



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 970**

51 Int. Cl.:
A61K 31/085 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05708125 .9**
96 Fecha de presentación : **19.01.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1718288**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.11.2006**

54 Título: **Formulaciones sólidas de ospemifeno.**

30 Prioridad: **23.02.2004 US 783024**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.09.2011

73 Titular/es: **HORMOS MEDICAL Ltd.**
Itäinen Pitkätatu 4 B
20520 Turku, FI

72 Inventor/es: **Lehtola, Veli-Matti y**
Halonen, Kaija

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 364 970 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

Formulaciones sólidas de ospemifeno

CAMPO DE LA INVENCIÓN

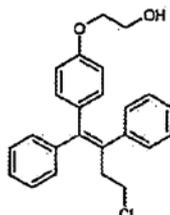
5 Esta invención se refiere a una formulación sólida de un fármaco que comprende granulados que contienen ospemifeno.

FUNDAMENTO DE LA INVENCIÓN

Se incorporan como referencia publicaciones y otros materiales utilizados en la presente memoria para aclarar el fundamento de la invención, y en particular, casos para proporcionar más detalles sobre la práctica.

10 Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (abreviadamente, "SERM" por la expresión inglesa *Selective Estrogen Receptor Modulators*) tienen propiedades tanto agonistas como antiagonistas de los estrógenos (Kauffman & Bryant, 1995). Los efectos pueden ser específicos de los tejidos, como en el caso del tamoxifeno y toremifeno, que tienen efectos estrogénicos en los huesos, efecto estrogénico parcial en el útero e hígado y efecto antiestrogénico puro en el cáncer de mama. El raloxifeno y el droloxifeno son similares al tamoxifeno y toremifeno, excepto que dominan sus propiedades antiestrogénicas. Basándose en la información publicada, es más probable
15 que muchos SERM provoquen síntomas menopáusicos que los eviten. Sin embargo, tienen otros beneficios importantes en mujeres mayores: reducen el colesterol total y el de las LDL, disminuyendo así el riesgo de enfermedades cardiovasculares, y pueden evitar la osteoporosis e inhibir el desarrollo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. También están en proceso de desarrollo antiestrógenos casi puros.

El ospemifeno es el isómero Z del compuesto de fórmula (I)



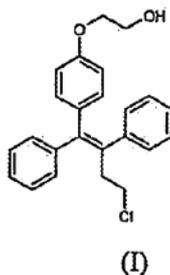
(I)

20 y es uno de los metabolitos principales del toremifeno; se sabe que es un agonista y antagonista de los estrógenos (Kangas, 1990; Publicaciones de patentes internacionales WO 96/07402 y WO 97/32574). El compuesto se denomina también (desaminohidroxi)toremifeno y se conoce también por el código FC-1271a. El ospemifeno tiene efectos estrogénicos y antiestrogénicos relativamente débiles en los ensayos hormonales clásicos (Kangas, 1990). Tiene
25 acciones anti-osteoporosis y reduce los niveles de colesterol total y de las LDL tanto en modelos experimentales como en voluntarios humanos (Publicaciones de patentes internacionales WO 96/07402 y WO 97/32574). Tiene también actividad antitumoral en una etapa precoz del desarrollo de cáncer de mama en un modelo animal con cáncer de mama. El ospemifeno es también el primer SERM que ha mostrado tener efectos beneficiosos en síndromes climatéricos en mujeres sanas. El uso de ospemifeno para el tratamiento de ciertos trastornos climatéricos en
30 mujeres postmenopáusicas, principalmente sequedad vaginal y disfunción sexual, está descrito en el documento WO 02/07718. La solicitud de patente publicada WO 03/103649 describe el uso de ospemifeno para inhibición de la atrofia y para el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos atróficos en mujeres, especialmente en mujeres durante o después de la menopausia.

OBJETO Y RESUMEN DE LA INVENCIÓN

35 Un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación sólida mejorada de un fármaco que contiene ospemifeno, en la que se ha mejorado esencialmente la disolución del fármaco.

Por consiguiente, la invención se refiere a una formulación sólida de un fármaco que comprende granulados que contienen de 30 a 90 mg de ospemifeno de fórmula (I)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o más excipientes intragranulares, en la que al menos un excipiente intragranular es un disgregante.

BREVE DESCRIPCIÓN DEL DIBUJO

- 5 La Figura 1 muestra la disolución frente al tiempo de ospemifeno procedente de comprimidos preparados por compresión directa de los ingredientes (rombos) y procedente de comprimidos preparados a partir de granulados que comprenden el fármaco (cuadrados).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Granulación:

- 10 La granulación es un proceso en el que se hace que se adhieran partículas de polvo primarias para formar entidades mayores de multipartículas denominadas gránulos. Los gránulos farmacéuticos tienen típicamente un intervalo de tamaños entre 0,2 y 4,0 mm, dependiendo de su uso posterior. En la mayoría de los casos este uso será la producción de comprimidos o cápsulas cuando se hayan formado los gránulos como producto intermedio y tengan un intervalo de tamaños típico entre 0,2 y 0,5 mm.

- 15 Las razones principales para la granulación son:

- Prevención de la segregación de los constituyentes de la mezcla en polvo. La segregación o desmezclamiento se debe principalmente a las diferencias entre el tamaño o densidad de los componentes de la mezcla, concentrándose las partículas más pequeñas y/o más densas en la base o en un recipiente estando las mayores y/o menos densas por encima de ellas. Una granulación ideal contendrá en cada gránulo todos los constituyentes de la mezcla en la proporción correcta y no se producirá la segregación de los ingredientes.

- Mejora de las propiedades de flujo de la mezcla. Muchos polvos, debido a su pequeño tamaño de partícula, su forma irregular o sus características superficiales, son cohesivos y no fluyen bien. Un mal flujo generalmente dará como resultado una amplia variación del peso en el producto final debido a un relleno variable de las matrices de los comprimidos, etc.

- Mejora las características de compactación de la mezcla. Algunos polvos son difíciles de compactar incluso aunque se incluya en la mezcla un adhesivo fácilmente compactable, pero gránulos de la misma formulación se compactan con frecuencia más fácilmente y producen comprimidos más sólidos.

También pueden mencionarse otras razones: la reducción de polvo cuando se manipulan sustancias en polvo, evitar la adherencia de materiales ligeramente higroscópicos cuando se almacenan.

- 30 Los métodos de granulación se pueden dividir en dos tipos: granulación en húmedo y granulación en seco. En una formulación adecuada además del fármaco serán necesarios varios excipientes diferentes. Los tipos comunes son diluyentes, para producir un peso de dosis unitaria de una magnitud adecuada, y agentes disgregantes, que se añaden para conseguir la rotura del gránulo cuando alcanza un medio líquido, por ejemplo por ingestión por el paciente. También pueden añadirse adhesivos en forma de polvo seco, particularmente si se emplea granulación en seco.
- 35 Estos ingredientes se mezclarán antes de la granulación.

Los excipientes de los granulados se denominan también excipientes intragranulares. Cuando se formulan los granulados para las formulaciones finales, se añadirán los excipientes. Los excipientes fuera de los granulados se denominan excipientes extragranulares.

- 40 En los métodos de granulación en seco, las partículas en polvo primarias se agregan bajo alta presión. Existen dos procesos principales: bien se produce un comprimido grande (tarugo) en una prensa de formación de comprimidos de acción enérgica o el polvo se comprime entre dos rodillos para producir una lámina de material (compactación por rodillos). Estos productos intermedios se rompen por una técnica de molienda adecuada. La granulación en seco se utiliza para fármacos que son sensibles a la humedad.

- 45 La granulación en húmedo implica la aglomeración de una mezcla de partículas de polvo primarias secas utilizando un fluido granulante. El fluido contiene un disolvente que debe ser volátil y no tóxico de modo que pueda ser elimi-

nado por secado. Líquidos típicos incluyen agua, etanol e isopropanol, solos o en combinación. El líquido de granulación se puede utilizar solo o, más generalmente, como un disolvente que contiene un adhesivo disuelto (agente de unión) que se usa para asegurar la adhesión de las partículas una vez que se ha secado el gránulo. Se hace pasar la masa húmeda por un tamiz para producir gránulos húmedos que se secan a continuación. Una etapa posterior de tamizado rompe los aglomerados y separa el material fino.

Ensayo de disolución:

El ensayo de disolución *in vitro* sirve como una herramienta importante para caracterizar la calidad biofarmacéutica de un producto en diferentes etapas en su ciclo vital. En el desarrollo precoz del fármaco, las propiedades de disolución *in vitro* sirven para elegir entre diferentes candidatos de formulación alternativos para un desarrollo adicional y para la evaluación de principios activos/sustancias farmacéuticas. Por otra parte, los datos de disolución *in vitro* serán de gran importancia para evaluar los cambios del sitio de producción, del proceso de fabricación o de la formulación y para ayudar a tomar la decisión de si son necesarios estudios de biodisponibilidad.

La absorción del fármaco a partir de una forma de dosificación sólida después de administración oral depende de la liberación del principio activo del producto farmacéutico, la disolución o solubilización del fármaco en condiciones fisiológicas y la permeabilidad a través del tubo gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estas dos primeras etapas, la disolución *in vitro* puede ser importante para la predicción del comportamiento *in vivo*. Basándose en esta consideración general, los ensayos de disolución *in vitro* para la liberación inmediata de formas de dosificación orales sólidas, tales como comprimidos y cápsulas, se utilizan para a) evaluar la calidad lote a lote de un producto farmacéutico; b) guiar el desarrollo de nuevas formulaciones; y c) garantizar la continuidad de la calidad y comportamiento del producto después de ciertos cambios, tales como cambios en la formulación, proceso de fabricación, sitio de fabricación y la ampliación de la escala de un proceso de fabricación.

Comparaciones de los perfiles de disolución:

Los perfiles de disolución se pueden considerar similares en virtud de 1) similitud total de los perfiles y 2) similitud en cada momento en las muestras de disolución. Las comparaciones de los perfiles de disolución se pueden realizar usando métodos independientes o dependientes del modelo.

El factor de similitud f_2 es una transformación en raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medida de la similitud de la disolución en porcentaje (%) entre dos curvas. El factor de similitud se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula

$$f_2 = 50 \cdot \log \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \cdot \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2}}$$

donde n es el número de momentos de muestreo; R_t es la cantidad de fármaco liberado de un lote de referencia en el momento t y T_t es la cantidad de fármaco liberado de un lote de ensayo en el momento t . Para curvas consideradas similares, f_2 debe ser próximo a 100. Generalmente, valores de f_2 mayores que 50 garantizan la igualdad o equivalencia de las dos curvas, es decir igualdad de comportamiento entre el producto de referencia y el producto de ensayo.

En la formulación del fármaco de acuerdo con esta invención, el excipiente intragranular puede estar compuesto de uno o más ingredientes, que pueden pertenecer a la misma o diferentes categorías de excipientes. Al menos un excipiente intragranular es un disgregante o una mezcla de varios disgregantes; un diluyente o una mezcla de varios diluyentes; o un aglutinante o una mezcla de varios aglutinantes. El excipiente intragranular puede ser también una combinación de al menos un diluyente y al menos un aglutinante; una combinación de al menos un diluyente y al menos un disgregante; una combinación de al menos un disgregante y al menos un aglutinante; o una combinación de al menos un diluyente, al menos un disgregante y al menos un aglutinante.

Como ejemplos típicos no limitativos de disgregantes adecuados se pueden mencionar povidona, crospovidona, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, ácido alginico, croscarmelosa sódica, almidón-glicolato sódico, almidón, formaldehído-caseína o sus combinaciones.

Como ejemplos típicos no limitativos de diluyentes adecuados se pueden mencionar maltosa, maltodextrina, lactosa, fructosa, dextrina, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, sorbitol, sacarosa, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, dextratos, manitol, fosfato cálcico o sus combinaciones.

Como ejemplos típicos no limitativos de aglutinantes adecuados se pueden mencionar goma arábica, dextrina, almidón, povidona, carboximetilcelulosa, goma guar, glucosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polimetacrilatos, maltodextrina, hidroxietilcelulosa o sus combinaciones.

Los granulados se pueden preparar bien por granulación en seco o por granulación en húmedo de acuerdo con la tecnología conocida. Los disolventes adecuados en la granulación en húmedo son, por ejemplo, agua o etanol.

La formulación sólida final de un fármaco puede ser cualquier formulación sólida adecuada, tal como comprimidos,

- 5 cápsulas, granulados tales como granulados envasados en unidades de dosificación adecuadas, comprimidos oblongos, trociscos y similares. Se debe entender que el término "comprimido" abarca cualquier clase de comprimidos, tales como comprimidos sin recubrimiento, comprimidos recubiertos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos efervescentes, liofilizados orales, comprimidos bucodispersables, comprimidos gastrorresistentes, comprimidos de liberación prolongada, comprimidos de liberación modificada, comprimido masticable, gomas orales y píldoras. Se debe entender que los granulados abarcan también granulados efervescentes, gastrorresistentes, de liberación prolongada y de liberación modificada. También se debe entender que la cápsula abarca las cápsulas gastrorresistentes, de liberación prolongada y de liberación modificada.
- 10 La formulación puede ser por ejemplo una cápsula que comprende los granulados encapsulados en una envoltente hecha de gelatina o similar. La formulación puede comprender además de los granulados un lubricante extragranular. Un lubricante típico es, por ejemplo, estearato cálcico, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, un aceite vegetal, poloxámero, un aceite mineral, lauril-sulfato sódico, estearil-fumarato sódico, estearato de zinc y sus combinaciones. La formulación puede contener también otros excipientes extragranulares, por ejemplo diluyentes.
- 15 La formulación de fármaco puede ser alternativamente un comprimido que comprende los granulados en combinación con uno o más excipientes extragranulares. Los excipientes extragranulares pueden ser uno o más disgregantes, uno o más diluyentes, uno o más aglutinantes, uno o más lubricantes o sus combinaciones. El disgregante extragranular puede ser uno de los disgregantes antes mencionado o sus combinaciones. Similarmente, los diluyentes extragranulares, aglutinantes y lubricantes se pueden seleccionar de los antes mencionados.
- 20 El comprimido puede comprender también otros ingredientes extragranulares, tales como agentes aromatizantes, agentes colorantes, conservantes, auxiliares de suspensión y cargas.
- Los granulados comprenden preferiblemente uno o más disgregantes en el intervalo de 0,1 a 10, preferiblemente 0,1 a 4% en peso de los granulados y uno o más diluyentes en el intervalo de 20 a 80% en peso de los granulados.
- 25 Si los granulados se procesan en comprimidos, tales comprimidos pueden contener, por ejemplo, disgregantes extragranulares en el intervalo de 0,1 a 25%, lubricantes 0,1 a 2 %, granulados que contienen fármacos en el intervalo de 20 a 80%, y la parte restante diluyentes opcionalmente en combinación con otros ingredientes, tales como aglutinantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, conservantes, auxiliares de suspensión, cargas y similares. Los porcentajes son todos en % en peso del comprimido.
- 30 La formulación de fármaco mejorada de acuerdo con esta invención es particularmente útil cuando se tratan mujeres durante o después de la menopausia. Sin embargo, el método de acuerdo con la invención no está restringido a mujeres de este grupo de edad.
- 35 El tamaño de partículas del ospemifeno en los granulados es importante para obtener una buena disolución. Preferiblemente al menos 90% de la sustancia farmacéutica tendrá un tamaño de partículas inferior a 250 micrómetros. Más preferiblemente, 90% de la sustancia farmacéutica tendrá un tamaño de partículas inferior a 150 micrómetros, y 50% de la sustancia farmacéutica tendrá un tamaño de partículas inferior a 25 micrómetros. Especial y preferiblemente, 90% de la sustancia farmacéutica tendrá un tamaño de partículas inferior a 50 micrómetros, y 50% de la sustancia farmacéutica tendrá un tamaño de partículas inferior a 15 micrómetros.
- La expresión "tamaño de partículas" se refiere al diámetro de partículas o en el caso de que las partículas no sean esféricas a la extensión más grande en una dirección de las partículas.
- 40 La formulación de fármaco mejorada de acuerdo con esta invención es útil en cualquier aplicación de ospemifeno, especialmente cuando el compuesto se usa para el tratamiento o prevención de osteoporosis o para el tratamiento o prevención de síntomas relacionados con la atrofia de la piel o atrofia epitelial o mucosal.
- 45 Una forma particular de atrofia que puede ser inhibida administrando ospemifeno es la atrofia urogenital. Los síntomas relacionados con la atrofia urogenital se pueden dividir en dos subgrupos: síntomas urinarios y síntomas vaginales. Como ejemplos de síntomas urinarios se pueden mencionar trastornos de la micción, disuria, hematuria, frecuencia urinaria, sensación de urgencia, infecciones de las vías urinarias, inflamación de las vías urinarias, nicturia, incontinencia urinaria, incontinencia imperiosa y pérdidas involuntarias de orina. Como ejemplos de síntomas vaginales se pueden mencionar irritación, picor, escozor, descarga de mal olor, infección, leucorrea, prurito vulvar, sensación de presión y hemorragia poscoital.
- 50 De acuerdo con los datos previos, la dosis clínica óptima de ospemifeno se espera que sea superior a 25 mg diariamente e inferior a 100 mg diariamente. Se ha sugerido una dosis diaria particularmente preferida en el intervalo de 30 a 90 mg. A dosis superiores (100 y 200 mg diariamente), el ospemifeno muestra propiedades más similares a las del tamoxifeno y toremifeno. Debido a la biodisponibilidad aumentada de acuerdo con el método de esta invención, se puede predecir que se puede conseguir el mismo efecto terapéutico con dosis inferiores a las recomendadas anteriormente.
- 55 La invención se describirá ahora con más detalle en el siguiente apartado experimental no restrictivo.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Se prepararon dos comprimidos diferentes de ospemifeno. Uno de ellos estaba hecho de granulados de ospemifeno, que a su vez estaban preparados por el método en húmedo, y el otro comprimido estaba hecho por compresión directa de los ingredientes.

La composición de los dos comprimidos se da a continuación:

Nombres de los ingredientes	Cantidad (%) GRANULACIÓN	Cantidad (%) COMPRESION DIRECTA	Función
Ospemifeno	30	30	Principio activo
Almidón pregelatinizado	38	38	Diluyente
Almidón de maíz	25	25	Diluyente
Povidona	2	2	Aglutinante
Almidón-glicolato de sodio	4	4	Disgregante
Estearato de magnesio	1	1	Lubricante
Agua purificada*	25	-	Disolvente

5

* Se evapora durante el proceso de fabricación.

Los comprimidos se sometieron a un ensayo de disolución de acuerdo con el método de la paleta USP 24 usando toma de muestra manual. Un comprimido se colocó en cada uno de doce recipientes que contenían 900 ml de dodecil-sulfato de sodio al 2%. El pH fue 9,8. Después de 5, 15, 30, 60, 120, 180, 120 y 240 minutos, se retiraron manualmente 10 ml de los recipientes de disolución. Las muestras se filtraron inmediatamente y se analizaron espectroscópicamente usando una celda de flujo pasante de 2 mm en un espectrofotómetro asociado a un ordenador. La concentración de ospemifeno en la solución de muestra se determinó por comparación de la absorbancia a 238 nm con la de una solución patrón. Los resultados se muestran en la Figura 1. El factor de similitud calculado f_2 fue 36, que significa que los perfiles de disolución de los dos comprimidos son muy diferentes.

10

La Figura 1 muestra que el comprimido que contiene granulados mejora significativamente la disolución de ospemifeno, en comparación con comprimidos fabricados por compresión directa.

15

Se apreciará que los métodos de la presente invención se pueden incorporar en la forma de una variedad de realizaciones, de las cuales se describen en la presente memoria solo unas cuantas. Será evidente para los expertos en la técnica que existen otras realizaciones y que no se apartan del espíritu de la invención. Por tanto, las realizaciones descritas son ilustrativas y no deben interpretarse como restrictivas.

20

REFERENCIAS

Kangas L. *Biochemical and pharmacological effects of toremifene metabolites*. *Cancer Chemother Pharmacol* 27:8-12, 1990.

Kauffman RF, Bryant HU. *Selective estrogen receptor modulators*. *Drug News Perspect* 8: 531-539, 1995.

25

REIVINDICACIONES

1. Una formulación sólida de un fármaco, que comprende granulados que contienen 30 a 90 mg de ospemifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con una o más excipientes intragranulares, en donde al menos un excipiente intragranular es un disgregante.
- 5 2. La formulación de fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ospemifeno es una base libre.
3. La formulación de fármaco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el disgregante se selecciona del grupo que consiste en povidona, crospovidona, carboximetil-celulosa, metilcelulosa, ácido alginico, croscarmelosa sódica, almidón-glicolato sódico, almidón, formaldehído-caseína y sus combinaciones.
- 10 4. La formulación de fármaco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde al menos un excipiente intragranular es un diluyente.
5. La formulación de fármaco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde al menos un excipiente intragranular es un aglutinante.
6. La formulación de fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el excipiente intragranular es:
- 15 - una combinación de al menos un diluyente y al menos un disgregante;
 - una combinación de al menos un disgregante y al menos un aglutinante; o
 - una combinación de al menos un diluyente, al menos un disgregante y al menos un aglutinante.
7. La formulación de fármaco de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el disgregante está en el intervalo de 0,1 a 10% en peso de los granulados.
- 20 8. La formulación de fármaco de acuerdo con la reivindicación 4 en donde el diluyente se selecciona del grupo que consiste en maltosa, maltodextrina, lactosa, fructosa, dextrina, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, sorbitol, sacarosa, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, dextratos, manitol, fosfato cálcico y sus combinaciones.
- 25 9. La formulación de fármaco de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en goma acacia, dextrina, almidón, povidona, carboximetilcelulosa, goma guar, glucosa, hidroxipropil-metilcelulosa, metilcelulosa, polimetacrilatos, maltodextrina, hidroxietil-celulosa y sus combinaciones.
10. La formulación de fármaco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde los granulados se fabrican por granulación en seco.
- 30 11. La formulación de fármaco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde los granulados se fabrican por granulación en húmedo.
12. La formulación de fármaco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la formulación es una cápsula que comprende los granulados encapsulados en una envoltente.
13. La formulación de fármaco de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la formulación comprende un lubricante extragranular.
- 35 14. La formulación de fármaco de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato cálcico, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, un aceite vegetal, poloxámero, un aceite mineral, lauril-sulfato sódico, estearil-fumarato sódico, estearato de zinc y sus combinaciones.
- 40 15. La formulación de fármaco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la formulación es un comprimido que comprende los granulados en combinación con una o más excipientes extragranulares.
16. La formulación de fármaco de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el excipiente extragranular se selecciona del grupo que consiste en uno o más disgregantes, uno o más diluyentes, uno o más aglutinantes, uno o más lubricantes y sus combinaciones.
- 45 17. La formulación de fármaco de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el disgregante extragranular se selecciona del grupo que consiste en povidona, crospovidona, carboximetil-celulosa, metilcelulosa, ácido alginico, croscarmelosa sódica, almidón-glicolato sódico, almidón, formaldehído-caseína y sus combinaciones.
- 50 18. La formulación de fármaco de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el diluyente extragranular se selecciona del grupo que consiste en maltosa, maltodextrina, lactosa, fructosa, dextrina, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, sorbitol, sacarosa, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, dextratos, manitol, fosfato cálcico y sus combinaciones.

19. La formulación de fármaco de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el aglutinante extragranular se selecciona del grupo que consiste en goma acacia, dextrina, almidón, povidona, carboximetilcelulosa, goma guar, glucosa, hidroxipropil-metilcelulosa, metilcelulosa, polimetacrilatos, maltodextrina, hidroxietil-celulosa y sus combinaciones.

5 20. La formulación de fármaco de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el lubricante extragranular se selecciona del grupo que consiste en estearato cálcico, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, un aceite vegetal, poloxámero, un aceite mineral, lauril-sulfato sódico, estearil-fumarato sódico, estearato de zinc y sus combinaciones.

10 21. Una formulación de fármaco sólida que comprende granulados que comprende, los ingredientes siguientes:

Nombres de los ingredientes	Cantidad (%) GRANULACIÓN	Cantidad (%) COMPRESION DIRECTA	Función
Ospemifeno	30	30	Principio activo
Almidón pregelatinizado	38	38	Diluyente
Almidón de maíz	25	25	Diluyente
Povidona	2	2	Aglutinante
Almidón-glicolato de sodio	4	4	Disgregante
Estearato de magnesio	1	1	Lubricante
Agua purificada*	25	-	Disolvente

*Se evapora durante el proceso de fabricación.

en donde al menos 80% de la formulación se disuelve en 30 minutos después de someter dicha formulación a un ensayo de disolución a pH 9,8 de acuerdo con el método de la paleta USP 24.

15 22. La formulación de fármaco de acuerdo con la reivindicación 21, en donde los granulados se fabrican por granulación en húmedo.

23. Un método de preparar ospemifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende granular una forma de partículas de ospemifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde 90% de las partículas del ospemifeno tienen un tamaño inferior a 50 micrómetros y 50% de las partículas tienen un tamaño inferior a 15 micrómetros con uno o más excipientes intragranulares.

20 24. El método de acuerdo con la reivindicación 23, en donde los granulados se fabrican por granulación en húmedo.

25 25. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 o 24, en donde el excipiente intragranular es un disgregante.

26. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en donde el excipiente intragranular está dentro del intervalo de 0,1 a 10% en peso de los granulados.

27. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 o 26, en donde el disgregante se selecciona del grupo que consiste en povidona, crospovidona, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, ácido alginico, croscarmelosa sódica, almidón-glicolato-sódico, almidón, formaldehído-caseína y sus combinaciones.

30 28. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, en donde el ospemifeno está presente en una cantidad de 30 a 90 mg.

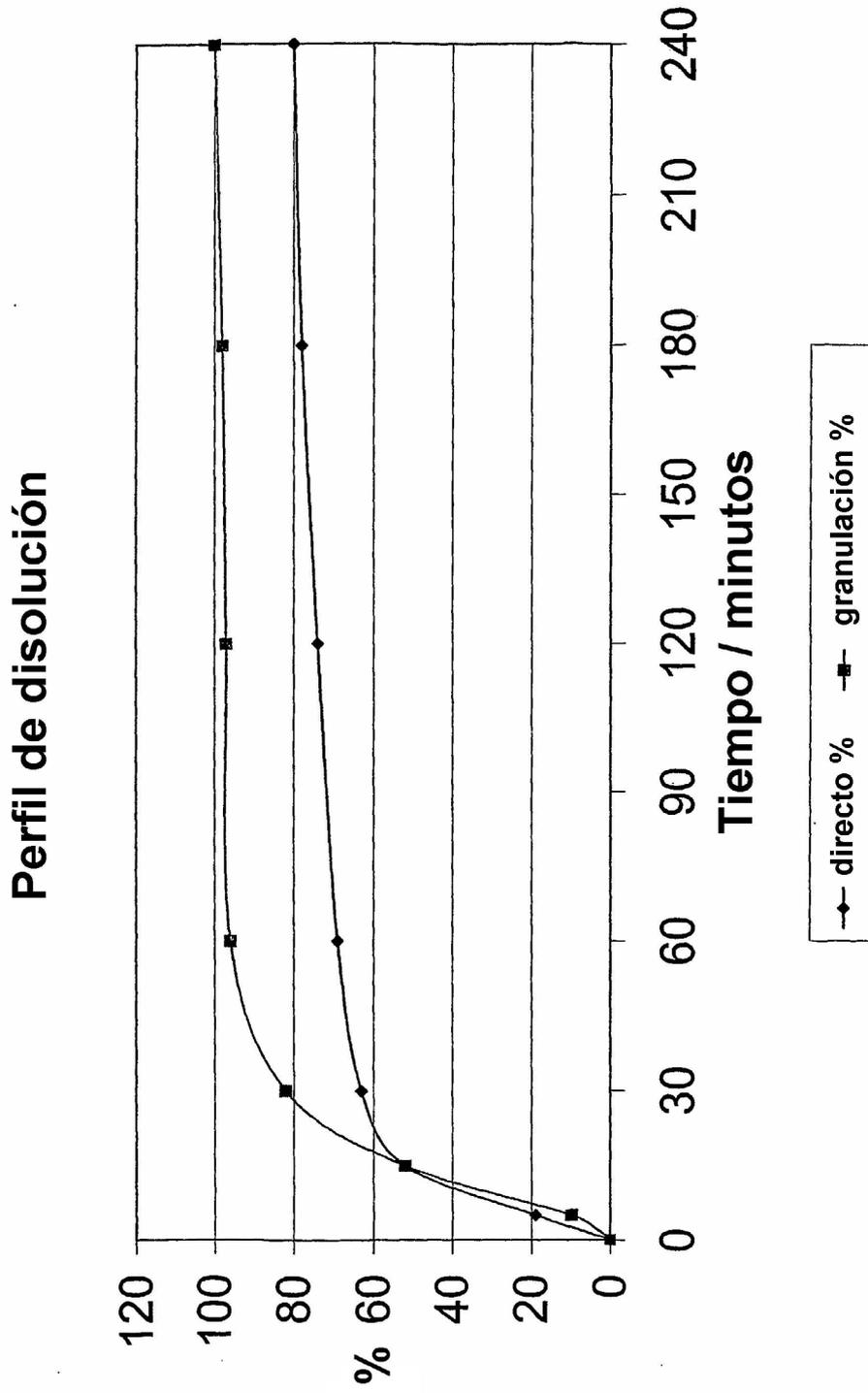


FIG.1