 eficaz como anticonceptivo, en la terapia de sustitución hormonal, y para tratar carcinomas y adenocarcinomas, metrorragia funcional, liomomas uterinos, endometriosis, y poliquistosis ovárica.

Drugs of the Future (2004,29,11.1119-1193) resume el estado del desarrollo clínico de tanaproget, las dosis previstas y el tipo de estudios iniciados. El documento WO2004000801 describe el efecto antiandrogénico de tanaproget (5-(4,4-dimetil-2-tioxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo). En general, las vías preferibles de administración de análogos estructurales/derivados de dicho agente activo son la oral o la transdérmica. Los ingredientes inactivos usados en la formulación de la presente Solicitud se pueden encontrar en los grupos de adyuvantes (por ejemplo hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), lubricantes (por ejemplo laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio), agentes granulantes (por ejemplo celulosa microcristalina) en D2.

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

**45 Sumario de la invención**

En un aspecto, se proporciona una composición que contiene tanaproget micronizado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, laurilsulfato de sodio, povidona, estearato de magnesio, e hidroxianisol butilado.

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para preparar composiciones que contienen tanaproget micronizado.

En un aspecto adicional, se proporcionan kits que incluyen una composición que contiene tanaproget micronizado.

Otros aspectos y ventajas se describen adicionalmente en la siguiente descripción detallada de las formas de realización preferidas de la misma.

**Descripción detallada de la invención**

Se proporcionan composiciones farmacéuticas eficaces que contienen tanaproget micronizado. El tanaproget micronizado se puede formular fácilmente en una unidad de dosificación oral, y es particularmente muy adecuado para una unidad directamente compresible. Se ha descubierto que los comprimidos o comprimidos oblongos preparados mediante compresión directa, o las cápsulas que contienen las composiciones de tanaproget micronizado de la invención, muestran una liberación rápida y completa del fármaco, según se compara con tanaproget no micronizado. De este modo, las composiciones de la invención proporcionan una liberación rápida del fármaco.

De forma breve, el tanaproget se microniza, en una forma de realización, en nitrógeno y por medio de técnicas de micronización convencionales, por ejemplo con un Trost o un molino de chorro, aplicadas a tanaproget no microni-

## ES 2 327 783 T3

zado. En la patente US nº 6.436.929, y generalmente en la publicación de solicitud de patente US nº 2005/0272702, publicada el 8 de diciembre de 2005, se describe un método de preparación de tanaproget no micronizado. Sin embargo, la invención no está limitada al método mediante el cual se produce el tanaproget no micronizado.

5 En otra forma de realización, el tanaproget no micronizado se purifica mediante recristalización. En una forma de realización, el tanaproget se cristaliza en acetona y agua. En una forma de realización adicional, el tanaproget se disuelve en acetona, la disolución de acetona se calienta, se añade agua a la disolución de acetona caliente, y la disolución de acetona/agua se enfría para proporcionar tanaproget purificado. Esta purificación incluye específicamente disolver tanaproget bruto en acetona y calentar la disolución hasta aproximadamente 45 a aproximadamente 51°C. Después de  
10 hacer circular la disolución caliente a través de un filtro de carbón durante por lo menos aproximadamente 4 horas, la disolución filtrada se concentró usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Tras añadir agua a la disolución concentrada, en una forma de realización a una velocidad que no enfría la disolución de acetona a reflujo, la disolución de acetona/agua se enfría hasta aproximadamente -6 a aproximadamente 0°C. En una forma de realización, la disolución de acetona/agua se enfrió a una velocidad inferior a aproximadamente 0,5°C/minuto. Tras mantener el  
15 lote a la temperatura reducida durante por lo menos aproximadamente 3 horas, el tanaproget precipitado y purificado se recoge usando filtración. El sólido recogido se lava con una mezcla de agua/acetona; en una forma de realización se lava dos veces con una mezcla 1:1 de agua/acetona. El tanaproget lavado y purificado se secó entonces a menos de 35°C durante aproximadamente 4 horas. Se llevó a cabo un secado adicional a menos de aproximadamente 50°C para eliminar la acetona/agua residual, según se mide mediante métodos espectroscópicos.

20 En una forma de realización, el tanaproget micronizado preparado para el uso tiene un tamaño de partículas inferior a 20  $\mu\text{m}$ , inferior a 5  $\mu\text{m}$ , o inferior a 10  $\mu\text{m}$ . En una forma de realización adicional, el 90% de las partículas tuvo un tamaño inferior o igual a 20  $\mu\text{m}$ , y el 50% tuvo un tamaño inferior o igual a 15  $\mu\text{m}$  o 10  $\mu\text{m}$ , según se determina mediante el método de Malvern, que es fácilmente comprensible por un experto en la materia.

25 El tanaproget micronizado engloba formas tautómeras de tanaproget y sales derivadas a partir de ácidos, bases, metales alcalinos y metales alcalino-térreos farmacéutica o fisiológicamente aceptables. También se incluyen derivados de tanaproget, incluyendo, pero sin limitarse a, ésteres, carbamatos, sulfatos, éteres, oximas, carbonatos y similares.

30 Los ácidos fisiológicamente aceptables incluyen los derivados de ácidos inorgánicos y orgánicos. En la técnica se conoce un número de ácidos inorgánicos, e incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico, entre otros. De forma similar, en la técnica se conoce una variedad de ácidos orgánicos, e incluyen, sin carácter limitativo, ácidos láctico, fórmico, acético, fumárico, cítrico, propiónico, oxálico, succínico, glicólico, glucurónico, maleico, furoico, glutámico, benzoico, antranílico, salicílico, tartárico, malónico, málico, fenilacético,  
35 mandélico, embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, pantenoico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, esteárico, sulfanílico, algínico, y galacturónico, entre otros.

Las bases fisiológicamente aceptables incluyen las derivadas de bases inorgánicas y orgánicas. En la técnica se conoce un número de bases inorgánicas, e incluyen compuestos de sulfato o fosfato de aluminio, calcio, litio, magnesio,  
40 potasio, sodio, y zinc, entre otros. En la técnica se conoce un número de bases orgánicas, e incluyen, sin carácter limitativo, N,N-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, y procaína, entre otras.

Las sales de metales alcalinos y sales de metales alcalino-térreos fisiológicamente aceptables pueden incluir, sin  
45 carácter limitativo, sales de sodio, potasio, calcio y magnesio en forma de ésteres, y carbamatos.

Estas sales, así como el tanaproget no micronizado y micronizado, pueden estar en forma de ésteres, carbamatos y otras formas de "profármacos" convencionales que, cuando se administran en dicha forma, se convierten *in vivo* en el resto activo. En una forma de realización, los profármacos son ésteres. Véase, por ejemplo, B. Testa y J. Caldwell,  
50 "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 citado en la presente memoria también engloba "metabolitos" que son productos únicos formados por el procesamiento de tanaproget por la célula o el paciente. En una forma de realización, los metabolitos se forman *in vivo*.

En una forma de realización, las composiciones de la invención se prepararon mezclando en húmedo tanaproget micronizado, basándose en el peso total de la dosis unitaria, con los otros componentes de la composición.

60 Como se hace referencia en la presente memoria a continuación, el término "peso/peso" se refiere al peso de un componente basado en el peso total de la composición. En una forma de realización, esta relación no incluye el peso de la cápsula, el peso de cualquier carga utilizada en la cápsula, y el revestimiento de cierre hermético, si se utiliza.

### A. Composiciones

65 Las composiciones se formulan para proporcionar una liberación rápida de tanaproget, mientras que simultáneamente son estables en condiciones de almacenamiento. En una forma de realización, la composición contiene tanaproget micronizado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, celulosa microcristalina (MCC), croscarmelosa

## ES 2 327 783 T3

sódica, laurilsulfato de sodio (SLS), povidona, estearato de magnesio e hidroxianisol butilado (BHA), también conocido como hidroxianisol butilado.

5 En una forma de realización, el tanaproget micronizado está presente en la composición de la invención en una cantidad desde 0,01% peso/peso a 25% peso/peso de la composición. Esta cantidad puede variar, dependiendo de la cantidad de tanaproget micronizado que se va a suministrar a un paciente. En otra forma de realización, se utiliza un exceso de tanaproget, por ejemplo un exceso de 5%.

10 A la hora de formular una composición de la invención, se puede tener en cuenta el régimen terapéutico deseado. En un ejemplo, el tanaproget micronizado está presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente 0,01% peso/peso, basada en el peso total de la dosis unitaria. En un ejemplo adicional, el tanaproget micronizado está presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente 0,10% peso/peso, basada en el peso total de la dosis unitaria. En otro ejemplo, el tanaproget micronizado está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 1% peso/peso, basada en el peso total de la dosis unitaria. En un ejemplo adicional, el tanaproget micronizado está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 5% peso/peso, basada en el peso total de la dosis unitaria. En aún otro ejemplo, el tanaproget micronizado está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 25% peso/peso, basada en el peso total de la dosis unitaria.

20 La composición de la invención también contiene celulosa microcristalina (MCC). En una forma de realización, la MCC asciende hasta 65% a 97% peso/peso, o 65% a 90% peso/peso de la composición. En un ejemplo, la composición incluye aproximadamente 65% peso/peso de MCC. En un ejemplo adicional, la composición incluye aproximadamente 85% peso/peso de MCC. En otro ejemplo, la composición incluye aproximadamente 89% peso/peso de MCC. En aún un ejemplo adicional, la composición incluye aproximadamente 90% peso/peso de MCC. Todavía en otro ejemplo, la composición incluye aproximadamente 97% peso/peso de MCC.

25 La composición de la invención incluye además estearato de magnesio y, en una forma de realización, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,25% peso/peso de la composición.

30 La croscarmelosa sódica también está presente en la composición de la invención y, en una forma de realización, está presente en una cantidad comprendida entre 2 y 7% peso/peso de la composición. En un ejemplo, la composición incluye aproximadamente 2,4% peso/peso de croscarmelosa sódica. En otro ejemplo, la composición incluye aproximadamente 6% peso/peso de croscarmelosa sódica.

35 Un componente adicional de la composición es laurilsulfato de sodio, que está presente en una forma de realización en una cantidad comprendida entre 0,1 y 3% peso/peso de la composición. En un ejemplo, el laurilsulfato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 2% peso/peso de la composición. En otro ejemplo, el laurilsulfato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,2% de la composición.

40 Todavía otro componente de la composición incluye povidona, que está presente en una forma de realización en una cantidad comprendida entre 0,1 y 2% peso/peso de la composición. En un ejemplo, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente 1,5% peso/peso de la composición. En otro ejemplo, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente 0,16% peso/peso de la composición.

45 El hidroxianisol butilado es un componente opcional de la composición de la invención y, en una forma de realización, asciende hasta aproximadamente 0,10% peso/peso, o aproximadamente 0,1% peso/peso, de la composición.

50 Sin carácter limitativo en cuanto al método de preparación de una composición de la invención, en la Tabla 1 se proporciona un ejemplo de una composición adecuada de tanaproget micronizado.

TABLA 1

Componente	% peso/peso
Tanaproget, micronizado	0,01
Celulosa microcristalina	96,95
Croscarmelosa sódica	2,42
Laurilsulfato de sodio	0,21
Povidona	0,16
Estearato de magnesio	0,25

65

## ES 2 327 783 T3

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

TABLA 2

<b>Componente</b>	<b>% peso/peso</b>
Tanaproget, micronizado	0,10
Celulosa microcristalina	90,15
Croscarmelosa sódica	6,00
Laurilsulfato de sodio	2,0
Povidona	1,5
Estearato de magnesio	0,25

En la Tabla 3 se proporciona otro ejemplo de una composición adecuada de tanaproget micronizado.

TABLA 3

<b>Componente</b>	<b>% peso/peso</b>
Tanaproget, micronizado	0,1
Celulosa microcristalina	90,05
Croscarmelosa sódica	6,0
Laurilsulfato de sodio	2,0
Hidroxianisol butilado	0,10
Povidona	1,5
Estearato de magnesio	0,25

En la Tabla 4 se proporciona todavía un ejemplo adicional de una composición adecuada de tanaproget micronizado.

TABLA 4

<b>Componente</b>	<b>% peso/peso</b>
Tanaproget, micronizado	1,0
Celulosa microcristalina	89,15
Croscarmelosa sódica	6,0
Laurilsulfato de sodio	2,0
Hidroxianisol butilado	0,10
Povidona	1,5
Estearato de magnesio	0,25

En la Tabla 5 se proporciona todavía otro ejemplo de una composición adecuada de tanaproget micronizado.

TABLA 5

<b>Componente</b>	<b>% peso/peso</b>
Tanaproget, micronizado	5,0
Celulosa microcristalina	85,15
Croscarmelosa sódica	6,0
Laurilsulfato de sodio	2,0
Hidroxianisol butilado	0,10
Povidona	1,5
Estearato de magnesio	0,25

## ES 2 327 783 T3

En la Tabla 6 se proporciona todavía otro ejemplo de una composición adecuada de tanaproget micronizado.

TABLA 6

Componente	% peso/peso
Tanaproget, micronizado	25,0
Celulosa microcristalina	65,15
Croscarmelosa sódica	6,0
Laurilsulfato de sodio	2,0
Hidroxianisol butilado	0,10
Povidona	1,5
Estearato de magnesio	0,25

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Las composiciones de la invención se preparan típicamente mezclando tanaproget micronizado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, laurilsulfato de sodio, povidona, estearato de magnesio, y, en una forma de realización, hidroxianisol butilado. En una forma de realización, la composición se prepara mezclando en húmedo los componentes de la misma con agua. En una forma de realización adicional, el laurilsulfato de sodio, el hidroxianisol butilado y la povidona se combinan independientemente o juntos con agua antes del uso en el método de la invención.

Dichas composiciones se pueden utilizar como se describe en la presente memoria, o se pueden combinar con excipientes adicionales, tales como celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y/o estearato de magnesio, además de los excipientes descritos a continuación, para uso. Los componentes también pueden estar en formas extragranulares o intragranulares, según se determina por un experto en la materia y como se determina mediante los requisitos del procedimiento.

Para llevar a cabo el procedimiento de la invención, se puede utilizar una variedad de aparatos, e incluyen bolsas de tamaños pequeño, mediano y grande, tamices de tamaños variables, y mezcladoras, entre otros.

El procedimiento también puede incluir compactar o moler la composición, usando típicamente compactadores y molinos seleccionados por un experto en la materia. La etapa de molienda se lleva a cabo típicamente sobre partículas de tamaños variables, es decir, partículas grandes, polvos, y polvos finos, para obtener un tamaño de partículas preferido y más uniforme. La molienda puede incluir varias etapas de separación, reciclado y cribado, para obtener los tamaños de partículas deseados.

El secado se lleva a cabo generalmente usando un instrumento de secado adecuado seleccionado por un experto en la materia, tal como una secadora de lecho fluido.

En una forma de realización adicional, las composiciones se preparan diluyendo las composiciones con excipientes. Los excipientes útiles para dilución incluyen los expuestos a continuación, e incluyen preferentemente MCC, croscarmelosa sódica, y estearato de magnesio.

Por ejemplo, las composiciones que contienen menores cantidades de tanaproget se preparan diluyendo composiciones que contienen mayores cantidades de tanaproget. Por ejemplo, se pueden preparar composiciones que contienen 0,01 mg, 1 mg, o 5 mg de tanaproget. En una forma de realización, una composición de la invención que contiene 0,01 mg de tanaproget se prepara diluyendo una composición de la invención que contiene 0,10 mg, 1 mg, 5 mg, o 25 mg de tanaproget. En una forma de realización adicional, una composición de la invención que contiene 0,01 mg de tanaproget se prepara diluyendo una composición que contiene 0,10 mg. En otra forma de realización, una composición de la invención que contiene 1 mg de tanaproget se prepara diluyendo una composición que contiene 5 mg o 25 mg de tanaproget. En aún una forma de realización adicional, una composición de la invención que contiene 5 mg de tanaproget se prepara diluyendo una composición que contiene 25 mg de tanaproget. En una forma de realización, las composiciones de la invención preparadas diluyendo composiciones que contienen mayores cantidades de tanaproget se diluyen con MCC, croscarmelosa sódica, y estearato de magnesio.

Las composiciones preparadas según estas vías se pueden encapsular en una cápsula, o se pueden comprimir en un comprimido o comprimido oblongo, que opcionalmente se puede encapsular en una cápsula. En una forma de realización, la cápsula es una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa).

Cuando se comprime en un comprimido o comprimido oblongo, un experto en la materia será capaz fácilmente de seleccionar una prensa adecuada para comprimidos para uso. Sin embargo, un ejemplo de dicha prensa incluye la prensa para comprimidos Stokes® B2, entre otras.

## ES 2 327 783 T3

En una forma de realización, un comprimido preparado se encapsula en una cápsula. En una forma de realización adicional, la cápsula es una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa). La cápsula se puede cerrar opcionalmente de forma hermética con el comprimido en la misma, o se puede añadir una carga a la cápsula que contiene el comprimido. En una forma de realización, la carga incluye MCC, croscarmelosa sódica, y estearato de magnesio. En otra forma de realización, el comprimido se coloca en la cápsula antes de añadir la carga.

Si la composición se comprime en un comprimido o comprimido oblongo, los comprimidos o comprimidos oblongos se pueden revestir opcionalmente con una película. Dichos revestimientos de películas son conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, el revestimiento de película se puede seleccionar de entre polímeros adecuados tales como hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, alcohol polivinílico, y sus combinaciones. Otros revestimientos de películas adecuados se pueden seleccionar fácilmente por un experto en la materia. En una forma de realización, el comprimido o comprimido oblongo se reviste con un revestimiento de cierre hermético Opadry®. Cuando se aplica, el porcentaje en peso del revestimiento de película está generalmente en el intervalo de 2% peso/peso a 6% peso/peso del comprimido o comprimido oblongo.

Los comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas, o comprimidos en cápsulas que contienen la composición liberan aproximadamente 86 a aproximadamente 99% de tanaproget después de aproximadamente 90 minutos. En una forma de realización adicional, se libera 85% del tanaproget, o aproximadamente 90%, en aproximadamente 15 minutos.

En una forma de realización, las composiciones contienen partículas de un tamaño óptimo para permitir la disolución de la composición, y, en una forma de realización adicional, las partículas tienen un tamaño inferior o igual a aproximadamente 125  $\mu\text{m}$ , o, en aún una forma de realización adicional, tienen un tamaño inferior a 125  $\mu\text{m}$ . Los tamaños de las partículas de la composición se miden típicamente haciendo pasar la composición sólida a través de tamices de tamaños variables. En una forma de realización, aproximadamente 1% de las partículas son superiores o iguales a aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ ; aproximadamente 19% de las partículas son superiores o iguales a 74  $\mu\text{m}$ ; y 65% de las partículas son superiores o iguales a 44  $\mu\text{m}$ . En otra forma de realización, aproximadamente 1% de las partículas son superiores o iguales a 350  $\mu\text{m}$ ; 1,7% de las partículas son superiores o iguales a 180  $\mu\text{m}$ ; aproximadamente 2% de las partículas son superiores o iguales a 150  $\mu\text{m}$ ; aproximadamente 21% de las partículas son superiores o iguales a 75  $\mu\text{m}$ ; y aproximadamente 66% de las partículas son superiores o iguales a 45  $\mu\text{m}$ . En una forma de realización adicional, aproximadamente 9% de las partículas son superiores o iguales a 350  $\mu\text{m}$ ; aproximadamente 17% de las partículas son superiores o iguales a 180  $\mu\text{m}$ ; aproximadamente 20% de las partículas son superiores o iguales a 150  $\mu\text{m}$ ; aproximadamente 60% de las partículas son superiores o iguales a 75  $\mu\text{m}$ ; y aproximadamente 90% de las partículas son superiores o iguales a 45  $\mu\text{m}$ . En aún otra forma de realización, aproximadamente 21% de las partículas son superiores o iguales a 350  $\mu\text{m}$ ; aproximadamente 64% de las partículas son superiores o iguales a 180  $\mu\text{m}$ ; aproximadamente 74% de las partículas son superiores o iguales a 150  $\mu\text{m}$ ; aproximadamente 87% de las partículas son superiores o iguales a 75  $\mu\text{m}$ ; y aproximadamente 8% de las partículas son superiores o iguales a 45  $\mu\text{m}$ .

Si las partículas de la composiciones son mayores que el tamaño óptimo, y si las mismas no se han encapsulado aún en una cápsula, las mismas se pueden someter a etapas adicionales de molienda y cribado, entre otras, para reducir el tamaño de partículas.

Si la composición ya está encapsulada en una cápsula, la composición se puede retirar manualmente de la cápsula y someter a etapas adicionales de molienda y cribado para reducir los tamaños de partículas de la composición. En una forma de realización adicional, las cápsulas que contienen la composición se pueden romper usando una o más hojas de cortar o cuchillos, la composición se puede aislar, y la composición se puede someter a etapas adicionales de molienda y cribado para reducir los tamaños de partículas de la composición. Una vez que se ha obtenido el tamaño óptimo de partículas, la composición se vuelve a encapsular en una cápsula para uso.

### B. Estabilidad de las composiciones

Las composiciones son estables durante un período de aproximadamente 1 mes para muestras almacenadas a temperaturas y humedades variables. El término estable, como se usa en la presente memoria, se refiere a las composiciones de la invención que se degradan menos de 4%. Típicamente, el tanaproget es el que se degrada en la composición. En una forma de realización, la composición es estable a aproximadamente 20°C/50% de humedad relativa hasta aproximadamente 45°C/75% de humedad relativa. En una forma de realización, las composiciones de la invención se degradan menos de aproximadamente 4% durante un período superior a 1 mes a temperaturas de aproximadamente 25°C y una humedad relativa superior o igual a 60%.

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

### C. Componentes adicionales de las composiciones de la invención

A las composiciones se pueden añadir otros componentes adecuados, con la condición de que los mismos ya no estén presentes, y será fácilmente manifiesto para un experto en la materia. Típicamente, los componentes adicionales son inertes y no interfieren con la función de los componentes requeridos de las composiciones. Las composiciones

## ES 2 327 783 T3

pueden incluir adicionalmente de ese modo otros adyuvantes, jarabes, elixires, diluyentes aglutinantes, lubricantes, tensioactivos, agentes granulantes, agentes disgregantes, emolientes, quelantes metálicos, ajustadores del pH, tensioactivos, cargas, disgregantes, y sus combinaciones, entre otros.

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

10 Los aglutinantes pueden incluir, sin carácter limitativo, povidona, celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona (povidona, PVP), gelatina, goma arábiga, polietilenglicoles, almidón, azúcares tales como sacarosa, caolín, dextrosa, y lactosa, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), alcohol cetosteárico, alcohol cetílico, ésteres cetílicos, cera, dextratos, dextrina, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, polioxietinalquiléteres, derivados de aceite de ricino polioxietilenados, estearatos de polioxietileno, alcohol polivinílico, y gelatina, entre otros. En una forma de realización, el aglutinante es povidona.

20 Los lubricantes pueden incluir ácido silícico anhidro ligero, talco, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio y estearilfumarato de sodio, entre otros. En una forma de realización, el lubricante es estearato de magnesio.

Los agentes granulantes pueden incluir, sin carácter limitativo, dióxido de silicio, almidón, carbonato de calcio, pectina, crospovidona, y polipasdonas, entre otros.

25 Los agentes disgregantes o los disgregantes pueden incluir almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa sustituida, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio, citrato de calcio, glicolato de almidón sódico, almidón pregelatinizado o crospovidona, entre otros.

30 Los emolientes pueden incluir, sin carácter limitativo, alcohol estearílico, aceite de visón, alcohol cetílico, alcohol oleílico, laurato de isopropilo, polietilenglicol, aceite de oliva, vaselina, ácido palmítico, ácido oleico, y miristato de miristilo.

Los tensioactivos pueden incluir polisobatos, ésteres de sorbitán, poloxámero, o laurilsulfato de sodio. En una forma de realización, el tensioactivo es el laurilsulfato de sodio.

35 Los quelantes metálicos pueden incluir agentes quelantes fisiológicamente aceptables, incluyendo ácido edético, ácido málico, o ácido fumárico. En una forma de realización, el quelante metálico es ácido edético.

40 Los ajustadores del pH también se pueden utilizar para ajustar el pH de una disolución que contiene tanaproget hasta aproximadamente 4 a aproximadamente 6. En una forma de realización, el pH de una disolución que contiene tanaproget se ajusta hasta un pH de aproximadamente 4,6. Los ajustadores del pH pueden incluir agentes fisiológicamente aceptables, incluyendo ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido fumárico, o ácido málico, y sus sales. En una forma de realización, el ajustador del pH es ácido cítrico.

45 Las cargas adicionales que se pueden usar en la composición incluyen manitol, fosfato de calcio, almidón pregelatinizado, o sacarosa.

### D. Métodos para usar las composiciones

50 La invención proporciona además un método para suministrar tanaproget a un paciente, método el cual incluye administrar una unidad de dosificación de tanaproget micronizado según la invención.

55 Los requisitos de la dosis de tanaproget pueden variar basándose en la gravedad de los síntomas presentados y el sujeto particular tratado. El tratamiento se puede iniciar con dosis pequeñas, inferiores a la dosis óptima de tanaproget. Después, la dosis se incrementa hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. Las dosis precisas se determinarán por el médico que las administra basándose en la experiencia con el sujeto individual tratado. En general, las composiciones de esta invención se administran de forma más deseable a una concentración que generalmente dará resultados eficaces sin provocar ningún efecto secundario perjudicial o dañino inaceptable. Por ejemplo, una cantidad eficaz de tanaproget micronizado es generalmente, por ejemplo, 0,05 mg a 1 mg, 0,05 mg a 0,3 mg, aproximadamente 60 0,05 mg, aproximadamente 0,075 mg, aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,15 mg, aproximadamente 0,2 mg, o aproximadamente 0,3 mg.

65 Estas composiciones que contienen tanaproget micronizado son útiles por lo tanto en la anticoncepción y en la terapia de sustitución hormonal. Las composiciones también son útiles en la anticoncepción y el tratamiento y/o prevención de miomas uterinos, hipertrofia prostática benigna, neoplasia benigna y maligna, metrorragia funcional, liomiomas uterinos, endometriosis, poliquistosis ovárica, y carcinomas y adenocarcinomas de la pituitaria, endometrio, riñón, ovario, mama, colon, y próstata, y otros tumores dependientes de hormonas, y en la preparación de medicamentos útiles para ellos. Los usos adicionales de las composiciones incluyen la estimulación de la ingesta de alimentos.

## ES 2 327 783 T3

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 orales, tales como comprimidos directamente compresibles, comprimidos oblongos, cápsulas, polvos, suspensiones, microcápsulas, polvos dispersables, 5 gránulos, suspensiones, jarabes, elixires y aerosoles. En una forma de realización, las composiciones se comprimen en un comprimido o comprimido oblongo, que opcionalmente se añade a una cápsula, o las composiciones se añaden directamente a una cápsula. Las composiciones de la invención también se pueden formular para el suministro mediante otras vías adecuadas. Estas unidades de dosificación se preparan fácilmente usando los métodos descritos en la presente memoria y los conocidos por los expertos en la materia.

Las formas sólidas, incluyendo comprimidos, comprimidos oblongos, y cápsulas que contienen tanaproget micronizado, se pueden formar mezclando en seco tanaproget con los componentes descritos anteriormente. En una forma de realización, las cápsulas utilizadas incluyen cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), o una cápsula de gelatina de cubierta dura. En otra forma de realización, los comprimidos o comprimidos oblongos que contienen tanaproget se revisten con una película. Los revestimientos de película adecuados son conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, el revestimiento de película se puede seleccionar de entre polímeros tales como hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, alcohol polivinílico, y sus combinaciones. 15

Una cantidad farmacéuticamente eficaz de tanaproget puede variar dependiendo de los componentes de la composición, modo de suministro, gravedad de la enfermedad tratada, la edad y peso del paciente, y cualesquiera otros 20 ingredientes activos usados en la composición. El régimen de dosificación también se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Se pueden suministrar diariamente varias dosis divididas, por ejemplo en dosis divididas 2 a 4 veces al día, o se puede suministrar una única dosis. Sin embargo, la dosis se puede reducir o incrementar proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. En una forma de realización, el suministro es diario, semanal, o mensual. En otra forma de realización, el suministro es un suministro diario. Las dosis 25 diarias también se pueden reducir o elevar basándose en el suministro periódico.

Se contempla que cuando las composiciones de esta invención se usen para la anticoncepción o la terapia de sustitución hormonal, se pueden administrar conjuntamente con uno o más agonistas de receptores de progesterona, agonistas de receptores de estrógenos, antagonistas de receptores de progesterona, y moduladores selectivos de receptores de estrógenos, entre otros. 30

Cuando se utilicen para tratar neoplasias, carcinomas y adenocarcinomas, se pueden administrar conjuntamente con uno o más agentes quimioterapéuticos, los cuales se pueden seleccionar fácilmente por un experto en la materia. 35

### E. Kits

Se proporcionan kits o envases que contienen tanaproget micronizado. Los kits pueden incluir tanaproget y un vehículo adecuado para administración a un mamífero, como se expone anteriormente. En una forma de realización, 40 los comprimidos, comprimidos oblongos, o cápsulas se envasan en envases de blister y, en una forma de realización adicional, en envases de blister Ultrix™ 2000.

Los kits o envases que contienen las composiciones se diseñan para uso en los regímenes descritos en la presente memoria. En una forma de realización, estos kits se diseñan para un suministro oral diario a lo largo de ciclos de 21 45 días, 28 días, 30 días, o 31 días, entre otros, o para un suministro oral por día. Cuando las composiciones se van a suministrar continuamente, un envase o kit puede incluir la composición en cada comprimido o comprimido oblongo. Cuando las composiciones se van a suministrar periódicamente descontinuadas, un envase o kit puede incluir placebos en los días cuando no se suministra la composición.

Se pueden coadministrar componentes adicionales con las composiciones de la invención, e incluyen progestágenos, estrógenos, y moduladores selectivos de receptores de estrógenos. 50

En una forma de realización, los kits también se organizan preferentemente para indicar una única formulación oral o combinación de formulaciones orales para ser tomadas en cada día del ciclo; en una forma de realización adicional 55 incluyen comprimidos o comprimidos oblongos orales para ser tomados en cada uno de los días especificados; y en aún una forma de realización adicional un comprimido o comprimido oblongo oral contendrá cada una de las dosis diarias combinadas indicadas.

En una forma de realización, un kit puede incluir una única fase de una dosis diaria de la composición de la invención a lo largo de un ciclo de 21 días, 28 días, 30 días, o 31 días. Como alternativa, un kit puede incluir una única fase de una dosis diaria de la composición de la invención durante los primeros 21 días de un ciclo de 28 días, 30 días, o 31 días. Un kit también puede incluir una única fase de una dosis diaria de la composición de la invención durante los primeros 28 días de un ciclo de 30 días o 31 días. 60

En una forma de realización adicional, un kit puede incluir una única fase combinada de una dosis diaria de la composición de la invención y un progestágeno durante un ciclo de 21 días, 28 días, 30 días, o 31 días. Como alternativa, un kit puede incluir una única fase combinada de una dosis diaria de la composición de la invención y un progestágeno a lo largo de los primeros 21 días de un ciclo de 28 días, 30 días, o 31 días. Un kit también puede incluir 65

## ES 2 327 783 T3

una única fase combinada de una dosis diaria de la composición de la invención y un progestágeno a lo largo de los primeros 28 días de un ciclo de 30 días o 31 días.

5 En otra forma de realización, un kit de 28 días puede incluir una primera fase de 14 a 28 unidades de dosificación diarias de la composición de la invención; una segunda fase de 1 a 11 unidades de dosificación diarias de un progestágeno; y, opcionalmente, una tercera fase de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable para los restantes días del ciclo.

10 En aún una forma de realización adicional, un kit de 28 días puede incluir una primera fase de 14 a 21 unidades de dosificación diarias de la composición de la invención; una segunda fase de 1 a 11 unidades de dosificación diarias de un progestágeno; y, opcionalmente, una tercera fase de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable para los restantes días del ciclo.

15 En otra forma de realización, un kit de 28 días puede incluir una primera fase de 18 a 21 unidades de dosificación diarias de la composición de la invención; una segunda fase de 1 a 7 unidades de dosificación diarias de un progestágeno; y, opcionalmente, un placebo oral y farmacéuticamente aceptable para cada uno de los restantes 0 a 9 días en el ciclo de 28 días.

20 En aún una forma de realización adicional, un kit de 28 días puede incluir una primera fase de 21 unidades de dosificación diarias de la composición de la invención; una segunda fase de 3 unidades de dosificación diarias para los días 22 a 24 de un progestágeno; 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.

25 En otra forma de realización, un kit de 28 días puede incluir una primera fase de 14 a 21 unidades de dosificación diarias de un progestágeno igual en actividad progestágena a aproximadamente 35 a aproximadamente 150  $\mu\text{g}$  de levonorgestrel; una segunda fase de 1 a 11 unidades de dosificación diarias la composición de la invención; y, opcionalmente, una tercera fase de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable para los restantes días del ciclo, en los que no se administra antiprogestágeno, progestágeno o estrógeno.

30 En una forma de realización adicional, un kit de 28 días puede incluir una primera fase de 14 a 21 unidades de dosificación diarias de un progestágeno igual en actividad progestágena a aproximadamente 35 a aproximadamente 100  $\mu\text{g}$  de levonorgestrel; una segunda fase de 1 a 11 unidades de dosificación diarias de la composición de la invención; y, opcionalmente, una tercera fase de un placebo oral y farmacéuticamente aceptable para los restantes días del ciclo, en los que no se administra antiprogestágeno, progestágeno o estrógeno.

35 En una forma de realización, la dosis diaria de tanaproget permanece fija en cada fase particular en la que se suministra. En una forma de realización adicional, las unidades de dosificación diarias descritas se suministran en el orden descrito, con la primera fase seguida en orden por las fases segunda y tercera. Para ayudar a facilitar el cumplimiento con cada régimen, los kits contienen en una forma de realización adicional el placebo descrito para los días finales del ciclo.

40 En la técnica se conoce un número de envases o kits para el uso en la dispensación de agentes farmacéuticos para uso oral. En una forma de realización, el envase tiene indicadores para cada día del ciclo de 28 días, y en una forma de realización adicional es un envase de blister etiquetado, un envase dispensador dial, o una botella.

45 El kit puede contener además instrucciones para administrar las composiciones de tanaproget.

50 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención, y no limitan su alcance. Un experto en la materia apreciará que aunque en los siguientes ejemplos se indican líneas generales de reactivos y condiciones específicos, se pueden realizar modificaciones que están destinadas a estar englobadas por el espíritu y alcance de la invención.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

##### 55 *Preparación de tanaproget micronizado*

60 El tanaproget preparado según la Publicación de Solicitud de patente US nº 2005/0272702, publicada el 8 de diciembre de 2005, se molió usando un molino U-10 Comil, y de ese modo se micronizó usando un micronizador MC50 Jetpharma con un alimentador EZFH-1.4. El tamaño de partículas se ensayó periódicamente en busca de un tamaño de partículas inferior a aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ , y deseablemente inferior a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , estando distribuido en un 50% de la muestra. El tanaproget micronizado se envasó en tambores de fibra con triple bolsa de plástico. Se insertó un secante entre las bolsas más exteriores, y la atmósfera en las bolsas se sustituyó por gas nitrógeno.

65

## ES 2 327 783 T3

### Ejemplo 2

#### *Preparación de cápsulas de 0,10 y 1,0 mg que contienen tanaproget micronizado*

5 Este ejemplo proporciona un procedimiento de granulación en húmedo para producir cápsulas que contienen 0,1 mg y 1,0 mg de tanaproget micronizado.

Se disolvieron SLS y BHA en agua pura. Se disolvió povidona en agua pura. Una porción de celulosa microcristalina (MCC) intragranular se hizo pasar a través de un tamiz directamente en una mezcladora de alto cizallamiento. El tanaproget micronizado se premezcló geoméricamente con una porción de la MCC intragranular, y la premezcla se hizo pasar a través de un tamiz directamente en la mezcladora de alto cizallamiento. La MCC intragranular restante y la croscarmelosa sódica intragranular se hicieron pasar a través de un tamiz directamente en la mezcladora de alto cizallamiento. La composición que contiene el tanaproget, MCC, y croscarmelosa sódica se mezcló usando la disolución de SLS/BHA y la disolución de povidona, seguido de agua pura. Se utilizó agua pura adicional para alcanzar el punto final de la granulación. Una vez que se alcanzó el punto final de la granulación, la granulación se secó y se hizo pasar a través de un tamiz. La MCC extragranular y la croscarmelosa sódica extragranular se hicieron pasar a través de un tamiz y se mezclaron con la granulación seca en una mezcladora. Se hizo pasar estearato de magnesio a través de un tamiz, y se premezcló con una porción del material que contiene la MCC extragranular, la croscarmelosa extragranular, y la granulación seca. La premezcla se mezcló con la porción restante del material que contiene la MCC extragranular, la croscarmelosa extragranular, y la granulación seca, para formar la mezcla final. La mezcla final se encapsuló entonces en una cápsula de gel dura (HGC) #4 hasta un peso diana de llenado de 100 mg. Las cápsulas llenas se almacenaron en un tambor poliforrado, bajo refrigeración, en ausencia de luz y humedad.

### Ejemplo 3

#### *Preparación de cápsula de 0,01 mg que contiene tanaproget*

Este ejemplo proporciona un procedimiento de granulación en húmedo para producir cápsulas que contienen 0,01 mg de tanaproget.

La mezcla final procedente del Ejemplo 2, que contiene 0,10 mg de tanaproget, se combinó con celulosa microcristalina, croscarmelosa y estearato de magnesio, y se encapsuló en una cápsula HGC #4 hasta un peso diana de llenado de 100 mg. Véase la Tabla 7. Las cápsulas llenas se almacenaron en un tambor poliforrado, bajo refrigeración, en ausencia de luz y humedad.

TABLA 7

Componente	% peso/peso	Cantidad (mg)
0,1 mg de granulación del Ejemplo 2	10,63	10,63
MCC	87,368	87,368
Croscarmelosa sódica	1,78	1,78
Estearato de magnesio	0,2228	0,2228

### Ejemplo 4

#### *Preparación de cápsulas de 5 y 25 mg que contienen tanaproget*

50 Este ejemplo proporciona un procedimiento de granulación en húmedo para producir cápsulas que contienen 5 mg y 25 mg de tanaproget.

Se disolvieron SLS y BHA en agua pura. Se disolvió povidona en agua pura. El tanaproget micronizado, la MCC intragranular, y la croscarmelosa sódica intragranular se hicieron pasar a través de un tamiz y se mezclaron en una mezcladora de alto cizallamiento. La mezcla que contiene tanaproget, MCC intragranular, y croscarmelosa sódica intragranular se mezcló usando la disolución de SLS/BHA y la disolución de povidona, y agua pura. Si es necesario, se utilizó agua pura adicional para alcanzar el punto final de la granulación. La mezcla húmeda se secó y se hizo pasar a través de un tamiz. La MCC extragranular y la croscarmelosa sódica extragranular se hicieron pasar a través de un tamiz y se mezclaron en una mezcladora con la mezcla seca cribada.

Se hizo pasar estearato de magnesio a través de un tamiz. El estearato de magnesio se premezcló con una porción de la composición que contiene MCC extragranular, croscarmelosa sódica extragranular y tanaproget, para formar una premezcla. La premezcla se añadió entonces a la porción restante del material que contiene MCC extragranular, croscarmelosa sódica extragranular y tanaproget, y se mezcló en una mezcladora para formar una mezcla final. La mezcla final se encapsuló en una cápsula HGC #4 hasta un peso diana de llenado de 100 mg. Las cápsulas se almacenaron en un tambor poliforrado, bajo refrigeración, en ausencia de luz y humedad.

## ES 2 327 783 T3

### Ejemplo 5

#### *Preparación de cápsulas de 5 y 25 mg que contienen tanaproget con tamaños reducidos de partículas*

5 Este ejemplo proporciona un procedimiento para reducir el tamaño de las partículas de la composición preparada y encapsulada en el Ejemplo 4.

10 Las cápsulas procedentes del ejemplo 4 se hicieron pasar a través de un Fitzmil Modelo D6, con las cuchillas de avance a una velocidad media (2482 revoluciones por minuto (RPM)) con un tamiz de malla 2Å. Esta mezcla se hizo pasar a través de un tamiz manual de malla 20, para eliminar los fragmentos de gelatina. La mezcla recogida se hizo pasar entonces a través de un Fitzmil, usando un tamiz de malla 50 a una velocidad elevada (aproximadamente 4680 RPM) con los martillos hacia delante. El sólido martillado se hizo pasar a través de un tamiz manual de malla 60, se mezcló en una bolsa durante 2 minutos, y se encapsuló en una cápsula HGC #4 hasta un peso diana de llenado de 100 mg. Las cápsulas se almacenaron en un tambor poliforrado, bajo refrigeración, en ausencia de luz y humedad.

### Ejemplo 6

#### *Preparación de cápsulas de 5 y 25 mg que contienen tanaproget con tamaños reducidos de partículas*

20 Este ejemplo proporciona un procedimiento para reducir el tamaño de las partículas de la composición preparada y encapsulada en el Ejemplo 4.

25 La composición contenida en las cápsulas del ejemplo 4 se recogió vaciando manualmente las cápsulas. La composición recogida se molió a mano usando un mortero y una mano de almirez, y después se hizo pasar a través de un Rotap equipado con un tamiz de malla 100, 200 y 325 y una bandeja. Las moliendas manuales y el cribado se llevaron a cabo hasta que el sólido se tamizó. La composición se mezcló entonces en una bolsa para homogeneizar la granulación. La composición mezclada se encapsuló entonces en una cápsula HGC #4 hasta un peso diana de llenado de 100 mg. Las cápsulas se almacenaron en un tambor poliforrado, bajo refrigeración, en ausencia de luz y humedad.

30 Todos los documentos enunciados en la presente memoria descriptiva se incorporan en la misma a modo de referencia. Aunque la invención se ha descrito haciendo referencia a una forma de realización particularmente preferida, se apreciará que se pueden realizar modificaciones sin apartarse por ello del espíritu de la invención. Dichas modificaciones están destinadas a estar comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende: un compuesto micronizado seleccionado de entre tanaproget, y los tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, laurilsulfato de sodio, povidona, estearato de magnesio, e hidroxianisol butilado.
2. Composición según la reivindicación 1, que comprende además agua.
- 10 3. Composición según la reivindicación 1, que se degrada menos de aproximadamente 4% durante un período superior a 1 mes a temperaturas iguales o superiores a 25°C y una humedad relativa igual o superior a 60%.
4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho tanaproget comprende entre 0,01% y 25% peso/peso de dicha composición.
- 15 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho tanaproget comprende aproximadamente 0,01% peso/peso de dicha composición.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho tanaproget comprende aproximadamente 0,10% peso/peso de dicha composición.
- 20 7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho tanaproget comprende aproximadamente 1% peso/peso de dicha composición.
- 25 8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho tanaproget comprende aproximadamente 5% peso/peso de dicha composición.
9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho tanaproget comprende aproximadamente 25% peso/peso de dicha composición.
- 30 10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicha celulosa microcristalina comprende entre 65% y 90% peso/peso de dicha composición.
- 35 11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que dicha croscarmelosa sódica comprende aproximadamente 6% peso/peso de dicha composición.
- 40 12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que dicho estearato de magnesio comprende aproximadamente 0,25% peso/peso de dicha composición.
- 45 13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que dicho hidroxianisol butilado comprende aproximadamente 0,10% peso/peso de dicha composición.
14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicho laurilsulfato de sodio comprende aproximadamente 2% peso/peso de dicha composición.
- 50 15. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que dicha povidona comprende aproximadamente 1,5% peso/peso de dicha composición.
16. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que las partículas de dicho tanaproget micronizado son inferiores a 10  $\mu\text{m}$ .
- 55 17. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que las partículas de dicha composición son inferiores o iguales a 25  $\mu\text{m}$ .
18. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, que comprende aproximadamente 0,1% peso/peso de tanaproget micronizado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, aproximadamente 90,05% peso/peso de celulosa microcristalina, aproximadamente 6% peso/peso de croscarmelosa sódica, aproximadamente 2% peso/peso de laurilsulfato de sodio, aproximadamente 0,1% peso/peso de hidroxianisol butilado, aproximadamente 1,5% peso/peso de povidona, y aproximadamente 0,25% peso/peso de estearato de magnesio de dicha composición.
- 60 19. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, que comprende aproximadamente 1,0% peso/peso de tanaproget micronizado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, aproximadamente 89,15% peso/peso de celulosa microcristalina, aproximadamente 6% peso/peso de croscarmelosa sódica, aproximadamente 2% peso/peso de laurilsulfato de sodio, aproximadamente 0,1% peso/peso de hidroxianisol butilado, aproximadamente 1,5% peso/peso de povidona, y aproximadamente 0,25% peso/peso de estearato de magnesio de dicha composición.
- 65 20. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, que comprende aproximadamente 5,0% peso/peso de tanaproget micronizado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, aproximadamente 85,15% peso/peso de

## ES 2 327 783 T3

celulosa microcristalina, aproximadamente 6% peso/peso de croscarmelosa sódica, aproximadamente 2% peso/peso de laurilsulfato de sodio, aproximadamente 0,1% peso/peso de hidroxianisol butilado, aproximadamente 1-5% peso/peso de povidona, y aproximadamente 0,25% peso/peso de estearato de magnesio de dicha composición.

5 21. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, que comprende aproximadamente 25% peso/peso de tanaproget micronizado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, aproximadamente 65,15% peso/peso de celulosa microcristalina, aproximadamente 6% peso/peso de croscarmelosa sódica, aproximadamente 2% peso/peso de laurilsulfato de sodio, aproximadamente 0,1% peso/peso de hidroxianisol butilado, aproximadamente 1,5% peso/peso de povidona, y aproximadamente 0,25% peso/peso de estearato de magnesio de dicha composición.

10 22. Cápsula que comprende la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.

15 23. Envase farmacéutico que comprende una unidad de dosificación diaria que comprende una cápsula según la reivindicación 22.

20 24. Procedimiento para preparar una composición que comprende tanaproget micronizado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende mezclar tanaproget micronizado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, laurilsulfato de sodio, hidroxianisol butilado, povidona, y estearato de magnesio.

25 25. Procedimiento según la reivindicación 24, que comprende además mezclar agua con dicha composición.

26. Procedimiento según la reivindicación 24 ó 25, que comprende además secar dicha composición.

30 27. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, que comprende además encapsular dicha composición en una cápsula.

28. Procedimiento según la reivindicación 27, en el que dicha cápsula es una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa.

35 29. Procedimiento según la reivindicación 27 ó 28, que comprende además retirar la composición de dicha cápsula, reducir el tamaño de partículas de la composición, y encapsular en una cápsula la composición de tamaño reducido de partículas.

40 30. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28, en el que el tamaño de partículas de dicha composición es superior a 125  $\mu\text{m}$ .

45 31. Procedimiento según la reivindicación 29, en el que el tamaño reducido de partículas de dicha composición es inferior o igual a 125  $\mu\text{m}$ .

50

55

60

65