

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 324**

51 Int. Cl.:

C07D 265/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/536 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2006 E 06769890 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 1874743**

54 Título: **Forma purificada de tanaproget**

30 Prioridad:

28.04.2005 US 675738 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.11.2013

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)
FIVE GIRALDA FARMS
MADISON, NJ 07940, US**

72 Inventor/es:

**CHATLAPALLI, RAMARAO;
NAGI, ARWINDER;
POTOSKI, JOHN;
HELOM, JEAN LOUISE;
WILK, BOGDAN KAZIMIERZ;
RUBEZHOV, ARKADII ZINOVII y
DRAGAN, VLADIMIR**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 431 324 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

Forma purificada de tanaproget

5 Antecedentes de la invención

10 Los receptores intracelulares (RI) forman una clase de reguladores génicos relacionados estructuralmente, conocidos como "factores de transcripción dependientes de ligando". La familia de los receptores esteroideos es un subconjunto de la familia de RI, incluyendo el receptor de progesterona (RP), el receptor de estrógenos (RE), el receptor de andrógenos (RA), el receptor de glucocorticoides (RG) y el receptor de mineralocorticoides (RM).

15 La hormona, o ligando, natural para el RP es el esteroide progesterona, pero se han preparado 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, pasa a través de la membrana mediante difusión pasiva y se une al RI para crear un complejo 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 proteína codificados por ese gene.

20 Un compuesto que se une a un RI 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.

25 Se sabe que los agonistas de RP (naturales y sintéticos) desempeñan un papel importante en la salud de las mujeres. Los agonistas de RP se usan en composiciones anticonceptivas, normalmente en presencia de un agonista de RE, alternativamente pueden usarse junto con un antagonista de RP. Los agonistas de RE se usan para tratar los síntomas de la menopausia, pero se han asociado con un efecto proliferativo sobre el útero que puede conducir a un aumento del riesgo de desarrollar cánceres uterinos. La coadministración de un agonista de RP reduce/elimina el riesgo.

30 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 en anticoncepción, terapia de sustitución hormonal y en el tratamiento de carcinomas y adenocarcinomas, hemorragia disfuncional, leiomiomas uterinos, endometriosis y síndrome del ovario poliquístico.

35 Lo que se necesita en la técnica son otras formas de tanaproget para su uso en composiciones farmacéuticas.

Sumario de la invención

En un aspecto, se proporciona un método de preparación de la forma I de tanaproget purificada.

40 Aún en un aspecto adicional, se proporciona un método de preparación de una composición farmacéutica que comprende la forma I de tanaproget purificada.

45 Se describen además otros aspectos y ventajas en la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas de la misma.

Breve descripción de los dibujos

50 La figura 1 proporciona el espectro de resonancia magnética nuclear de protón de una muestra de la forma I de tanaproget purificada.

La figura 2 proporciona el espectro de masas de una muestra de la forma I de tanaproget purificada.

55 La figura 3 proporciona el espectro de infrarrojo con transformada de Fourier de una muestra de la forma I de tanaproget purificada.

La figura 4 proporciona el espectro de cromatografía de líquidos de alta resolución de una muestra de la forma I de tanaproget purificada.

60 La figura 5 proporciona el patrón de difracción de rayos X de una muestra de la forma I de tanaproget purificada.

La figura 6 proporciona el termograma de calorimetría diferencial de barrido de una muestra de la forma I de tanaproget purificada.

Descripción detallada de la invención

65 Se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen la forma I de tanaproget micronizada, la forma I de

tanaproget purificada, y la forma I de tanaproget purificada y micronizada y se analizan en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tanaproget" se refiere a 5-(4,4-dimetil-2-tioxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo.

El término "purificado" tal como se usa en el presente documento se refiere preferiblemente a tanaproget que contiene menos de aproximadamente el 1% de impurezas. En un ejemplo, el tanaproget purificado contiene menos de aproximadamente el 0,5% de impurezas. En otro ejemplo, el tanaproget purificado contiene menos de o igual a aproximadamente el 0,36% de impurezas. De manera deseable, el tanaproget purificado es puro en aproximadamente el 99,5%.

El término "disolvente" tal como se usa en el presente documento se refiere a un disolvente en el que el tanaproget tiene una solubilidad aceptable, moderada, buena o completa. De manera similar, el término "antidisolvente" tal como se usa en el presente documento se refiere a un disolvente en el que el tanaproget tiene una solubilidad limitada, reducida o no tiene solubilidad.

A. Tanaproget micronizado

La forma I de tanaproget puede micronizarse bajo nitrógeno y aplicarse técnicas de micronización convencionales, por ejemplo con un molino Trost o de chorros, a tanaproget no micronizado. Se describe un método de preparación de tanaproget no micronizado en la patente estadounidense n.º 6.436.929, y generalmente en la publicación de solicitud de la patente estadounidense n.º US-2005-0272702-A1. Sin embargo, no se limita al método mediante el cual se produce la forma I de tanaproget no micronizada.

La forma I de tanaproget micronizada normalmente tiene una mediana del tamaño de partícula de menos de aproximadamente 20 µm, de manera deseable menos de aproximadamente 15 µm, y de manera más deseable de menos de aproximadamente 10 µm. Específicamente, el 90% de las partículas son de menos de o igual a aproximadamente 20 µm y el 50% son de menos de o igual a aproximadamente 15 µm tal como se determina mediante el método de Malvern, que entiende fácilmente un experto en la técnica.

En una realización, se preparan las composiciones mediante mezclado en seco de tanaproget micronizado, basándose en el peso total de la dosis unitaria, con los demás componentes de la composición.

Tal como se hace referencia a continuación en el presente documento, el término "p/p" se refiere al peso de un componente basado en el peso total de la composición. Normalmente, esta razón no incluye el peso de la cápsula, el peso de ninguna carga utilizada en la cápsula ni el recubrimiento de sellado, si se utiliza así.

En una realización, se proporciona una forma I de 5-(4,4-dimetil-2-tioxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo micronizada que tiene un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 20 µm.

B. Purificación de tanaproget

También se proporciona la forma I de tanaproget purificada que es más adecuada para la administración en una composición farmacéutica. Normalmente, se microniza el tanaproget sin purificar antes de la purificación.

Los inventores han encontrado que la forma I de tanaproget purificada proporcionada en el presente documento es estable y menos probable que se convierta en otro polimorfo durante el almacenamiento de o bien la forma I de tanaproget purificada sola o bien en combinación con otros agentes/excipientes.

En una realización, se purifica la forma I de tanaproget tal como se describe en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º US-2005-0272702-A1. Sin embargo, no se limita al método mediante el que se produce la forma I de tanaproget no micronizada.

En otra realización, se purifica la forma I de tanaproget mediante recristalización. La recristalización puede realizarse usando un disolvente o sistema de disolventes. Pueden utilizarse varios disolventes para purificar la forma I de tanaproget e incluyen acetato de etilo, acetona o una combinación de los mismos. Alternativamente, pueden utilizarse sistemas de disolventes en los que un reactivo del sistema es un disolvente que puede disolver la forma I de tanaproget y un segundo reactivo del sistema de disolventes es un antidisolvente. Sistemas de disolventes/antidisolventes deseables que son útiles incluyen, sin limitación, acetona/tetrahidrofurano, acetona/metanol, acetona/tolueno y acetona/agua. De manera deseable, se purifica la forma I de tanaproget mediante recristalización en acetona/agua.

Normalmente, se purifica la forma I de tanaproget disolviendo tanaproget sin purificar en acetona caliente para formar una disolución, se concentra la disolución en acetona, se mezcla agua con la disolución en acetona concentrada, y se enfría la disolución en acetona/agua concentrada hasta temperatura ambiente.

En una realización adicional, se disuelve la forma I de tanaproget en acetona y se calienta la disolución hasta aproximadamente de 45 a aproximadamente 51°C. Tras hacer circular la disolución calentada a través de un filtro de carbono durante al menos aproximadamente 4 horas, se concentra la disolución filtrada usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Tras añadir agua a la disolución concentrada, de manera deseable a una velocidad que no enfríe la disolución en acetona a reflujo, se enfría la disolución en acetona/agua hasta aproximadamente de -6 a aproximadamente 0°C. De manera deseable, se enfría la disolución en acetona/agua a una velocidad de menos de aproximadamente 0,5°C/minuto. Tras mantener la disolución enfriada a la temperatura reducida durante al menos aproximadamente 3 horas, se recoge la forma I de tanaproget purificada, precipitada usando filtración. Se lava el sólido recogido con una mezcla de agua/acetona, de manera deseable se lava el sólido dos veces con una mezcla 1: 1 de agua/acetona. La forma I de tanaproget purificada lavada se seca entonces a menos de 35°C durante aproximadamente 4 horas. Se realiza un secado adicional a menos de aproximadamente 50°C para eliminar la acetona/agua residual tal como se mide mediante métodos espectroscópicos.

Normalmente, las impurezas todavía presentes en la forma I de tanaproget purificada incluyen acetona, alcohol isopropílico o agua residuales. En un ejemplo, la forma I de tanaproget purificada contiene menos de aproximadamente el 0,1% de agua. En otro ejemplo, la forma I de tanaproget purificada contiene menos de o igual a aproximadamente el 0,07% agua.

En una realización, se proporciona una forma I purificada de 5-(4,4-dimetil-2-tioxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que tiene una endoterma con una T_{inicio} a aproximadamente 230°C; y un patrón de picos de difracción de rayos X que comprende picos a 2θ de aproximadamente 6,6°, 10,3°, 14,4°, 19,8°, 23,8°, 26,3° y 29,1°.

C. Caracterización de tanaproget purificado

La forma I de tanaproget purificada puede caracterizarse usando varias técnicas espectroscópicas incluyendo resonancia magnética nuclear (de protón y de carbono), espectroscopía de masas, espectroscopía infrarroja, cromatografía tal como cromatografía de líquidos de alta resolución, difracción de rayos X y calorimetría diferencial de barrido, entre otros. De manera deseable, los espectros obtenidos con la forma I de tanaproget purificada usando estas técnicas proporcionan evidencias de que la forma I de tanaproget purificada contiene menos del 1% de impurezas.

En una realización, la forma I de tanaproget purificada proporciona un espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón (1H) de la figura 1A y un espectro de RMN de carbono (^{13}C) de la figura 1B. De manera deseable, el espectro de 1H -RMN (d_6 -dimetilsulfóxido) contiene picos a aproximadamente δ 3,7, 7,0, 6,4, 7,5, 7,15, 7,5, 1,7 y 12,3. De manera más deseable, el espectro de 1H -RMN (d_6 -dimetilsulfóxido) contiene picos a δ 3,72 (s), 7,04 (d, J = 4,0 Hz), 6,38 (d, J = 4,0 Hz), 7,48 (m), 7,15 (d, J = 8,4 Hz), 7,47 (m), 1,69 (s) y 12,31 (s). De manera deseable, el espectro de ^{13}C -RMN (d_6 -dimetilsulfóxido) contiene picos a δ 33,8, 104,8, 114,1, 119,5, 109,8, 139,0, 127,0, 124,0, 127,0, 131,7, 114,6, 129,3, 83,3, 27,2 y 182,8. De manera más deseable, el espectro de ^{13}C -RMN (d_6 -dimetilsulfóxido) contiene picos a δ 33,79, 104,79, 114,12, 119,46, 109,75, 139,07, 126,97, 123,98, 127,00, 131,65, 114,57, 129,33, 83,26, 27,24 y 182,84.

En otra realización, la forma I de tanaproget purificada proporciona un espectro de masas (EM) que tiene el espectro de la figura 2. La EM de la forma I de tanaproget purificada incluye de ese modo un pico $[M-H]^+$ a 296,0.

En una realización adicional, la forma I de tanaproget purificada proporciona un espectro infrarrojo (IR) con transformada de Fourier de la figura 3.

Todavía en otra realización, la forma I de tanaproget purificada proporciona un espectro de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) de la figura 4. El espectro de HPLC proporciona de ese modo picos de impurezas minoritarias a $t = 0,56$ min. (al 0,10% p/p), $t = 0,67$ min. (al 0,227% p/p), y $t = 1,13$ min. (al 0,025% p/p).

Aún en una realización adicional, la forma I de tanaproget purificada proporciona un patrón de difracción de rayos X que tiene el patrón de la figura 5. La XRD incluye un patrón de picos de difracción de rayos X que incluye picos a 2θ de aproximadamente 6,6°, 10,3°, 14,4°, 19,8°, 23,8°, 26,3° y 29,1°.

En otra realización, la forma I de tanaproget purificada proporciona un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene el termograma de la figura 6. El termograma de DSC tiene una endoterma con una T_{inicio} a aproximadamente 230°C.

Todavía en una realización adicional, la forma I de tanaproget purificada tiene un punto de fusión de aproximadamente 228 a aproximadamente 231°C. De manera deseable, el punto de fusión es de aproximadamente 229 a aproximadamente 230°C. De manera más deseable, el punto de fusión es de aproximadamente 230°C.

D. Composiciones que contienen tanaproget purificado

- También se proporcionan composiciones, preferiblemente composiciones farmacéuticas, que contienen la forma I de tanaproget purificada sola o en combinación con tanaproget sin purificar. Las composiciones contienen normalmente un portador farmacéuticamente aceptable, pero también pueden contener otros componentes adecuados. Normalmente, los componentes adicionales son inertes y no interfieren en la función de los componentes requeridos de las composiciones. Las composiciones pueden incluir además de ese modo otros adyuvantes, jarabes, elixires, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, tensioactivos, agentes de granulación, agentes disgregantes, emolientes, quelantes de metales, agentes de ajuste del pH, tensioactivos, cargas, disgregantes, y combinaciones de los mismos, entre otros.
- 5 Los adyuvantes pueden incluir, sin limitación, agentes aromatizantes, agentes colorantes, conservantes y antioxidantes complementarios, que pueden incluir vitamina E, ácido ascórbico, hidroxitolueno butilado (BHT) y hidroxianisol butilado (BHA).
- 10 Los aglutinantes pueden incluir, sin limitación, povidona, celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona (povidona, PVP), gelatina, goma arábiga y acacia, polietilenglicoles, almidón, azúcares tales como sacarosa, caolín, dextrosa y lactosa, colesterol, goma tragacanto, ácido esteárico, gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), alcohol cetosteárico, alcohol cetílico, cera de ésteres cetílicos, dextratos, dextrina, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, alquil éteres de polioxietileno, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, estearatos de polioxietileno, poli(alcohol vinílico), y gelatina, entre otros. En una realización, el aglutinante es povidona.
- 15 Los lubricantes pueden incluir ácido silícico anhidro ligero, talco, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio y estearilfuramato de sodio, entre otros. En una realización, el lubricante es estearato de magnesio.
- 20 Los agentes de granulación pueden incluir, sin limitación, dióxido de silicio, almidón, carbonato de calcio, pectina, crospovidona y Polyplasdone, entre otros.
- 25 Los agentes de disgregación o disgregantes pueden incluir almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa sustituida, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio, citrato de calcio, glicolato sódico de almidón, almidón pregelatinizado o crospovidona, entre otros.
- 30 Los emolientes pueden incluir, sin limitación, alcohol estearílico, aceite de visón, alcohol cetílico, alcohol oleílico, laurato de isopropilo, polietilenglicol, aceite de oliva, gel de petróleo, ácido palmítico, ácido oleico y miristato de miristilo.
- 35 Los tensioactivos pueden incluir polisorbatos, ésteres de sorbitano, poloxámero o laurilsulfato de sodio. En una realización, el tensioactivo es laurilsulfato de sodio.
- 40 Los quelantes de metales pueden incluir agentes quelantes fisiológicamente aceptables incluyendo ácido edético, ácido málico o ácido fumárico. En una realización, el quelante de metales es ácido edético.
- También pueden utilizarse agentes de ajuste del pH para ajustar el pH de una disolución que contiene la forma I de tanaproget purificada a de aproximadamente 4 a aproximadamente 6. En una realización, el pH de una disolución que contiene la forma I de tanaproget purificada se ajusta a un pH de aproximadamente 4,6. Los agentes de ajuste del pH pueden incluir agentes fisiológicamente aceptables incluyendo ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido fumárico o ácido málico, y sales de los mismos. En una realización, el agente de ajuste del pH es ácido cítrico.
- 45 Las cargas adicionales que pueden usarse incluyen manitol, fosfato de calcio, almidón pregelatinizado o sacarosa.
- 50 E. Métodos de uso de tanaproget purificado
- Se proporcionan además métodos de administración de la forma I de tanaproget purificada a un paciente, incluyendo el método administrar la forma I de tanaproget purificada.
- 55 Los requisitos de dosificación de la forma I de tanaproget purificada pueden variar basándose en la intensidad de los síntomas presentados y el sujeto particular que esté tratándose. Puede iniciarse el tratamiento con pequeñas dosificaciones inferiores a la dosis óptima de la forma I de tanaproget purificada. Después de eso, se aumenta la dosificación hasta que se alcanza el efecto óptimo dadas las circunstancias. Se determinarán las dosificaciones precisas por el médico que las administra basándose en la experiencia con el sujeto individual tratado. En general, la forma I de tanaproget purificada se administra de la manera más deseable a una concentración que producirá generalmente resultados eficaces sin provocar ningún efecto secundario perjudicial o dañino inaceptable. Por ejemplo, una cantidad eficaz de la forma I de tanaproget purificada es generalmente, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,3 mg, de aproximadamente 0,05 mg, de aproximadamente 0,075 mg, de aproximadamente 0,1 mg, de aproximadamente 0,15 mg, de aproximadamente 0,2 mg o de aproximadamente 0,3 mg.
- 60
- 65

- 5 La forma I de tanaproget purificada es por tanto útil en anticoncepción y terapia de sustitución hormonal. La forma I de tanaproget purificada también es útil en anticoncepción y el tratamiento y/o la prevención de fibroides miometriales uterinos, hipertrofia de próstata benigna, enfermedad neoplásica benigna y maligna, hemorragia disfuncional, leiomiomas uterinos, endometriosis, síndrome del ovario poliquístico, y carcinomas y adenocarcinomas de hipófisis, endometrio, riñón, ovario, mama, colon y próstata y otros tumores hormonodependientes. Los usos adicionales de la forma I de tanaproget purificada incluyen la estimulación de la ingesta de alimentos.
- 10 La forma I de tanaproget purificada puede formularse en cualquier forma adecuada para la vía de administración deseada usando una cantidad farmacéuticamente eficaz de la forma I de tanaproget purificada. Por ejemplo, la forma I de tanaproget purificada puede administrarse por una vía tal como oral, dérmica, transdérmica, intrabronquial, intranasal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, parenteral, intraperitoneal, intranasal, vaginal, rectal, sublingual, intracraneal, epidural, intratraqueal, o mediante liberación sostenida. Preferiblemente, la administración es oral.
- 15 Por ejemplo, la forma I de tanaproget purificada puede formularse para la administración por vía oral en formas tales como comprimidos, cápsulas, microcápsulas, polvos dispersables, gránulos, o suspensiones que contienen, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,05 hasta el 5% de agente de suspensión, jarabes que contienen, por ejemplo, desde aproximadamente el 10 hasta el 50% de azúcar, y elixires que contienen, por ejemplo, desde aproximadamente el 20 hasta el 50% de etanol, y similares. Las composiciones farmacéuticas preferidas desde el punto de vista de la facilidad de preparación y administración son las composiciones sólidas, particularmente comprimidos y cápsulas rellenas duras y rellenas blandas.
- 20 La forma I de tanaproget purificada también puede administrarse por vía parenteral o por vía intraperitoneal. Pueden prepararse disoluciones o suspensiones de la forma I de tanaproget purificada como base libre o sal farmacológicamente aceptable en agua mezclada de manera adecuada con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceite. En condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para impedir el crecimiento de microorganismos. Normalmente, tales disoluciones o suspensiones inyectables estériles contienen desde aproximadamente el 0,05 hasta el 5% de agente de suspensión en un medio isotónico. Tales preparaciones farmacéuticas pueden contener, por ejemplo, desde aproximadamente el 25 hasta aproximadamente el 90% del principio activo en combinación con el portador, más habitualmente entre aproximadamente el 5% y el 60% en peso.
- 25 En otra realización, la forma I de tanaproget purificada se administra por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía parenteral y por vía intraperitoneal en forma de disoluciones, suspensiones, dispersiones, dispersiones inyectables estériles, y polvos que son fluidos hasta el grado de que existe una fácil capacidad de inyección con jeringa. Tales composiciones inyectables son estériles, estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y están libres de la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos.
- 30 El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicoles líquidos), aceites, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el portador líquido es agua. En una realización, el aceite es aceite vegetal. Opcionalmente, el portador líquido contiene un agente de suspensión. En otra realización, el portador líquido es un medio isotónico y contiene del 0,05 a aproximadamente el 5% de agente de suspensión.
- 35 En una realización adicional, la forma I de tanaproget purificada se administra por vía rectal en forma de un supositorio convencional.
- 40 En otra realización, la forma I de tanaproget purificada se administra por vía vaginal en forma de un supositorio, una crema, un gel, un anillo o un dispositivo intrauterino (DIU) recubierto convencional.
- 45 Aún en otra realización, la forma I de tanaproget purificada se administra por vía intranasal o por vía intrabronquial en forma de un aerosol.
- 50 En una realización adicional, la forma I de tanaproget purificada se administra por vía transdérmica o mediante liberación sostenida a través del uso de un parche transdérmico que contiene la forma I de tanaproget purificada y un portador opcional que es inerte frente a la forma I de tanaproget purificada, no es tóxico para la piel y permite la administración de la forma I de tanaproget purificada para la absorción sistémica en el torrente sanguíneo. Un portador de este tipo puede ser una crema, pomada, pasta, un gel o dispositivo oclusivo. Las cremas y pomadas pueden ser líquidos viscosos o emulsiones semisólidas. Las pastas incluyen polvos absorbentes dispersos en petróleo o petróleo hidrófilo. Además, puede utilizarse una variedad de dispositivos oclusivos para liberar la forma I de tanaproget purificada en el torrente sanguíneo e incluyen membranas semipermeables que cubren un depósito que contiene los reactivos activos, o una matriz que contiene los reactivos que son reactivos.
- 55 El uso de dispositivos de administración sostenida puede ser deseable, para evitar la necesidad de que el paciente tome medicamentos diariamente. El término "administración sostenida" se usa en el presente documento para
- 60
- 65

referirse a retardar la liberación de un agente activo, es decir, la forma I de tanaproget purificada, hasta después de la colocación en un entorno de administración, seguido por una liberación sostenida del agente en un momento posterior. Se conocen en la técnica varios dispositivos de administración sostenida e incluyen hidrogeles (patentes estadounidenses n.ºs 5.266.325; 4.959.217; 5.292.515), bombas osmóticas (patentes estadounidenses n.ºs 4.295.987 y 5.273.752 y patente europea n.º 314.206, entre otros); materiales de membrana hidrófobos, tales como metacrilato de etileno (EMA) y etileno-acetato de vinilo (EVA); sistemas de polímeros biorresorbibles (publicación de patente internacional n.º WO 98/44964 y patentes estadounidenses n.ºs 5.756.127 y 5.854.388); y otros dispositivos de implante biorresorbibles que se componen de, por ejemplo, poliésteres, polianhídridos o copolímeros de ácido láctico/ácido glicólico (patente estadounidense n.º 5.817.343). Para su uso en tales dispositivos de administración sostenida, la forma I de tanaproget purificada puede formularse tal como se describe en el presente documento. Véanse, las patentes estadounidenses n.ºs 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719.

Preferiblemente, la forma I de tanaproget purificada se forma en una unidad de dosificación adecuada para la administración a un paciente. Las unidades de dosificación adecuadas incluyen unidades de dosificación orales, tales como comprimidos que pueden someterse a compresión directamente, cápsulas, polvos, suspensiones, microcápsulas, polvos dispersables, gránulos, suspensiones, jarabes, elixires y aerosoles. Preferiblemente, la forma I de tanaproget purificada se somete a compresión para dar un comprimido, que se añade opcionalmente a una cápsula, o la forma I de tanaproget purificada se añade directamente a una cápsula. La forma I de tanaproget purificada también puede formularse para la administración por otras vías adecuadas. Estas unidades de dosificación se preparan fácilmente usando los métodos descritos en el presente documento y aquéllos conocidos por los expertos en la técnica.

Pueden formarse formas sólidas, incluyendo comprimidos, comprimidos oblongos y cápsulas que contienen la forma I de tanaproget purificada mediante combinación en seco de la forma I de tanaproget purificada con los componentes descritos anteriormente. En una realización, las cápsulas incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, cápsula de hipromelosa, o una cápsula de gelatina de cubierta dura. Los comprimidos o comprimidos oblongos que contienen tanaproget se recubren con película opcionalmente. Los expertos en la técnica conocen recubrimientos de película adecuados. Por ejemplo, puede seleccionarse el recubrimiento de película de polímeros tales como hidroxipropilmetilcelulosa, etil-celulosa, poli(alcohol vinílico), y combinaciones de los mismos.

Una cantidad farmacéuticamente eficaz de la forma I de tanaproget purificada puede variar dependiendo de los demás componentes de la composición que esté administrándose, el modo de administración, la gravedad del estado que esté tratándose, el agente y el peso del paciente, y cualquier otro principio activo usado en la composición. El régimen de dosificación también puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Pueden administrarse diariamente varias dosis divididas, por ejemplo, en dosis divididas de 2 a 4 veces al día, o puede administrarse una única dosis. Sin embargo, la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente tal como esté indicado por las exigencias de la situación terapéutica. En una realización, la administración es diaria, semanal o mensualmente. En otra realización, la administración es diariamente. Sin embargo, las dosificación diarias puede reducirse o elevarse basándose en la administración periódica.

Se contempla que cuando la forma I de tanaproget purificada se usa para anticoncepción o terapia de sustitución hormonal, puede administrarse junto con uno o más de otros agonistas del receptor de progesterona, agonistas del receptor de estrógenos, antagonistas del receptor de progesterona y moduladores selectivos del receptor de estrógenos selectivos, entre otros.

Cuando se utiliza para tratar enfermedad neoplásica, carcinomas y adenocarcinomas, la forma I de tanaproget purificada puede administrarse junto con uno o más agentes quimioterápicos que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica.

50 F. Kits que contienen tanaproget purificado

También se proporcionan kits o envases que contienen la forma I de tanaproget purificada. Los kits pueden incluir forma I de tanaproget purificada o en combinación con formas menos puras y un portador adecuado para la administración a un sujeto mamífero tal como se comentó anteriormente. Normalmente, los comprimidos o las cápsulas se envasan en envases de tipo blíster, y preferiblemente envases de tipo blíster Ultrix™ 2000.

Los kits o envases que contienen la forma I de tanaproget purificada se diseñan para su uso en los regímenes descritos en el presente documento. Estos kits se diseñan preferiblemente para la administración oral diaria a lo largo de ciclos de 21 días, 28 días, 30 días o 31 días, entre otros, y más preferiblemente para una administración oral al día. Cuando la forma I de tanaproget purificada va a administrarse de manera continua, un envase o kit puede incluir la forma I de tanaproget purificada en cada comprimido. Cuando la forma I de tanaproget purificada va a administrarse con interrupción periódica, un envase o kit puede incluir placebos en aquellos días en los que no se administra la forma I de tanaproget purificada.

65 Pueden coadministrarse componentes adicionales con la forma I de tanaproget purificada e incluyen agentes gestágenos, estrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógenos.

Los kits también están organizados preferiblemente para indicar una única formulación oral o combinación de formulaciones orales que han de tomarse cada día del ciclo, incluyendo preferiblemente comprimidos orales que han de tomarse cada uno de los días especificados, y más preferiblemente un comprimido oral contendrá cada una de las dosificaciones diarias combinadas indicadas.

5 En una realización, un kit puede incluir una única fase de una dosificación diaria de la forma I de tanaproget purificada a lo largo de un ciclo de 21 días, 28 días, 30 días o 31 días. Alternativamente, un kit puede incluir una única fase de una dosificación diaria de la forma I de tanaproget purificada a lo largo de 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 dosificación diaria de la forma I de tanaproget purificada a lo largo de los primeros 28 días de un ciclo de 30 días o 31 días.

10 En una realización adicional, un kit puede incluir una única fase combinada de una dosificación diaria de la forma I de tanaproget purificada y un agente gestágeno a lo largo de un ciclo de 21 días, 28 días, 30 días o 31 días. Alternativamente, un kit puede incluir una única fase combinada de una dosificación diaria de la forma I de tanaproget purificada y un agente gestágeno a lo largo de los primeros 21 días de un ciclo de 28 días, 30 días o 31 días. Un kit también puede incluir una única fase combinada de una dosificación diaria de la forma I de tanaproget purificada y un agente gestágeno a lo largo de los primeros 28 días de un ciclo de 30 días o 31 días.

15 En otra realización, un kit de 28 días puede incluir una primera fase de desde 14 hasta 28 unidades de dosificación diaria de la forma I de tanaproget purificada; una segunda fase de desde 1 hasta 11 unidades de dosificación diaria de un agente gestágeno; y, opcionalmente, una tercera fase de un placebo aceptable por vía oral y farmacéuticamente aceptable durante los restantes días del ciclo.

20 Aún en una realización adicional, un kit de 28 días puede incluir una primera fase de desde 14 hasta 21 unidades de dosificación diaria de la forma I de tanaproget purificada; una segunda fase de desde 1 hasta 11 unidades de dosificación diaria de un agente gestágeno; y, opcionalmente, una tercera fase de un placebo aceptable por vía oral y farmacéuticamente aceptable durante los restantes días del ciclo.

25 En otra realización, un kit de 28 días puede incluir una primera fase de desde 18 hasta 21 unidades de dosificación diaria de la forma I de tanaproget purificada; una segunda fase de desde 1 hasta 7 unidades de dosis diarias de un agente gestágeno; y, opcionalmente, un placebo aceptable por vía oral y farmacéuticamente aceptable durante cada uno de los 0 a 9 días restantes en el ciclo de 28 días.

30 Aún en una realización adicional, un kit de 28 días puede incluir una primera fase de 21 unidades de dosificación diaria de la forma I de tanaproget purificada; una segunda fase de 3 unidades de dosificación diaria durante los días 22 a 24 de un agente gestágeno; y, opcionalmente, una tercera fase de 4 unidades diarias de un placebo aceptable por vía oral y farmacéuticamente aceptable durante cada uno de los días 25 a 28.

35 En otra realización, un kit de 28 días puede incluir una primera fase de desde 14 hasta 21 unidades de dosificación diaria de un agente gestágeno de actividad gestágena igual a de aproximadamente 35 a aproximadamente 150 mg de levonorgestrel, una segunda fase de desde 1 hasta 11 unidades de dosificación diaria de la forma I de tanaproget purificada; y opcionalmente, una tercera fase de un placebo aceptable por vía oral y farmacéuticamente aceptable durante los restantes días del ciclo en los que no se administra antiprogestina, progestina ni estrógenos.

40 En una realización adicional, un kit de 28 días puede incluir una primera fase de desde 14 hasta 21 unidades de dosificación diaria de un agente gestágeno de actividad gestágena igual a de aproximadamente 35 a aproximadamente 100 mg de levonorgestrel; una segunda fase de desde 1 hasta 11 unidades de dosificación diaria de la forma I de tanaproget purificada; y opcionalmente, una tercera fase de un placebo aceptable por vía oral y farmacéuticamente aceptable durante los restantes días del ciclo en los que no se administra antiprogestina, progestina ni estrógenos.

45 Preferiblemente, la dosificación diaria de forma I de tanaproget purificada permanece fija en cada fase particular en la que se administra. Se prefiere además que las unidades de dosis diarias descritas se administren en el orden descrito, estando seguida la primera fase, en orden, por las fases segunda y tercera. Para ayudar a facilitar el cumplimiento con cada régimen, también se prefiere que los kits contengan el placebo descrito para los días finales del ciclo.

50 Se conocen en la técnica varios envases o kits para el uso en la dispensación de agentes farmacéuticos para uso oral. Preferiblemente, el envase tiene indicadores para cada día del ciclo de 28 días, y más preferiblemente es un envase de tipo blíster etiquetado, envase de dispensador con selector de dosis o frasco.

El kit puede contener además instrucciones para administrar la forma I de tanaproget purificada.

65 G. Patrón de referencia

Se proporciona además un patrón de referencia de la forma I purificada de 5-(4,4-dimetil-2-tioxo-1,4-dihidro-2H-3,1-

5 benzoxazin-6-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo. De manera deseable, el patrón de referencia es estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y está libre de la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El patrón de referencia también contiene opcionalmente un disolvente en el que es soluble la forma I purificada de tanaproget, tal como se describió anteriormente. De manera deseable, la forma I de tanaproget tiene una solubilidad aceptable, moderada, buena o completa en el mismo.

10 El patrón de referencia es útil de ese modo para una variedad de fines. Específicamente, el patrón de referencia es útil para la validación de una muestra de forma I de tanaproget, determinando la pureza de una muestra de forma I de tanaproget, normalización de una muestra de forma I de tanaproget, control de calidad de una muestra de forma I de tanaproget, y calibración de instrumentos para la caracterización de una muestra de forma I de tanaproget, entre otros, usando técnicas analíticas conocidas por los expertos en la técnica. Las técnicas analíticas que pueden utilizar el patrón de referencia incluyen, sin limitación, resonancia magnética nuclear (de protón y de carbono), espectroscopía de masas, espectroscopía infrarroja, cromatografía tal como cromatografía de líquidos de alta resolución, difracción de rayos X y calorimetría diferencial de barrido, entre otros.

15 También se proporciona un kit que contiene un patrón de referencia de forma I purificada de 5-(4,4-dimetil-2-tioxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo tal como se describió anteriormente. Los kits que contienen el patrón de referencia contienen opcionalmente un disolvente y/o instrucciones para realizar el kit, entre otros.

20 Se proporcionan los ejemplos siguientes para ilustrar la invención y no limitan el alcance de la misma. Un experto en la técnica apreciará que aunque se exponen reactivos y condiciones específicos en los siguientes ejemplos, pueden realizarse modificaciones que pretenden estar englobadas en el espíritu y alcance de la invención.

25 Ejemplos

Ejemplo 1 - Preparación de tanaproget micronizado

30 Se molió tanaproget preparado según la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 60/647.656 y la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º US-2005-0272702-A1 usando un molino U-10 Comil y se micronizó de ese modo un micronizador Jetmill® MC50 Jetpharma con un alimentador E-Z™ FH-1.4. Se sometió a prueba el tamaño de partícula periódicamente para determinar un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 15 µm, y de manera deseable menos de aproximadamente 10 µm, que se distribuye en la totalidad del 50% de la muestra. Se envasó el tanaproget micronizado en tambores de fibra con triple bolsa de polímero. Se insertó un desecante entre las bolsas más exteriores y se substituyó la atmósfera en las bolsas por gas nitrógeno.

Ejemplo 2 - Purificación de tanaproget usando disolventes

40 Se disolvió tanaproget que contenía paladio residual en una alícuota del disolvente expuesto en la tabla 1 a temperaturas elevadas y luego se enfrió hasta temperaturas reducidas. Tras mantener el lote a la temperatura reducida durante al menos aproximadamente 3 horas, se recogió el tanaproget purificado, precipitado usando filtración y se secó.

45 Tabla 1

Disolvente	Tanaproget sin purificar (g)	Tanaproget purificado (g)	Rendimiento de tanaproget purificado (%)	Pureza de tanaproget purificado (% de área de CL)
acetato de etilo	2,02	0,89	44,1	99,0
acetona	2,05	1,08	52,8	98,4

Ejemplo 3 - Purificación de tanaproget usando sistemas de disolventes

50 Se disolvió tanaproget que contenía paladio residual en una alícuota de acetona a temperaturas elevadas. Se añadió entonces un antidisolvente de la tabla 2 a la acetona. Tras observar el punto de turbidez, se calentó el lote hasta temperaturas elevadas para lograr una disolución completa. Se substituyó la manta calefactora por un baño de enfriamiento y se permitió que se enfriase la disolución en acetona/antidisolvente. Tras mantener el lote a temperaturas reducidas durante al menos aproximadamente 3 horas, se recogió el tanaproget purificado, precipitado usando filtración y se secó.

Tabla 2

Antidisolvente	Tanaproget sin purificar (g)	Tanaproget purificado (g)	Rendimiento de tanaproget purificado (%)	Pureza de tanaproget purificado (% de área de CL)
THF	2,05	1,08	52,7	98,3
metanol	1,01	0,78	77,2	98,7
Tolueno	2,08	1,62	77,8	98,8
agua	2,01	1,46	72,4	98,8

Ejemplo 4 - Purificación a mayor escala de tanaproget sin concentración

5 Se disolvió tanaproget (250 g) que contienen paladio residual (21 ppm) en acetona (2,3 l) a 46-50°C. Tras hacer circular la disolución calentada a través de un filtro de carbono durante al menos aproximadamente 4 horas, se aclararon la bomba y las líneas de transferencia en el reactor con acetona (400 ml). Se calentó la disolución en acetona combinada hasta aproximadamente 55 ($\pm 2^\circ\text{C}$) y se bombeó agua (850 ml) a la velocidad de 90 ml/min. Tras observar el punto de turbidez, se calentó el lote hasta reflujo (57-60°C) para lograr una disolución completa. Se sustituyó la manta calefactora por un baño de enfriamiento y se permitió que se enfriase la disolución en acetona/agua hasta de aproximadamente -6 a aproximadamente 0°C a una velocidad de menos de aproximadamente 0,5°C/minuto. Tras mantener el lote a la temperatura reducida durante al menos aproximadamente 3 horas, se recogió el tanaproget purificado, precipitado usando filtración. Se lavó el tanaproget purificado dos veces con una mezcla 1:1 de agua/acetona (2 x 150 ml) y luego se secó a menos de 35°C durante aproximadamente 4 horas. Se realizó secado adicional a menos de aproximadamente 50°C (vacío de 5 torr) para eliminar la acetona/agua residuales (0,02%). El tanaproget purificado pesaba 192 g (rendimiento del 76,8%, 99,42% de pureza mediante el % de área de HPLC, p.f. 228-229°C, Pd <1 ppm).

Ejemplo 5 - Purificación a mayor escala de tanaproget con concentración

25 Se disolvió tanaproget (83 g) en acetona (820 ml) a 55°C. Se enfrió la disolución hasta 45°C, se añadió carbón vegetal Darco® G66 (4 g) y se volvió a calentar la mezcla hasta reflujo y se mantuvo a reflujo durante 15 min. Se filtró el lote a través de una capa del reactivo Celite® en un embudo de vidrio sinterizado. Se aclaró el matraz con acetona (100 ml) y se transfirió sobre el embudo. Se lavó la torta de filtración con acetona (3 x 150 ml). Se transfirieron los filtrados combinados a un equipo de destilación y se recogió parte del disolvente (800 ml). Se enfrió el concentrado hasta 55°C y se añadió agua (120 ml) gota a gota mientras se mantenía la temperatura hasta que se observó una turbidez perceptible. Se volvió a calentar el lote hasta reflujo para una disolución completa. Se permitió que se enfriase la disolución hasta la temperatura ambiental. Se observó cristalización que empezó a aproximadamente 40°C. Se enfrió adicionalmente el lote hasta -5°C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se filtraron los sólidos a través de un vidrio sinterizado y se lavaron con acetona:agua 1:1 en vol. (2 x 50 ml). Se secó la torta al aire durante 6 horas y se secó adicionalmente en un horno de vacío a 45°C hasta peso constante (67,2 g, rendimiento del 81%, 99,4% de pureza mediante el % de área de HPLC, p.f. 229,2-230,5°C, Pd no detectable).

35

REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de forma I purificada de 5-(4,4-dimetil-2-tioxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo, que tiene:
- 5
- (i) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que tiene una endoterma con una T_{inicio} a aproximadamente 230°C; y
- 10
- (ii) un patrón de picos de difracción de rayos X que comprende picos a 2θ de aproximadamente 6,6°, 10,3°, 14,4°, 19,8°, 23,8°, 26,3° y 29,1°;
- que comprende recristalizar 5-(4,4-dimetil-2-tioxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo sin purificar en acetona y agua;
- 15
- en el que se usa acetona como disolvente y agua como antidisolvente.
2. Método de según la reivindicación 1, comprendiendo dicho método:
- 20
- (a) disolver 5-(4,4-dimetil-2-tioxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo sin purificar en acetona caliente para formar una disolución,
- (b) concentrar dicha disolución,
- 25
- (c) mezclar agua con dicha disolución en acetona concentrada, y
- (d) enfriar dicha disolución en acetona concentrada hasta temperatura ambiente.
3. Método según la reivindicación 1 ó 2, que comprende además micronizar el producto.
- 30
4. Método según la reivindicación 3, tal que el 90% de las partículas son de menos de o igual a aproximadamente 20 μm y el 50% son de menos de o igual a aproximadamente 15 μm .
5. Método de preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar el 5-(4,4-dimetil-2-tioxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo micronizado según la reivindicación 3 ó 4 con otros componentes de la composición.
- 35
6. Método de preparación de una composición farmacéutica que comprende una forma I purificada de 5-(4,4-dimetil-2-tioxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo preparado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende combinar la forma I purificada de 5-(4,4-dimetil-2-tioxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo y uno o más de:
- 40
- (i) un quelante de metales;
- (ii) un agente de ajuste del pH;
- 45
- (iii) un tensioactivo;
- (iv) al menos una carga;
- 50
- (v) un aglutinante;
- (vi) un disgregante; y
- 55
- (vii) un lubricante.

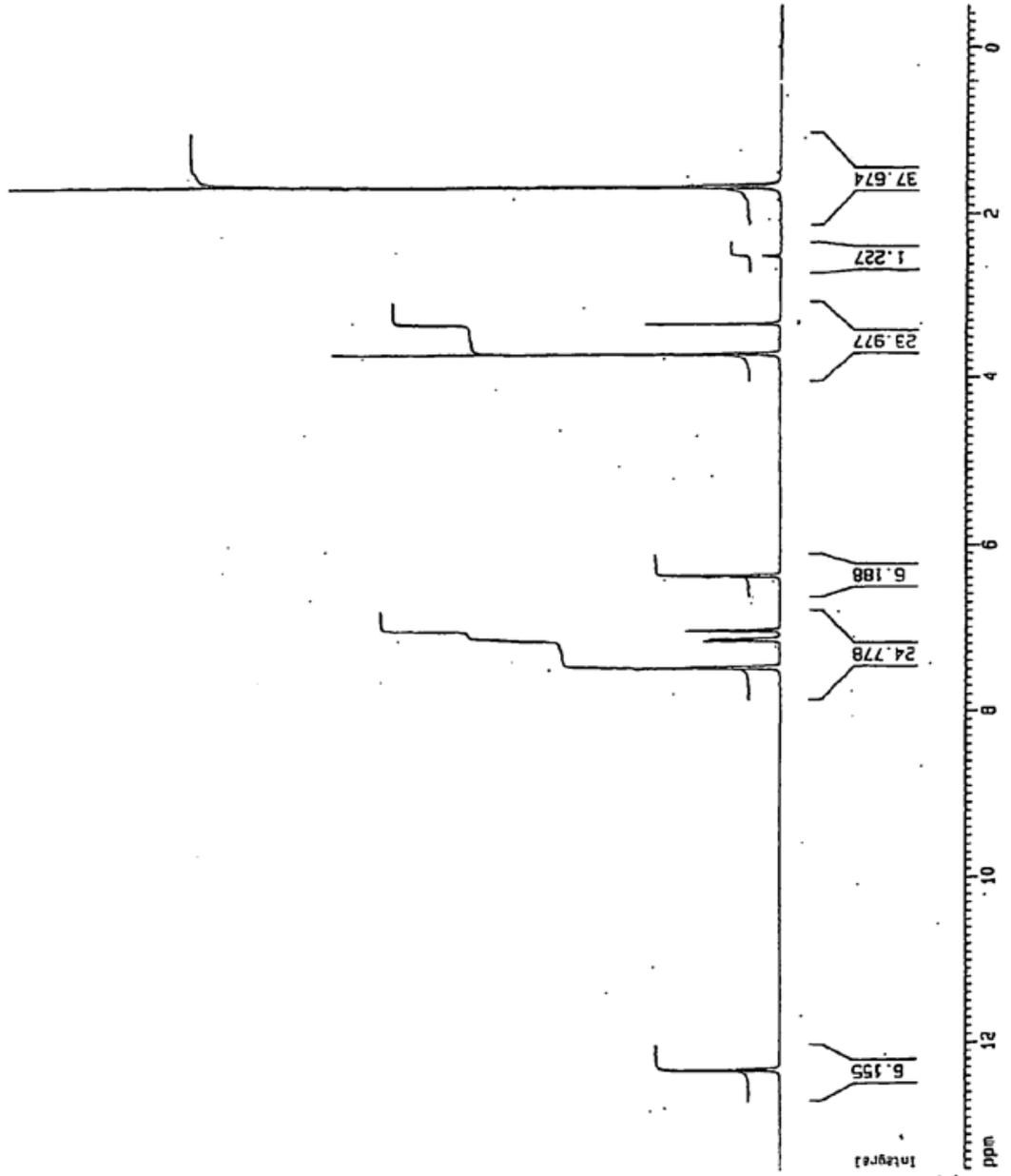
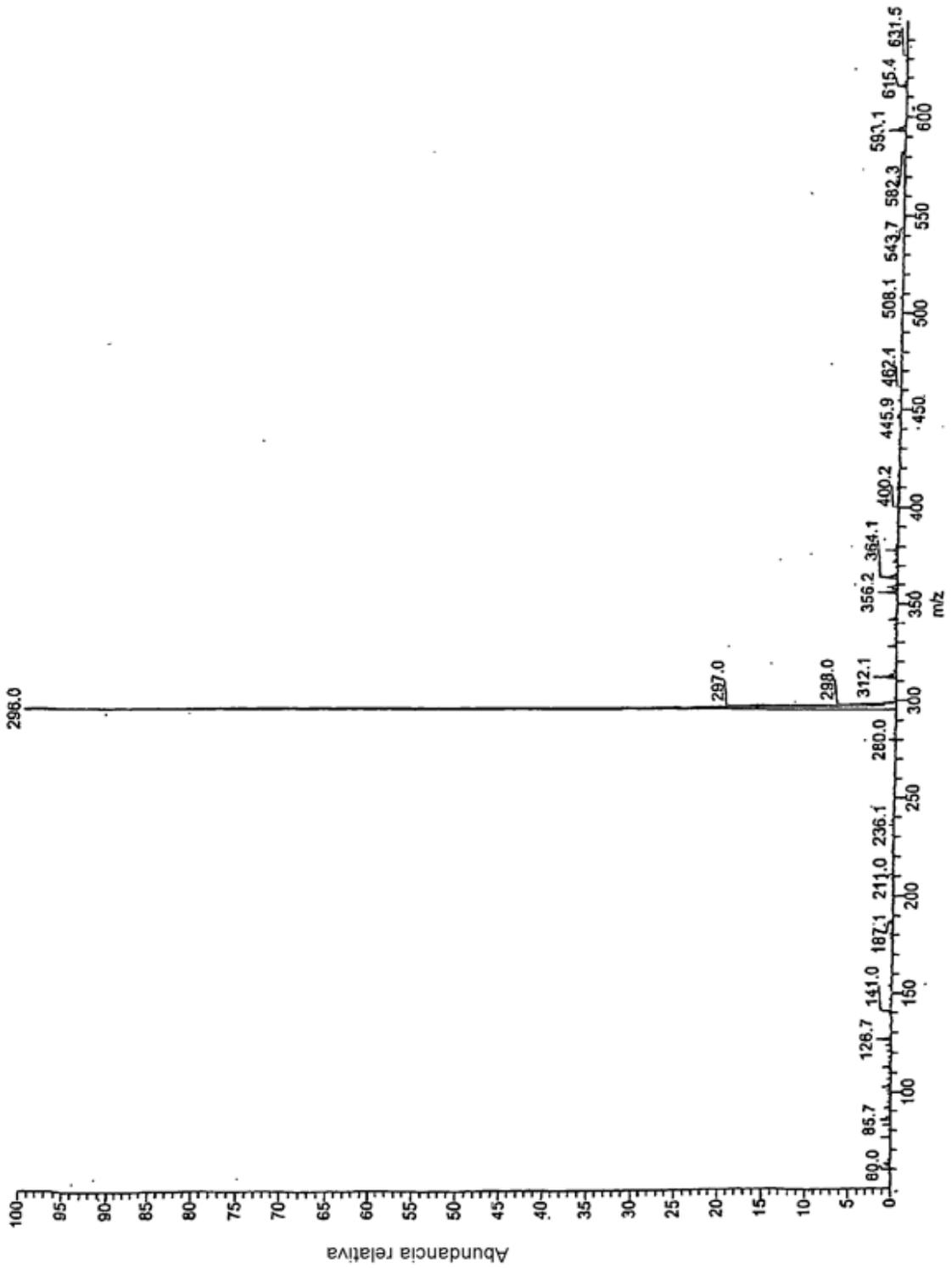
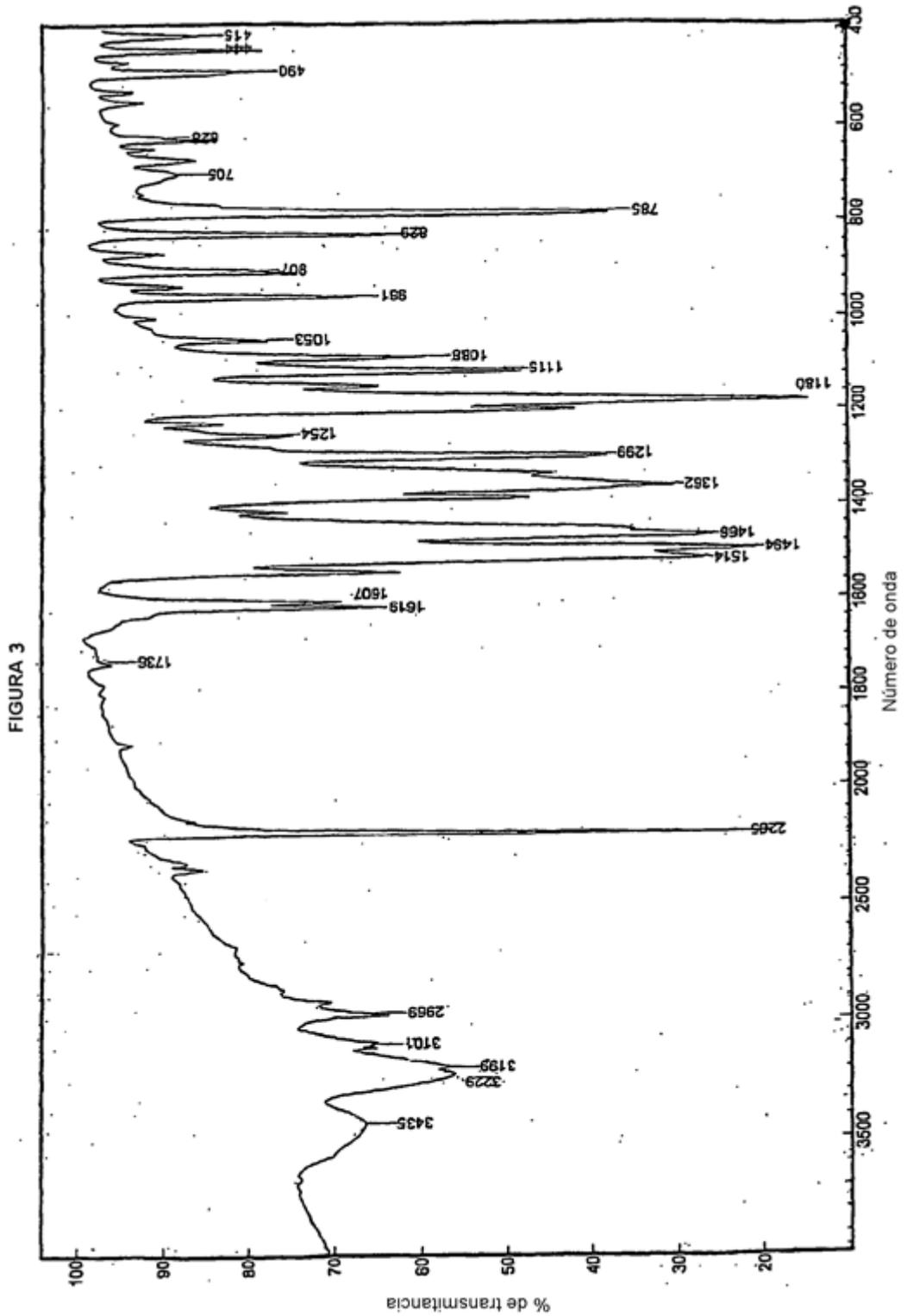


FIGURA 1

FIGURA 3





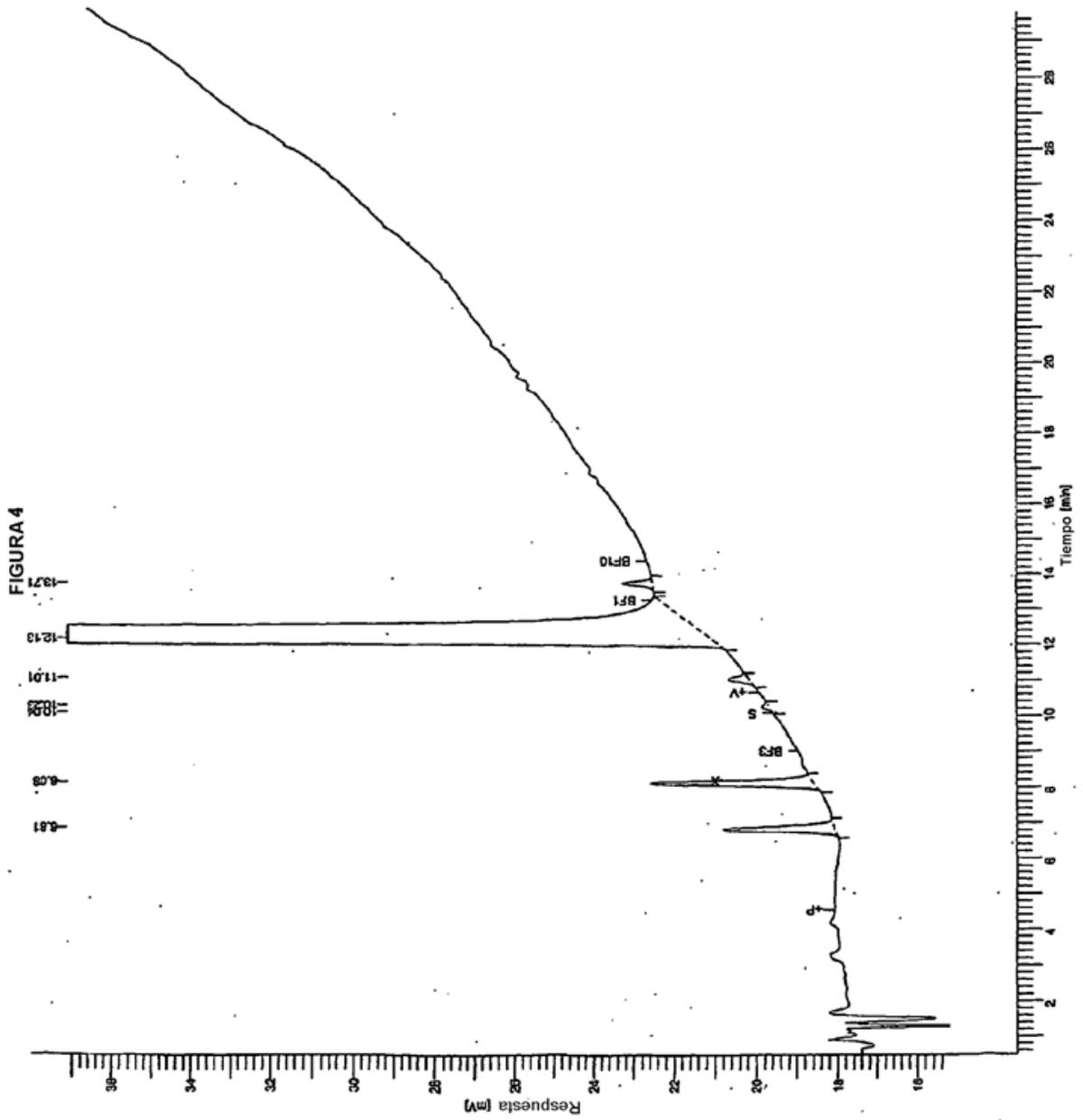


FIGURA 5

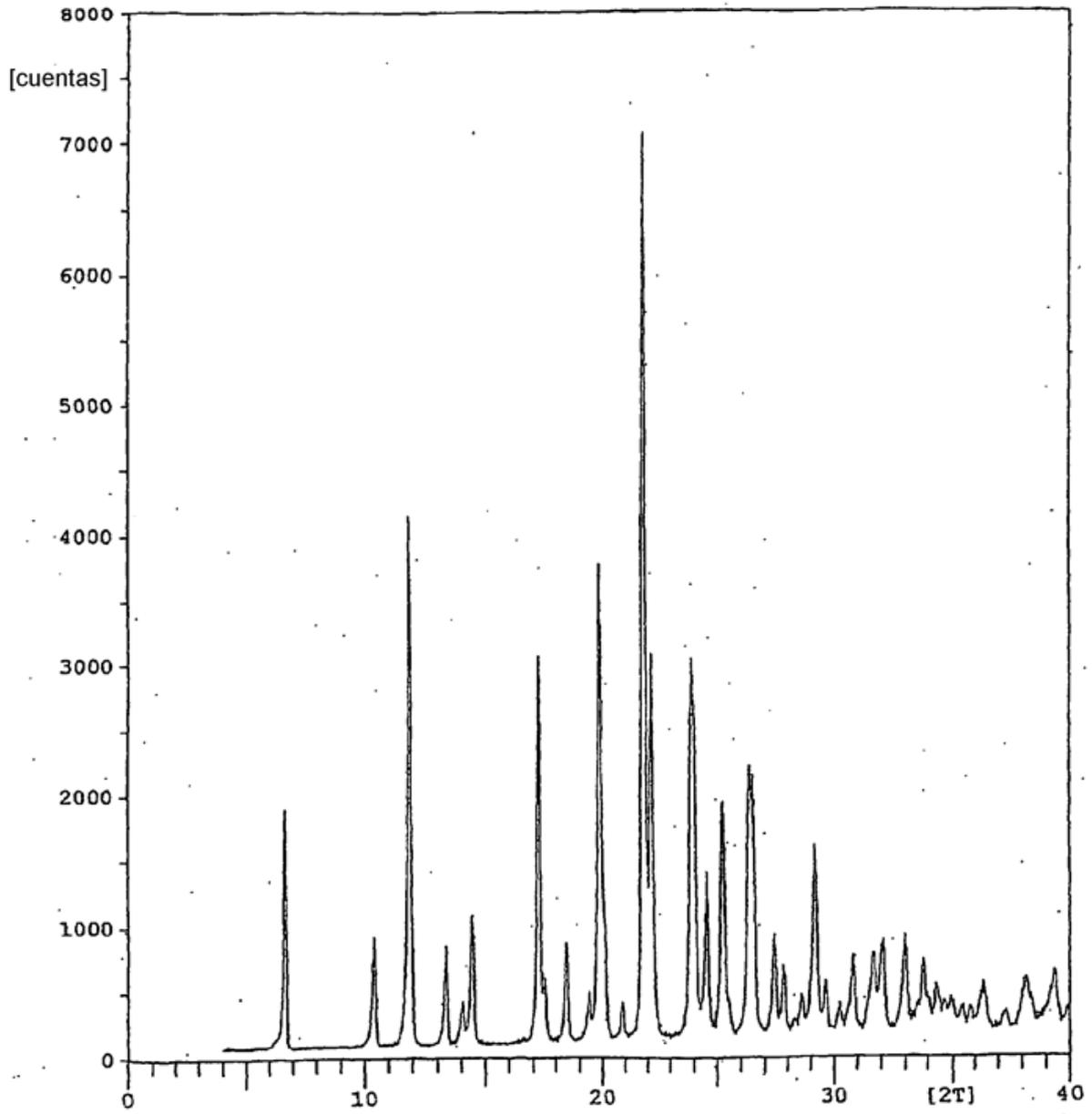


FIGURA 6

