

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 123**

51 Int. Cl.:

A61K 9/30 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2003 E 03764059 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **01.06.2005 EP 1534248**

54 Título: **Comprimido de lasofoxifeno y su recubrimiento**

30 Prioridad:

10.07.2002 US 395090 P

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

08.02.2013

73 Titular/es:

**PFIZER PRODUCTS INC. (100.0%)
EASTERN POINT ROAD
GROTON, CT 06340, US**

72 Inventor/es:

GIERER, DANIEL S.

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio

ES 2 395 123 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

Comprimido de lasofoxifeno y su recubrimiento.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 **[0001]** La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas con distribución y potencia uniforme del medicamento que utilizan lasofoxifeno como ingrediente activo y que contiene un dióxido de silicio para reducir la pérdida del ingrediente activo durante el proceso de fabricación. Se revelan también métodos para utilización en la fabricación de tales composiciones.

ANTECEDENTES

10 **[0002]** US 5,552,412 describe un tipo de moduladores selectivos del receptor de estrógeno potentes y oralmente activos (SERMS) (por ejemplo, derivados de tetrahidronaftaleno-2-ol) los cuales son útiles en el tratamiento o prevención de cáncer de mama, osteoporosis, obesidad, enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia, endometriosis y enfermedad de próstata. Estos SERMS particulares son de interés debido a su biodisponibilidad oral mejorada respecto a los SERMS actuales comercialmente disponibles (por ejemplo raloxifeno). Los SERMS que se describen en la US 5,552,412 son muy potentes permitiendo así formas de dosificación bajas. Sin embargo, la formulación de composiciones en el intervalo inferior de dosis presenta un desafío para mantener potencia y uniformidad constantes en el proceso de fabricación del producto del medicamento. Un asunto de particular preocupación es la pérdida del ingrediente activo por adherencia a o absorción sobre superficies de metal a las cuales se expone el SERM activo durante el paso de mezclado (por ejemplo, contacto con los álabes mezcladores y superficies del recipiente). Aunque uno puede eficazmente implementar un paso manual de cepillado para recuperar el ingrediente activo adherido a las superficies de metal en el equipo a pequeña escala, un paso manual de cepillado ni es eficiente ni deseable en un medio de producción a escala. Los procesos líquidos pueden minimizar los problemas de pérdida del medicamento durante la fabricación del producto de medicamento; sin embargo, los compuestos que son sensibles a la oxidación (por ejemplo, derivados de tetrahidronaftaleno-2-ol) hacen que los procesos líquidos sean muy difíciles de realizar sin degradación del ingrediente activo. Por tanto, existe la necesidad de una formulación y un proceso mejorados que minimizaría la adherencia de los ingredientes activos sobre superficies metálicas durante la fabricación de medicamentos, en particular, aquéllos con un contenido bajo de dosificación. WO 02087546A, que es estado de la técnica de acuerdo con el Art.54 (3) EPC pertinente únicamente a la cuestión de novedad, no describe un comprimido recubierto por una película como se especifica en la presente reivindicación 1.

30 RESUMEN

[0003] La presente invención proporciona un comprimido farmacéutico revestido de una película que consiste en un núcleo del comprimido, un recubrimiento opacificante y un recubrimiento pulido en donde el núcleo del comprimido contiene de 0,3 % p/p a 14,0 % p/p de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]-5,6,7,8- tetrahidronaftaleno-2-ol (también conocido como lasofoxifeno), o una sal, hidrato o solvato del compuesto farmacéuticamente aceptable, 3,0 % p/p de un desintegrante que es croscarmelosa de sodio; 0,5 % p/p de un deslizante, que es dióxido de silicio; 1,0 % p/p de un lubricante, que es estereato de magnesio y de 81,0 % p/p a 95,0 % p/p de un diluyente/relleno que es lactosa/celulosa microcristalina, el recubrimiento opacificante comprende Opadry II®, en donde el Opadry II® contiene monohidrato de lactosa, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, triacetina y FD&C Yellow No. 6 Aluminum Lake, y el recubrimiento pulido comprende Opadry clear®, en donde el Opadry clear® contiene hidroxipropilmetilcelulosa y triacetina.

[0004] En una realización el núcleo del comprimido comprende 0.3 % p/p de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]- 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; 70 % p/p de lactosa; 25 % p/p de celulosa microcristalina; 3 % p/p de croscarmelosa de sodio; 0.5 % p/p de dióxido de silicio; y 1.0 % p/p de estereato de magnesio.

45 **[0005]** En otra realización el núcleo del comprimido comprende 0,7 % p/p de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; 70 % p/p de lactosa; 25 % p/p de celulosa microcristalina; 3 % p/p de croscarmelosa de sodio; 0,5 % p/p de dióxido de silicio; y 1,0 % p/p de estereato de magnesio.

50 **[0006]** Concretamente el (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol está en forma de sal D-tartrato.

[0007] Además, la presente invención proporciona un método de fabricar una composición farmacéutica con distribución y potencia uniforme del medicamento. El método incluye (en el siguiente orden) los pasos de: (1) mezclar dióxido de silicio y al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, en un granulador de alta cizalladura durante un período de tiempo apropiado (unos 5 minutos) para producir una mezcla combinada; (2) añadir un ingrediente activo al granulador y mezclar durante un periodo de tiempo adicional (unos 10 hasta unos 15 minutos) para formar una mezcla activa; (3) transferir la mezcla activa del granulador a un mezclador; (4) como opción, añadir uno o más excipientes, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables a la mezcla

activa; y (5) mezclar durante un periodo de tiempo adecuado (unos 5 minutos) para formar una composición farmacéutica con distribución uniforme del ingrediente activo y potencia uniforme. La composición mezclada resultante puede entonces ser procesada además en una forma deseada de dosificación unitaria. En una forma de dosificación preferida, el ingrediente activo está presente en una cantidad de 0,01 hasta 10,0 mg por dosis unitaria (preferiblemente de 0.05 to 5.0 mg, más preferiblemente de 0,05 a 4,0 mg, más preferiblemente todavía de 0,1 a 3.5 mg, y más preferiblemente de 0,1 a 2,5 mg por dosis unitaria) y el dióxido de silicio está presente en una cantidad de 0,1 a 2% en peso de la forma de dosificación unitaria (más preferiblemente de 0,15 a 1.0% en peso de la forma de dosificación unitaria y más preferiblemente de 0,25 a 0,75% en peso de la forma de dosificación unitaria).

[0008] En otra realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica utilizando el método antes descrito. En particular, se proporciona una composición farmacéutica de baja dosificación que comprende lasofoxifeno, un dióxido de silicio, y al menos un excipiente, portador, o diluyente farmacéuticamente aceptable en donde el ingrediente activo está presente en una cantidad de menos del 4,0% p/p de ingrediente activo (más preferiblemente $\geq 0,01\%$ p/p de ingrediente activo y $< 4\%$ p/p de ingrediente activo, más preferiblemente todavía $\geq 0,01\%$ p/p de ingrediente activo y $\leq 3,5\%$ p/p de ingrediente activo, más preferiblemente $\geq 0,1\%$ p/p de ingrediente activo y $\leq 2,5\%$ p/p de ingrediente activo) y el dióxido de silicio está presente en una cantidad de 0,1 a 2 por ciento en peso.

[0009] En otra realización más de la presente invención, se proporciona un medicamento que se prepara por el método antes descrito en forma de dosificación unitaria, en particular una forma de dosificación baja.

Definiciones

[0010] Como aquí se usa, el término "distribución uniforme" se refiere a una mezcla combinada, que cumple los criterios de la FDA (Guidance for Industry ANDA's: Blend Uniformity Analysis, publicada Agosto 1999) de 10 muestras individuales de mezcla alcanzando el 90-110% de potencia de la fuerza teórica con una DER $< 5\%$ para todas las muestras de la mezcla.

[0011] El término "potencia uniforme" se refiere a una mezcla combinada que mantiene un nivel de actividad de la sustancia del medicamento mayor o igual que un 90% en todo el proceso de fabricación.

[0012] La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser químicamente y/o toxicológicamente compatible, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que es tratado con la misma.

[0013] El término "ingrediente activo" se refiere a un compuesto terapéuticamente activo, así como unas sales, hidratos y solvatos del compuesto farmacéuticamente aceptables.

[0014] El término "periodo de tiempo apropiado" o "periodo de tiempo adecuado" se refiere al periodo de tiempo necesario para alcanzar un efecto o resultado deseado. Por ejemplo, una mezcla puede mezclarse hasta que se alcance una distribución de potencia que está dentro de un intervalo cualitativo adecuado para una aplicación o uso dado de la mezcla combinada.

[0015] Como se usa aquí, el término "dosis unitaria" o "dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta que contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo calculada para producir un efecto terapéutico deseado. La dosis unitaria o dosificación unitaria puede estar en forma de un comprimido, cápsula, sobre, etc. referido aquí en el documento como una "forma de dosificación unitaria."

[0016] El término "liberación inmediata" se refiere a formas de dosificación farmacéutica que proporcionan liberación inmediatamente tras la administración del medicamento.

[0017] El término "liberación gradual" se refiere a formas de dosificación farmacéutica que evitan la liberación del medicamento tras la administración del medicamento hasta que haya pasado un cierto período de tiempo.

[0018] El término "liberación prolongada" se refiere a formas de dosificación farmacéutica que proporcionan sustancialmente liberación prolongada durante un periodo predeterminado de tiempo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0019] La presente invención proporciona un comprimido farmacéutico revestido de película que consta de un núcleo del comprimido, un recubrimiento opacificante y un recubrimiento pulido en donde el núcleo del comprimido contiene de 0.3 % p/p a 14.0 % p/p de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol (también conocido como lasofoxifeno), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto, 3.0 % p/p de un desintegrante que es croscarmelosa de sodio; 0.5 % p/p de un deslizante, que es dióxido de silicio; 1.0 % p/p de un lubricante, que es estereato de magnesio y de 81.0 % p/p a 95.0 % p/p de un diluyente/relleno que es lactosa/ celulosa microcristalina, el recubrimiento opacificante comprende Opadry II®, en donde el Opadry II® contiene lactosa monohidrato, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, triacetina y FD&C Yellow No. 6 Aluminum

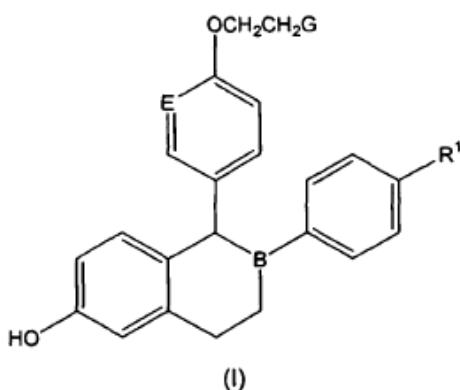
Lake, y el recubrimiento pulido comprende Opadry clear®, en donde el Opadry clear® contiene hidroxipropilmetilcelulosa y triacetina.

5 **[0020]** En una realización el núcleo del comprimido comprende 0.3 % p/p de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; 70 % p/p de lactosa; 25 % p/p de celulosa microcristalina; 3 % p/p de croscarmelosa de sodio; 0.5 % p/p de dióxido de silicio; y 1.0 % p/p de estereato de magnesio.

10 **[0021]** En otra realización el núcleo del comprimido comprende 0.7 % p/p de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; 70 % p/p de lactosa; 25 % p/p de celulosa microcristalina; 3 % p/p de croscarmelosa de sodio; 0.5 % p/p de dióxido de silicio; y 1.0 % p/p de estereato de magnesio.

[0022] Más específicamente el (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol está en forma de sal D-tartrato.

15 **[0023]** Además, la presente invención proporciona un proceso para mantener uniformidad y potencia durante la fabricación de una composición farmacéutica que contiene un ingrediente activo altamente potente. El proceso incluye un medio de reducir la pérdida de ingredientes activos que se adhieren a las superficies de metal del equipo durante el proceso de fabricación de una composición farmacéutica o medicamento. Los ingredientes activos de particular interés son compuestos SERM de la Fórmula (I) abajo:



20 donde E y B son seleccionados independientemente de CH y N; R1 es hidrógeno, hidroxí, fluoro o cloro; y G es



un promedicamento del mismo, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto.

25 **[0024]** Compuestos preferidos incluyen cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol; (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-ol; cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-ol; cis-1-[6'-pirrolodinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1 - (4'-pirrolidinoetoxifenil) - 2 - (4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4 tetrahidroisoquinolina; cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2- ol; y 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Un compuesto más preferido es cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol; o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto.

30

[0025] Los compuestos de la Fórmula (I) son compuestos muy potentes requiriendo así un trato especial para reducir la exposición del operador durante el proceso de fabricación. Además, los compuestos de la Fórmula (I)

pueden ser sensibles a la oxidación, lo que puede limitar o excluir el uso de líquidos y materiales que contengan contaminantes de peróxido (por ejemplo, polietilenglicoles) durante la fabricación del producto del medicamento. Métodos tradicionales para fabricar comprimidos utilizan normalmente un paso de granulación seca o húmeda antes de comprimirlo en un comprimido.

5 **[0026]** Los tipos de procesos de mezclado para una granulación en seco puede dividirse en dos grandes categorías: (i) por lotes, y (ii) continuos. El tipo más prevalente utilizado en la industria farmacéutica es el tipo de lotes, que mezcla un sublote o el lote total de una formulación en una vez. En una mezcladora de tipo lotes, el movimiento de las partículas se logra por rotación de toda la carcasa o cuerpo de la mezcladora. Para esquemas y una descripción de los diferentes tipos de mezcladoras de tipo por lotes, ver Formas de Dosificación Farmacéutica, Vol. 2, Lieberman, H.A., L. Lachman, y J.B. Schwartz (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, pp 40-57 (1990).

[0027] En un proceso de mezcla/molido/mezcla de granulación en seco, se emplean los siguientes pasos generalmente:

15 (1) pasar un ingrediente activo por un tamiz de tamaño apropiado y luego mezclar en una mezcladora (por ejemplo, una mezcladora de tambores gemelos) durante un periodo apropiado de tiempo para producir una mezcla combinada;

(2) filtrar una mezcla del excipiente a través de un tamiz de tamaño apropiado y añadir una parte de la mezcla del excipiente filtrado a la mezcladora que contiene el ingrediente activo;

(3) mezclar la mezcla durante un periodo apropiado de tiempo;

(4) filtrar la mezcla activa por un tamiz del tamaño apropiado;

20 (5) cargar una mezcladora con la mitad de la mezcla restante del excipiente mezclado seguido por la mezcla activa filtrada del paso (4);

(6) mezclar la mezcla durante un periodo apropiado de tiempo;

(7) añadir la mezcla restante del excipiente filtrado a la mezcla activa y mezclar durante un periodo apropiado de tiempo;

25 (8) pasar la mezcla combinada del paso (7) por un molino;

(9) pasar por la mezcladora la mezcla activa del paso (8) durante un periodo apropiado de tiempo; y

(10) añadir cualquier excipiente, portador o diluyente adicional y mezclar hasta lograr una distribución aceptable de los materiales.

30 **[0028]** El proceso tradicional de mezcla/molido/mezcla de granulación en seco presenta varias desventajas. Por ejemplo, supone mucho trabajo, la operación con polvo aumenta la exposición del operador al ingrediente activo, y la exposición aumentada a superficies metálicas aumenta el riesgo de pérdida de potencia. Además, se observan problemas de segregación con mezclas que tienen distribución amplia de tamaño de partículas y grandes diferencias en densidades de partículas. Las mezcladoras tipo tambor no son en general adecuadas para sistemas de partículas finas porque puede no haber cizallamiento suficiente para reducir la aglomeración de las partículas y, si los polvos fluyen libremente, puede requerirse dilución en serie para la adición de ingredientes activos en dosis bajas.

35 **[0029]** Cuando se usó el proceso de granulación en seco antes descrito para mezclar una formulación que contiene un compuesto de Fórmula (I), se observó una distribución no uniforme de potencia en las partículas de granulación. Aunque el potencial de exposición del operador al ingrediente activo es reducido grandemente en un proceso tradicional de granulación en húmedo, el ingrediente activo está expuesto a líquidos y oxígeno disuelto durante el proceso, lo que incrementa el potencial de oxidación del compuesto. No han tenido éxito los intentos para reducir la inestabilidad química del compuesto de la Fórmula (I) en un proceso de granulación en húmedo. Sin embargo, el solicitante descubrió que la utilización de equipo de mezclado de alto cizallamiento en proceso húmedo adaptado para utilizarse como un proceso en seco trataban tanto la exposición del operador al medicamento como la degradación reducida del ingrediente activo debido a la oxidación observada durante los procesos tradicionales de granulación en seco y en húmedo.

40 **[0030]** Los granuladores de alta velocidad son mezcladores de carcasa fija con una cuchilla grande de mezcla/raspado que mezcla los ingredientes, elimina los puntos muertos en el contenedor de mezclado y presenta los contenidos del mezclador a una cuchilla de corte de alta velocidad, que mezcla íntimamente los ingredientes. El equipo es extremadamente rápido y provee un profundo mezclado de sólidos/sólidos. En un mezclador de tipo vertical (por ejemplo, equipo disponible de LÖDIGE Industries, Paderborn, Alemania; NIRO Inc., Columbia, MD; y DIOSNA Dierks & Soehne GmbH, Osnabrueck, Alemania), impulsores giratorios de mezclado mezclan las partículas de forma centrífuga a alta velocidad causando un vortex de material altamente fluidizado. Un cortador, girando a muy alta velocidad, interrumpe la circulación ascendente del material y desvía el producto en un flujo vertical. Para

una descripción detallada, ver Record, P.C., Manuf. Chem. Aerosol. News, 50, 65 (1979). Otro granulador de alta velocidad incluyen Spectrum™ y Pharma Matrix™ (ambos disponibles desde Niro Pharma Systems, Columbia, MD).

[0031] La presente invención proporciona un proceso en seco que comprende los siguientes pasos:

- 5 (1) mezclar al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en un granulador de alto cizallamiento durante un período apropiado de tiempo;
- (2) añadir un ingrediente activo al granulador y mezclar durante un periodo de tiempo adicional para formar una mezcla activa;
- (3) transferir la mezcla activa del granulador a una mezcladora;
- (4) opcionalmente, añadir uno o más excipientes, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables; y
- 10 (5) mezclar durante un periodo adecuado de tiempo para formar una composición farmacéutica final con una distribución uniforme del ingrediente activo en la composición.

[0032] La composición farmacéutica final se procesa a una forma de dosificación unitaria (por ejemplo, comprimido, capsula o sobre) y entonces se envasa para la distribución. El paso de procesamiento variará dependiendo de la forma de dosificación unitaria. Por ejemplo, un comprimido se comprime en general bajo presión en una forma deseada y una capsula o sobre emplea una simple operación de relleno. Aquellos con conocimiento en la materia son bien conscientes de los procedimientos utilizados para la fabricación de diversas formas de dosificación unitaria.

[0033] La mezcla activa generalmente incluye uno o más excipientes, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables. El particular portador, diluyente o excipiente utilizado dependerá de los medios y propósito para el que el ingrediente activo se aplica. En general, una formulación de comprimido incluye sustancias tales como diluyentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes y mezclas de los mismos. Diluyentes adecuados incluyen varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato cálcico, sales inorgánicas (por ejemplo, cloruro de sodio), azúcar en polvo, y derivados de celulosa en polvo. Más específicamente, ejemplos de diluyentes o rellenos incluyen lactosa, manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, azúcar compresible, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, almidón, almidón pregelatinado, dextratos, dextrana, dextrina, dextrosa, maltodextrina, carbonato cálcico, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, poloxámeros tales como óxido de polietileno e hidroxipropilmetilcelulosa. Para asegurar la uniformidad del contenido de la mezcla, se utiliza preferiblemente un volumen de tamaño de partícula de la sustancia del medicamento de diámetro medio menor o igual a unas 30 micras. Diluyentes preferidos son la celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel® PH102 o PH101 disponible a partir de FMC Pharmaceutical, Philadelphia, PA) y la lactosa. El tamaño medio de partícula para la celulosa microcristalina generalmente oscila de unas 90 µm a unas 200 µm. Los grados adecuados de lactosa incluyen lactosa anhidra (media de unas 152 µm), lactosa monohidrato y lactosa atomizada (por ejemplo, Fast Flo™ lactosa, unas 87 µm de media, disponible de Foremost Corp., Baraboo, WI). En general, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de 20 % en peso a 90 % en peso y la lactosa está presente en una cantidad de 65 % en peso a 85 % en peso.

[0034] Si se desea, puede añadirse un aglutinante. Aglutinantes adecuados incluyen sustancias tales como celulosas (por ejemplo, celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, e hidroximetilcelulosa), polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, almidón, azúcares (por ejemplo, lactosa, sacarosa, fructosa, y glucosa), gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, acacia, alginatos, y goma arábiga) y ceras.

[0035] Se usa normalmente un lubricante en una formulación de comprimido para prevenir que el comprimido y los punzones se peguen en el troquel. Lubricantes adecuados incluyen estereato de calcio, monostereato de glicerilo, palmitoestereato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, estereato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato de sodio, sulfato de lauril sodio, fumarato estearil de sodio, talco y estereato de cinc. Un lubricante preferido es el estereato de magnesio. El estereato de magnesio está presente generalmente en una cantidad de 0.25 % en peso a 5.0 % en peso.

[0036] Se pueden también añadir desintegrantes a la composición para romper la forma de dosificación y liberar el compuesto. Desintegrantes adecuados incluyen glicolato de almidón sódico, celulosa carboximetil de sodio, celulosa carboximetil de calcio, croscarmelosa de sodio, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, celulosa hidroxipropil, celulosa de hidroxipropilo sustituida baja en alquilo, potasio polacrilina, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. De estos, se prefieren la croscarmelosa de sodio, celulosa de hidroxipropilo sustituida con alquilo inferior, metilcelulosa y polacrilin potasio, siendo la croscarmelosa de sodio la más preferida. La croscarmelosa de sodio está presente generalmente en una cantidad de 0.5 % en peso a 5.0 % en peso. La cantidad de desintegrante incluido en la forma de dosificación dependerá de varios factores, incluyendo las propiedades de la dispersión, las propiedades del porógeno (tratado arriba), y las propiedades del desintegrante seleccionado. En general, el desintegrante comprenderá de 1 % en peso a 25 % en peso, preferiblemente de 3 % en peso a 20 % en peso de la forma de dosificación.

[0037] El recubrimiento acuoso de la presente invención comprende un polímero, un opacificante, un plastificante, un diluyente/relleno farmacéuticamente aceptable y opcionalmente un colorante.

[0038] Ejemplos de polímeros incluyen los celulósicos tales como hidroxipil metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, metilcelulosa, y carboxmetilcelulosa de sodio. Más ejemplos de polímeros incluyen vinilos tal como polivinil pirrolidona. De estos polímeros, el más preferido es hidroxipropil metilcelulosa.

[0039] Ejemplos de opacificantes incluyen dióxido de titanio y talco.

[0040] Ejemplos de plastificantes incluyen alcoholes polihídricos tales como glicerol y polietilenglicoles y ésteres de acetato tales como triacetato de glicerilo (triacetina) y citrato de trietilo.

[0041] Ejemplos de deslizantes incluyen dióxido de silicio, talco y almidón de maíz.

[0042] De manera opcional, las composiciones de la presente invención pueden incluir un colorante. Tales colorantes están disponibles de una serie de vendedores comerciales y son también conocidos por los expertos en la técnica.

[0043] Otros aditivos útiles incluyen sustancias tales como agentes para retardar la disolución (por ejemplo, parafina), aceleradores de reabsorción (por ejemplo, compuestos de amoníaco cuaternario), agentes superficiales activos (por ejemplo, alcohol cetílico, monostereato de glicerol, y lauril sulfato sódico), portadores absorbentes (por ejemplo, caolín y bentonita), conservantes, edulcorantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes (por ejemplo, ácido cítrico, mentol, glicina o polvo de naranja), estabilizadores (por ejemplo, ácido cítrico o citrato sódico), aglutinantes (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa), y mezclas de los mismos.

[0044] Hay mucha flexibilidad en el orden de adición de componentes al granulador de alto cizallamiento para el paso inicial de mezclado. Preferiblemente, no se añade primero la sustancia de medicamento a la cuba de alto cizallamiento. El tiempo de mezclado normal para el mezclado en el granulador de alto cizallamiento es de unos 10 minutos hasta unos 15 minutos. Aunque pueden utilizarse tiempos de mezclado mayores que 15 minutos, debe tenerse cuidado de no deshacer la mezcla. La velocidad del propulsor del granulador es normalmente puesta en un 55% hasta un 65% de la capacidad unitaria y el cortador funciona preferiblemente en la configuración de velocidad más lenta. Velocidades excesivas del propulsor podrían llevar a fluidización de la mezcla y producir una pérdida de potencia de la mezcla.

[0045] Tras el paso de mezclado con alto cizallamiento, la mezcla activa se mezcla en una mezcladora de tambores gemelos en "V" o mezcladora de tolva. El tiempo normal de mezclado es de unos 5 minutos, aunque se han mezclado con éxito lotes a pequeña escala hasta unos 15 minutos. Se añade entonces el lubricante a la mezcla activa y se mezcla durante unos 5 minutos en la mezcladora de tambores gemelos en "V" o mezcladora de tolva.

[0046] El proceso antes descrito proporciona un mezclado eficaz y una distribución más uniforme del ingrediente activo sin degradación significativa del ingrediente activo; sin embargo, la pérdida de ingrediente activo debido a adherencia o atracción del compuesto a las superficies metálicas del equipo (por ejemplo, cuchillas y superficies de la vasija) presentaron un reto adicional especialmente para formulaciones de baja dosificación (por ejemplo, menos de 4 mg por dosis unitaria). La adición de un deslizante tal como el talco no resolvía el problema. Aunque la adición de talco a la formulación reducía la pérdida de ingrediente activo en el proceso de mezclado (aumento de potencia del 77.2% al 91.0% de la composición mezclada), el talco no evitaba totalmente la adherencia a la superficie metálica. Cuando se implementaba un paso de cepillado manual tras mezclar la formulación de talco, se observaba un incremento en la potencia hasta el 96.8% lo cual indica que 5% a 6% del ingrediente activo se está todavía adhiriendo a la superficie de metal. Una pérdida del 5-6% de un ingrediente activo muy potente, tal como los compuestos de la Fórmula (I), es significativa. Sin embargo, cuando se añadía dióxido de silicio (por ejemplo, Siloid™ 244FP disponible de W.R. Grace, Columbia, MD) a la formulación, se observaba un incremento de la potencia del 77.2% al 96.3% de la composición mezclada sin la adición de un paso de cepillado manual.

[0047] Aunque se ha utilizado la adición de dióxido de silicio a las formulaciones farmacéuticas para mejorar el flujo de mezclas en polvo y minimizar la variación en el peso del comprimido, la incorporación de SiO₂ (como se observaba arriba) inesperada y sorprendentemente reducía la pérdida de ingrediente activo debido a la absorción o adherencia a las superficies metálicas del equipo de proceso. Una variedad de dióxidos de silicio está disponible de una serie de vendedores comerciales y son bien conocidos por los expertos en la técnica. Un dióxido de silicio particularmente útil es dióxido coloidal de silicio que es una sílice pirógena submicrónica preparada por la hidrólisis en fase de vapor de un compuesto de silicio, tal como tetracloruro de silicio. La sílice coloidal es un polvo amorfo, que está comercialmente disponible de una serie de fuentes, incluyendo Cabot Corporation, Boston, MA (Cab-OSil™); Degussa, Inc., Düsseldorf, Alemania (Aerosil™); E.I. DuPont & Co., Wilmington, DE; y W.R. Grace & Co., Columbia, MD (Siloid™). El dióxido de silicio coloidal también conocido como sílice coloidal, sílice pirógena, ácido silícico anhidro ligero, anhídrido silícico, y dióxido de silicio pirógeno, entre otros. Se produce una variedad de grados comerciales del dióxido de silicio coloidal variando el proceso de fabricación. Estas modificaciones no afectan al contenido de sílice, gravedad específica, índice refractivo, color o forma amorfa. Sin embargo, se sabe que estas modificaciones cambian el tamaño de partícula, las zonas superficiales, y las densidades aparentes de los productos de dióxido de silicio coloidal. El tamaño medio de las partículas para el dióxido de silicio es generalmente menor o

igual que unas 15 μm /densidad aparente (menor o igual a 21.0 lbs./ft³ (336 kg/m³)). Preferiblemente, el dióxido de silicio está en forma de un polvo seco y no de una suspensión líquida.

[0048] El dióxido de silicio está generalmente presente en una cantidad del 0,1 al 2% en peso de la forma de dosificación, preferiblemente, en una cantidad del 0,15 al 1.0% en peso y más preferiblemente en una cantidad del 0,10 al 0,50% en peso de la forma de dosificación.

[0049] Se describen procedimientos para elaborar compuestos de la Fórmula (I) en la Patente U.S. Nº. 5.552.412, y la resolución de mezclas racémicas se describen en WO97/16434. El ingrediente activo puede utilizarse *per se* o en forma de su sal, solvato y/o hidrato farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refieren a sales de adición ácidas no tóxicas derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos. Derivados adecuados de sal incluyen haluros, tiocianatos, sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, arilsulfonatos, alquilsulfatos, fosfonatos, monohidrógenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfonatos, alcanosatos, cicloalquilalcanosatos, arilalconatos, adipatos, alginatos, aspartatos, benzoatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, lactatos, maleatos, nicotinatos, oxalatos, palmitatos, pectinatos, picratos, pivalatos, succinatos, tartratos, citratos, camforatos, camforsulfonatos, digluconatos, trifluoroacetatos, y similares. Una sal preferida de compuestos de la Fórmula (I) es tartrato (en particular, Dtartrate) o citrato. Un compuesto preferido es lasofoxifeno (cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol). El ingrediente activo está generalmente presente en una composición farmacéutica en una cantidad menor o igual a un 14% p/p. Para una aplicación de baja dosificación, el ingrediente activo está normalmente presente en la composición farmacéutica en una cantidad menor que 4.0% p/p del ingrediente activo, más preferiblemente $\geq 0.01\%$ p/p del ingrediente activo y $< 4\%$ p/p del ingrediente activo, aún más preferiblemente $\geq 0.01\%$ p/p del ingrediente activo y $\leq 3.5\%$ p/p del ingrediente activo, lo más preferiblemente $\geq 0.1\%$ p/p del ingrediente activo y $\leq 2.5\%$ p/p del ingrediente activo).

[0050] La composición farmacéutica puede utilizarse para producir formas de dosificación unitarias que contengan de 0,05 mg a 10,0 mg del ingrediente activo por dosificación unitaria, preferiblemente, de 0,1 mg a 5,0 mg del ingrediente activo por dosificación unitaria. El tamaño del comprimido (es decir, forma de dosificación unitaria) está normalmente entre 100 mg y 600 mg. Como aquí se usa, "forma de baja dosificación" se refiere a una dosis unitaria que contiene menos de 5,0 mg del ingrediente activo. Una forma normal de baja dosificación contiene entre 0,01 y 5,0 mg del ingrediente activo, preferiblemente entre 0,05 mg y 4,0 mg, más preferiblemente entre 0,1 mg y 3,5 mg, lo más preferiblemente entre 0.1 mg y 2.5 mg.

[0051] Por ejemplo, la formulación del comprimido para un comprimido de 0,25 mg, 0,1 mg y 0,05 mg consiste normalmente en un mezcla que contiene un 0,14% p/p del ingrediente activo y el tamaño del comprimido se varía para alcanzar la dosificación apropiada; mientras que, una formulación de comprimido de 0,5 mg generalmente contiene una mezcla con un 0,68% p/p del ingrediente activo. La concentración del ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas finales se ajusta generalmente incrementando o reduciendo la cantidad de diluyente (por ejemplo, lactosa) añadida a la formulación.

[0052] Los comprimidos se preparan generalmente por compresión en una prensa rotativa. Sin embargo, el método particular utilizado para la formación del comprimido no es limitativo y es bien conocido por los expertos en la técnica. Tras la formación de los comprimidos, los comprimidos son recubiertos a menudo con una o más recubrimientos. El comprimido puede recubrirse con un recubrimiento para enmascarar el aroma, para actuar como un sellante y/o para actuar como un receptor para imprimir un logo o marca en la superficie del comprimido. Un recubrimiento común es un recubrimiento de azúcar (por ejemplo, recubrimiento de sacarosa o sorbitol). Alternativamente, el comprimido puede recubrirse con un agente(s) protector formador de película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Por ejemplo, el comprimido puede revestirse con un recubrimiento de formación de película que resiste a la disolución durante un periodo predecible de tiempo así dando lugar a una liberación retardada o prolongada del ingrediente activo. Agentes protectores filmógenos adecuados incluyen celulosas (por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, metilcelulosa), polivinilpirrolidona, y copolímeros de etil acrilato-metil metacrilato. La formulación de los recubrimientos puede también incluir aditivos tales como agentes solubilizantes (por ejemplo, triacetina), conservantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del medicamento. Los compuestos pueden también formularse como comprimidos masticables, utilizando grandes cantidades de sustancias de sabor agradable tal como manitol en la formulación.

[0053] El recubrimiento acuoso de la presente invención comprende Opadry II® (Y-30-13579-A) y Opadry Clear® (YS- 2-19114-A) fabricado por Colorcon, West Point, Pensilvania. Opadry II®, útil como capa opacificante, contiene monohidrato de lactosa, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, triacetina y FD&C Yellow No. 6 Aluminum Lake. Opadry Clear®, útil como una capa abrillantadora, contiene hidroxipropilmetilcelulosa y triacetina.

[0054] La composición (o formulación) farmacéutica puede envasarse en una variedad de maneras. En general, un artículo para distribución incluye un envase que contiene la composición farmacéutica en una forma apropiada. Envases adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (de plástico y vidrio), sobres, packs laminares blister, y similares. El envase puede también incluir un conjunto inviolable para evitar acceso indiscreto a los contenidos del envase. Además, el envase normalmente lleva puesta en el mismo una etiqueta que describe los contenidos del envase y cualquier advertencia o instrucción apropiada.

[0055] Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la Fórmula (I) aquí descritos son útiles en el tratamiento o prevención de entre otros cáncer de mama, osteoporosis, obesidad, enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia, endometriosis y enfermedad de próstata. Por lo tanto, las formulaciones y procesos farmacéuticos aquí descritos que contienen los compuestos de la Fórmula (I) pueden utilizarse en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas arriba descritas.

[0056] Una cantidad terapéuticamente efectiva del medicamento fabricado puede administrarse a un humano con necesidad de tal tratamiento o prevención. Como aquí se usa, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad del ingrediente activo que es capaz de inhibir o prevenir las diversas afecciones o síntomas patológicos del mismo y secuelas, en referencia a lo anterior. Los términos "inhibir" o "inhibiendo" se refieren a prohibir, tratar, aliviar, mejorar, detener, restringir, enlentecer o invertir la progresión, o reducir la gravedad de una afección o síntoma patológico relacionado con o resultante de la respectiva afección que se está tratando. Por ello, pueden utilizarse las formulaciones farmacéuticas tanto para administración médica terapéutica (aguda o crónica) y/o profiláctica (prevención) según sea apropiado. La dosis, frecuencia y duración variarán dependiendo de tales factores según la naturaleza y gravedad de la afección tratada, la edad y salud general del huésped y la tolerancia del huésped al ingrediente activo. La composición o medicamento farmacéutico puede venir dado en una sola dosis diaria, en múltiples dosis durante el día o incluso en una dosis semanal. El régimen puede durar desde 2-3 días a varias semanas o más tiempo. Normalmente, la composición se administra a un paciente humano una vez al día con una dosificación unitaria de 0,25 mg a 10,0 mg, pero la dosificación anterior puede variarse apropiadamente dependiendo de la edad, peso corporal y condición médica del paciente y el tipo de administración.

[0057] Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de compuestos de la Fórmula (I) y su uso en composiciones farmacéuticas y procesos de fabricación de la presente invención. Aunque se utiliza un compuesto particular SERM (lasofoxifeno) para ilustrar la invención, será entendido por aquellos con conocimiento en la materia que el proceso inventivo puede utilizarse para cualquier compuesto que se beneficiaría de uniformidad incrementada de potencia y distribución del ingrediente activo en una composición farmacéutica por medio de la presente invención. Los ejemplos no pretenden ser limitativos del ámbito de la invención de ninguna manera, y no deberían interpretarse así.

EJEMPLOS

Preparación de cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol ("lasofoxifeno"):

[0058] Se preparó lasofoxifeno como se describe en la Patente U.S. Nº 5.552.412 y se reproduce abajo.

[0059] Una solución de 1-[2-[4-(6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftaleno-1-il)fenoxi]etil]pirrolidina hidrocloreto (hidrocloreto de nafoxideno) (1.0 g, 2.16 mmol) en 20 mL de etanol absoluto que contiene 1.0 g de hidróxido de paladio sobre carbono se hidrogenó a 60 psi (0.41 MPa) a 20°C durante 19 hr. La filtración y evaporación proporcionaron 863 mg (93%) de cis-1-[2-[4-(6-metoxi-2-fenil 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-il)fenoxi]etil] pirrolidina.

[0060] ¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.50-3.80 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.20-4.40 (m, 3H), 6.80-7.00 (m, 3H); MS 428 (P⁺¹).

[0061] A una solución de 400 mg (0.94 mmol) de cis-1-[2-[4-(6-metoxi-2-fenil 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-il) fenoxi]etil] pirrolidina en 25 mL de cloruro de metileno a 0°C se añadió, por goteo con agitación, 4,7 ml (4.7 mmol) de una solución 1,0 M de tribromuro de boro en cloruro de metileno. Tras 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se virtió en 100 mL de bicarbonato sódico acuoso saturado agitándose rápidamente. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar 287 mg (74% de rendimiento) de lasofoxifeno como la base libre.

[0062] ¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.35 (dd, 1H), 4.00 (t, 2H), 4.21 (d, 1H), 6.35 (ABq, 4H). La correspondiente sal de hidrocloreto se preparó tratando una solución de la base con exceso de HCl 4N en dioxano, seguido de evaporación hasta sequedad y trituración de éter (MS: 415 [P⁺¹]).

[0063] Como alternativa, se puede preparar lasofoxifeno utilizando los procedimientos descritos arriba.

[0064] La preparación de 1-[2-[4-(6-metoxi-3,4-dihidronaftaleno-1-il)fenoxi]etil]pirrolidina: Una mezcla de CeCl₃ anhidro (138 g, 560 mmol) y THF (500 mL) se agitó con vigor durante 2 h. En un matraz diferente, una solución de 1-[2-(4-bromofenoxi)etil]pirrolidina (100 g, 370 mmol) en THF (1000 mL) se enfrió a -78°C y se añadió lentamente n-BuU (2.6 M en hexanos, 169 mL, 440 mmol) durante 20 min. Después de 15 min, se añadió la solución a la suspensión enfriada de CeCl₃ a -78°C por medio de una cánula y la reacción se agitó durante 2 h a -78°C. Se añadió una solución de 6-metoxi-1-tetralona (65.2 g, 370 mmol) en THF (1000 mL) a -78°C al reactivo de arilcerio por medio de una cánula. Se dejó la reacción calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante un total de 16 h. Se filtró la mezcla por medio de una compresa de Celite™. El filtrado se concentró al vacío en HCl 3 N (500 mL) y se añadió Et₂O (500 mL). Después de agitarse durante 15 min, las capas se separaron. La capa acuosa se lavó otra vez con Et₂O (2x). Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar 6-metoxi-1-tetralona (22 g). La capa acuosa se alcalinizó a pH 12 con NaOH 5 N y se añadió 15% de (NH₄)₂CO₃ acuoso (1000 mL). La mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x). Se secó la solución orgánica (MgSO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar un aceite marrón. Las impurezas se destilan (110°- 140°C @0.2 mmHg) para dar el producto (74 g, 57%).

[0065] ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7.27 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.92-6.99 (m, 3H), 6.78 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J=8.6, 2.6$ Hz, 1H), 5.92 (t, $J=4.7$ Hz, 1H), 4.15 (t Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.94 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.84 (m, 4H).

5 **[0066]** Preparación de 1-[2-[4,(2-bromo-6-metoxi-3,4-dihidronaftaleno-1-il)fenoxi]etil]pirrolidina: Se añade Piridinium bromuro-perbromuro (21.22 g, 60.55 mmol) en porciones a una solución de 1-{2-[4-(6-metoxi-3,4-dihidronaftaleno-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina (23 g, 72 mmol) en THF (700 mL). Se agita la mezcla durante 60 h. Se filtra el precipitado a través de un filtro Celite con la ayuda de THF. Se disuelve el sólido blanco crudo en CH_2Cl_2 y MeOH y se filtra del Celite. Se lava la solución orgánica con HCl 0.5 N ac seguido de NaHCO_3 (ac) saturado. Se seca la solución orgánica (MgSO_4), se filtra, y se concentra para proporcionar un sólido marrón (21.5 g, 83%).

10 **[0067]** ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7.14 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.55 (m, 2H), 4.17 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.96 m,(4H), 2.66 (m, 4 H), 1.85 (m, 4H).

15 **[0068]** Preparación de 1-[2-[4-(6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftaleno-1 il)fenoxi]etil]pirrolidina hidrocloreto (hidrocloreto de nafoxideno): A una mezcla de 1 [2-[4-(2-bromo-6-metoxi-3,4-dihidronaftaleno-1-il)fenoxi]etil]pirrolidina (19 g, 44 mmol), ácido fenilborónico (7,0 g, 57 mmol), y tetraquis(trifenilfosfonio) paladio (1,75 g, 1,51 mmol) en THF (300 mL) se añade Na_2CO_3 (13 g, 123 mmol) en H_2O (100 mL). Se calienta la reacción a reflujo durante 18h. Se separan las capas y se lava la capa orgánica con H_2O seguido de salmuera. La solución orgánica se seca (MgSO_4), se filtra, y se concentra para dar 17,96 g de un sólido marrón. Se disuelve el residuo en 1:1 de mezcla de CH_2Cl_2 y EtOAc (250 mL) y se añade HCl 1 N in Et_2O (100 mL). Tras agitarse durante 2h, se deja a cristalizar el producto desde la solución y se recoge por filtración 11 g de sustancia. La concentración del licor madre a la mitad de su volumen proporcionó unos 7.3 g de producto adicionales.

20 **[0069]** Preparación de cis-1-[2-[4-(6-metoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1il)fenoxi]etil]pirrolidina: 1-[2-[4-(6-Metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftaleno 1il)fenoxi]etil]pirrolidina hidrocloreto (nafoxidene hidrocloreto) (75 g, 162 mmol) se disuelve en 1000 mL de EtOH y 300 mL de MeOH. Se añade $\text{Pd}(\text{OH})_2$ seco sobre carbono y la mezcla se hidrogeniza sobre un vibrador Parr a 50°C y 50 psi (0.34 MPa) durante 68 h. El catalizador se filtra con ayuda de Celite y se eliminan los disolventes al vacío. El sólido blanco resultante se disuelve en CH_2Cl_2 y se lava la solución con NaHCO_3 (ac) saturado. Se seca la solución orgánica (MgSO_4), se filtra, y se concentra para dar un sólido blanco (62.6 g, 90%).

25 **[0070]** Preparación de cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol: Una mezcla de cis-1-[2-[4-(6-metoxi-2-fenil-1,2,3,4 tetrahidronaftaleno-1-il)fenoxi] etil]pirrolidina (12 g, 28 mmol), ácido acético (75 mL), y se calienta 48% de HBr (75 mL) a 100°C durante 15 h. Se enfría la solución y el precipitado blanco resultante se recoge por filtración. Se disuelve la sal de hidrobromuro (9.6 g, 69%) en $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ y se agita con NaHCO_3 (ac) saturado. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae adicionalmente con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$. Se secan las capas orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtran, y se concentran para dar el producto como espuma blanca cruda.

30 **[0071]** ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7.04 (m, 3H), 6.74 (m, 2H), 6.63 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.50 (m, 3H), 6.28 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.14 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.24 (dd, $J=12.5, 4.1$ Hz, 1H), 2.95 (m, 4H), 4H), 2.14 (m, 1H), 1.88 (m, 4H), 1.68 (m, 1H).

[0072] El siguiente ejemplo compara un proceso tradicional de granulación en húmedo y un proceso de granulación en húmedo de la solución con la presente invención (proceso de granulación en seco).

Example 1

40 **[0073]** Las siguientes sustancias utilizadas en el Ejemplo 1 pueden obtenerse a partir de las correspondientes fuentes listadas abajo:

Avicel™ PH101 (celulosa microcristalina)	FMC Pharmaceutical (Philadelphia, PA)
Lactosa Fast Flo™ 316	Foremost Corp. (Baraboo, WI)
estereato de magnesio	Mallinckrodt (St. Louis, MO)
45 hidroxipropilcelulosa	Hercules Inc. (Hopewell, VA)
croscarmelosa de sodio	FMC Pharmaceutical (Philadelphia, PA)
éter sulfobutil de β -ciclodextrina	Preparado utilizando el método descrito en la Patente U.S. Nº. 6.153.746
dióxido de silicio	Grace Davison (Columbia, MD)
50 ProSolv™ 50	Penwest, Patterson, NJ
(celulosa microcristalina silificada)	

Proceso Tradicional de granulaci3n en h3medo de Lasofoxifeno (Proceso comparativo)

[0074] Los siguientes ingredientes se a1adan a una mezcladora de alto cizallamiento en el orden listado.

	lactosa	5.000 g
	celulosa microcristalina	17.432 g
5	croscarmelosa de sodio	1.000 g
	hidroxipropilcelulosa	1.250 g
	di3xido de silicio	0,125 g
	Lasofoxifeno	0,068 g

[0075] Se bati3 la mezcla durante aproximadamente 15 minutos. Mientras se mezclaba, una cantidad apropiada de agua (aproximadamente 63% p/p de la mezcla seca) se a1adi3 durante un periodo de 8,5 minutos y entonces se dej3 continuar el mezclado durante unos 30 segundos adicionales para conseguir la masa h3meda deseada. La masa h3meda se sec3 entonces a un nivel de humedad menor a un 2% en vacio (unos 50 millibares (mB)). La granulaci3n en seco se molio mediante un molino c3nico provisto de un tamiz de 0,04 pulgadas (0.10 cm) y un propulsor de bordes redondos configurado a 1750 rpm de velocidad. La mezcla se mezcl3 durante unos 10 minutos en una botella de cristal de 150 cc sobre un mezclador Turbula. Se a1adi3 estereato de magnesio (0,125 g) a la mezcla y entonces se mezcl3 durante unos 5 minutos. La mezcla activa se comprimi3 entonces en comprimidos utilizando una prensa de comprimidos Kilian™ T100 (disponible en Kilian & Co., Inc., Horsham, PA).

Proceso de granulaci3n en h3medo del medicamento de Lasofoxifeno en Soluci3n (proceso comparativo)

[0076] Se a1ade (100 mL) agua a un vaso de laboratorio de 250 mL equipado con un mezclador. Mientras se agita, se a1ade sulfobutil 3ter- β -ciclodextrina (0.452 g) seguido de lasofoxifeno (0.113 g) y se deja agit3ndose hasta que el sulfobutil 3ter- β -ciclodextrina y lasofoxifeno se disuelven y se forma una soluci3n. Se a1aden entonces los siguientes ingredientes en el orden listado dentro de una mezcladora de alto cizallamiento.

	lactosa	5.000 g
	celulosa microcristalina silicificada	17.540 g
25	croscarmelosa de sodio	1.000 g
	celulosa hidroxipropil	1.250 g

Se combina la mezcla durante unos 2 minutos. Mientras se mezcla, la soluci3n lasofoxifeno:agua se a1ade durante un periodo de 3 minutos. Se seca entonces la masa h3meda a un nivel de humedad de menos de un 1 % en un horno de aire caliente forzado a 50°C. La granulaci3n en seco se pasa a trav3s de un molino c3nico provisto de un tamiz de 0,055 pulgadas (0.14 cm) y un impulsor de borde redondo configurado a una velocidad de 1750 rpm. Se a1ade estereato de magnesio (0.125 g) a la mezcla y luego se mezcla durante unos 5 minutos. Se comprime entonces la mezcla activa en comprimidos utilizando una Prensa de comprimidos Manesty™ F-Press (disponible de Thomas Engineering Inc., Hoffman Estates, IL).

Proceso de granulaci3n en seco de Lasofoxifeno

[0077] Los siguientes ingredientes se a1aden en el orden listado dentro de una mezcladora de alto cizallamiento

	lactosa	1052.25 g
	celulosa microcristalina	375.00 g
	croscarmelosa de sodio	45.00 g
	di3xido de silicio	7.50 g
40	Lasofoxifeno	5.25 g

Se mezclan la lactosa, la celulosa microcristalina, la croscarmelosa de sodio y el di3xido de silicio durante 5 minutos. Despu3s se a1ade el lasofoxifeno y se mezcla durante 15 minutos. Se descarga entonces la mezcla activa de la mezcladora de alto cizallamiento y se mezcla durante unos 5 minutos en una mezcladora de tambores gemelos en "V". Se a1ade estereato de magnesio (7.50 g) a la mezcla activa y se mezcla durante unos 5 minutos. Se compacta con cilindro la mezcla activa sobre una unidad compactadora de cilindro Vector Freund™ y se muele por medio de un granulador giratorio equipado con un tamiz de 0.033" (0,084 cm) (ambos disponibles de Vector Corp., Marion, IA). Se mezcla la granulaci3n activa durante unos 5 minutos en una mezcladora "V" de estructura doble. Se a1ade otra

porción de estereato de magnesio (7,50 g) a la granulación y se mezcla durante unos 5 minutos. Se comprime la mezcla final en comprimidos en una prensa giratoria Kilian™ T100.

5 **[0078]** Se seleccionaron los componentes de la formulación de lasofoxifeno en base a rendimiento de fabricación y estabilidad química in-vivo. La sustancia de medicamento ha mostrado ser susceptible a la oxidación debido a la presencia de radicales libres o la presencia de las impurezas metálicas, lo cual podría llevar indirectamente a la formación de radicales libres por quelación. Se vió que el desintegrante, croscarmelosa de sodio, es químicamente más estable con la sustancia del medicamento que otros desintegrantes tales como glicolato sódico de almidón o polivinilpirrolidona. Adicionalmente, el sistema de recubrimiento con película del comprimido se diseñó también para minimizar la degradación oxidativa por selección del plastificante. La Triacetina es el plastificante de elección en base a estabilidad química y demostró ser más estable que otros plastificantes tal como el polietilenglicol.

10 **[0079]** La tabla 1 abajo resume los resultados de estabilidad por cromatografía líquida de alta presión observados para los tres diferentes procesos.

TABLA 1

Comparación de la Estabilidad del Lasofoxifeno			
Proceso de fabricación	Granulación en seco	Granulación Tradicional Húmeda (comparativo)	Granulación Húmeda de Medicamento en Solución (comparativo)
Porcentaje de Carga del Medicamento	0,14	0,28	0,068
Porcentaje Total de Impurezas Iniciales	0,02	No disponible	0,95
Porcentaje Total de Impurezas a 5°C	0,13 en 12 meses	0,54 en 6 semanas	1,43 en 6 semanas
Porcentaje Total de Impurezas a 30°C	0,13 en 12 meses	1,21 en 6 semanas	2,03 en 6 semanas
Porcentaje Total de Impurezas a 40°C/75%RH	0,41 en 6 meses	4,3 en 6 semanas	3,10 en 6 semanas
Porcentaje Total de Impurezas a 50°C	0,39 en 6 meses	5,26 en 6 semanas	4,25 en 6 semanas

15 La Tabla II abajo resume los resultados de estabilidad de formulaciones de lasofoxifeno con diferentes desintegrantes.

TABLA 2

Comparación de la Estabilidad del Lasofoxifeno			
Mezcla Binaria	Proporción 1:10 Lasofoxifeno: Croscarmelosa de Sodio	Proporción 1:10 Lasofoxifeno: Glicolato Sódico de Almidón	1:10 Proporción Lasofoxifeno: Polivinilpirrolidona
Porcentaje Total de Impurezas a 5°C	No detectado en 6 semanas	No detectado en 6 semanas	No detectado en 6 semanas
Porcentaje Total de Impurezas a 40°C/75%RH	No detectado en 6 semanas	4,75 en 6 semanas	0,72 en 6 semanas

0080] La Tabla III abajo resume los resultados de estabilidad de formulaciones del comprimido de lasofoxifeno revestido con una película.

TABLA 3

Comparación de la Estabilidad del Comprimido Revestido de Película de Lasofoxifeno		
Porcentaje de Carga de Medicamento	1,42	0,34
Plastificante de recubrimiento de Película	Polietilenglicol	Triacetina
Porcentaje Total de Impurezas a 5°C	0,06 en 12 semanas	0,08 en 6 meses
Porcentaje Total de Impurezas a 30°C	0,34 en 12 semanas	0,2 en 6 meses
Porcentaje Total de Impurezas a 40°C/75%RH	1,74 en 12 semanas	0,2 en 6 meses

5 **[0081]** Se prepararon formulaciones de baja dosificación de liberación inmediata de la presente invención como se indica a modo de ejemplo a continuación.

1. Se añadió a una mezcladora de alto cizallamiento de tamaño apropiado, en orden: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio y se mezcló durante 5 minutos a velocidades apropiadas de propulsor y granulador.

10 2. Se introdujo tartrato de lasofoxifeno y se mezcló durante 15 minutos a velocidades apropiadas de propulsor y granulador.

3. Se descargó la mezcla activa de la mezcladora de alto cizallamiento.

4. Se cargó la mezcla activa en una mezcladora de tambores gemelos o tipo tolva de tamaño apropiado durante 5 minutos.

15 5. Se añadió una mitad del estereato de magnesio a la mezcla activa y se mezcló durante 5 minutos.

6. Se compacta la mezcla activa sobre una unidad compactora de rodillo apropiada a la presión del rodillo, velocidad del rodillo e índice de alimentación apropiados.

7. Se molieron los compactados activos en un molino apropiado equipado con un tamiz de malla 20 (0,033") o equivalente.

20 8. Se cargó la mezcla activa molida en una mezcladora de tambores gemelos o tipo tolva de tamaño apropiado durante 5 minutos.

9. Se añadió la segunda mitad del estereato de magnesio a la mezcla activa molida y se mezcló durante 5 minutos.

25 10. Se comprimió la mezcla activa en una prensa de comprimidos rotativa equipada con los útiles de tamaño apropiado en un peso de 100 mg.

11. Se revistieron con película los núcleos de comprimido en una unidad de recubrimiento de película de tamaño apropiado. Se aplicó a los comprimidos la cantidad apropiada de recubrimientos de película opacificante y abrillantadora.

Ejemplo N°. 1

30 **[0082]** Composición de Comprimido Revestido de Película de Lasofoxifeno de 0,25 mg:

ES 2 395 123 T3

Componente	Grado	Mg/Comprimido	Función
Tartrato de Lasofoxifeno ¹	Pfizer	0,341	Compuesto Activo
Lactosa, Anhidra ²	NF/USP/Eu/JP	70,159	Diluyente/Relleno
Celulosa Microcristalina	NF/Eu/JP	25.000	Diluyente/Relleno
Croscarmelosa de Sodio	NF/Eu/JP	3.000	Desintegrante
Dióxido de Silicio	NF/Eu	0,500	Deslizante
Estereato de Magnesio	NF/Eu/JP	1,000	Lubricante
Opadry II® (Y-30-13579-A) (Monohidrato de Lactosa) (Hidroxipropilmetilcelulosa 2910-15 cP) (Dióxido de Titanio) (Triacetina) (FD&C Yellow No. 6 Aluminum Lake 15%-18%)	Pfizer NF/Eu/JP (USP/Eu/JP) (USP/Eu/JP) (USP/Eu/JPE) (USP/Eu/JP) (21 CFR, E110)	4.000 (1,60) (1,12) (0,94) (0,32) (0,02)	Capa Opacificante (Diluyente/Relleno) (Polimero) (Opacificante) (Plastificante) (Colorante)
Opadry Clear® (YS-2-19114-A) (Hidroxipropilmetilcelulosa 2910-15cP)(Triacetina)	Pfizer (NF/Eu/JP) (USP/Eu/JPE)	0,500 (0,45) (0,05)	Capa abrillantadora Polímero Plastificante
Total		104,500	
1. En base a una potencia teórica de 73.4%			
2. Peso ajustado para cambios ligeros de potencia en el tartrato de lasofoxifeno			

Ejemplo N°. 2

[0083] Composición del Comprimido Revestido de Película de 0,5 mg de Lasofoxifeno:

ES 2 395 123 T3

Componente	Grado	Mg/Comprimido	Función
Tartrato de Lasofoxifeno ¹	Pfizer	0,681	Compuesto Activo
Lactosa, Anhidra ²	NF/USP/Eu/JP	69,819	Diluyente/Relleno
Celulosa Microcristalina	NF/Eu/JP	25.000	Diluyente/Relleno
Croscarmelosa de Sodio	NF/Eu/JP	3.000	Desintegrante
Dióxido de Silicio	NF/Eu	0,500	Deslizante
Estereato de Magnesio	NF/Eu/JP	1,000	Lubricante
Opadry II® (Y-30-13579-A)	Pfizer	4.000	Capa Opacificante (Diluyente/Relleno) (Polímero) (Opacificante) (Plastificante) (Colorante)
(Monohidrato de Lactosa)	NF/Eu/JP	(1,60)	
(Hidroxipropilmetilcelulosa 2910-15 cP)	(USP/Eu/JP)	(1,12)	
	(USP/Eu/JP)	(0,94)	
(Dióxido de Titanio)	(USP/Eu/JP)	(0,32)	
(Triacetina)	(21 CFR E110)	(0,02)	
(FD&C Yellow No. 6 Aluminum Lake 15%-18%)			
Opadry Clear® (YS-2-19114-A)	Pfizer	0,500	Capa abrillantadora
	(NF/Eu/JP)	(0,45)	Polímero
(Hidroxipropilmetilcelulosa 2910-15cP) (Triacetina)	(USP/Eu/JPE)	(0,05)	Plastificante
Total		104,500	
1. En base a una potencia teórica de 73.4%			
2. Peso ajustado para cambios ligeros de potencia en el tartrato de lasofoxifeno			

En comparación con los comprimidos descritos en los Ejemplos 14-17, los comprimidos del Control 1 se formaron utilizando excipientes convencionales de comprimidos de forma de dosificación de liberación inmediata.

- 5 **[0084]** Los términos y expresiones que se han empleado en la especificación precedente se han usado como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención en el uso de tales términos y expresiones de excluir equivalentes de las características mostradas y descritas o porciones de los mismos, reconociéndose que el ámbito de la invención se define y se limita únicamente por las reivindicaciones que siguen:

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido farmacéutico revestido con una película que consta de un núcleo del comprimido, un recubrimiento opacificante y una capa abrillantadora en el que
5 el núcleo del comprimido contiene de 0,3 % p/p a 14,0 % p/p de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol (también conocido como lasofoxifeno), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto, 3,0 % p/p de un desintegrante que es croscarmelosa de sodio; 0,5 % p/p de un deslizante, que es dióxido de silicio; 1,0 % p/p de un lubricante, que es estereato de magnesio y de 81,0 % p/p a 95,0 % p/p de un diluyente/relleno que es lactosa/celulosa microcristalina,
10 el recubrimiento opacificante comprende Opadry II®, en donde el Opadry II® contiene monohidrato de lactosa, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, triacetina y FD&C Yellow No. 6 Aluminum Lake, y
la capa abrillantadora comprende Opadry clear®, en donde el Opadry clear® contiene hidroxipropilmetilcelulosa y triacetina.
2. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el núcleo del comprimido comprende
15 0,3 % p/p de (-)-cis-6-fenil- 5-[4-(2-pirrolidina-1-iletóxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; 70 % p/p de lactosa; 25 % p/p de celulosa microcristalina; 3 % p/p de croscarmelosa de sodio; 0,5 % p/p de dióxido de silicio; y 1,0 % p/p de estereato de magnesio.
3. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el núcleo del comprimido comprende
20 0,7 % p/p de (-)-cis-6-fenil- 5-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; 70 % p/p de lactosa; 25 % p/p de celulosa microcristalina; 3 % p/p de croscarmelosa de sodio; 0,5 % p/p de dióxido de silicio; y 1,0 % p/p de estereato de magnesio.
4. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2 o 3 en donde el (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]- 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol está en forma de sal D-tartrato.