

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 916**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2010 E 10730726 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2448562**

54 Título: **Composición de raloxifeno**

30 Prioridad:

02.07.2009 US 222915 P

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

15.01.2014

73 Titular/es:

**SYNTHON B.V. (100.0%)
Microweg 22
6545 CM Nijmegen, NL**

72 Inventor/es:

ABUKHALIL, ASAD

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 437 916 T3

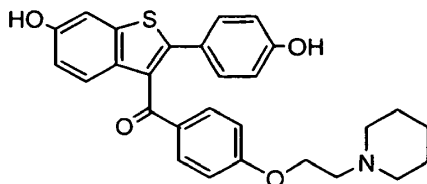
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Composición de raloxifeno

Antecedentes de la invención

5 El raloxifeno, o (6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)benzo[b]tien-3-il)-(4-(2-(1-piperidinil)etoxi)fenil) metanona de la fórmula



10 es un compuesto farmacéuticamente activo indicado para el tratamiento y/o prevención de la osteoporosis en mujeres. En formulaciones farmacéuticas se usa en forma de una sal clorhidrato. Las formulaciones farmacéuticas que comprenden clorhidrato de raloxifeno están comercializadas con, por ejemplo, la marca Evista® de Eli Lilly.

15 La formulación comercializada es un comprimido recubierto con película que comprende 60 mg de clorhidrato de raloxifeno. Los excipientes en la composición incluyen povidona (polivinilpirrolidona), polisorbato 80, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, crospovidona, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 400 (polietilenglicol), cera carnauba, glaseado farmacéutico modificado y propilenglicol.

20 El compuesto de raloxifeno, así como el compuesto de clorhidrato de raloxifeno, se han divulgado en, por ejemplo, el documento US 4418068. Los esquemas sintéticos adicionales, así como el clorhidrato de raloxifeno cristalino, se han divulgado en el documento WO 96/09045 (US 5731327). El uso de raloxifeno en el tratamiento de la pérdida de hueso y composiciones del mismo se han descrito en el documento US 5393763 y el documento US 5478847. El clorhidrato de raloxifeno es muy ligeramente soluble en cada uno de agua (627 µg/ml), fluido gástrico y fluido intestinal. Debido en parte a la baja solubilidad en agua, la biodisponibilidad del clorhidrato de raloxifeno normalmente es baja. De acuerdo con lo anterior se han propuesto varios abordajes para aumentar la biodisponibilidad del clorhidrato de raloxifeno en formulaciones farmacéuticas.

30 El documento EP 670162 B1 (US 5811120, US 5972383) divulgó una formulación farmacéutica administrada por vía oral que comprende raloxifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (preferentemente clorhidrato) en combinación con (i) un tensioactivo, (ii) un diluyente hidrosoluble y (iii) opcionalmente un aglutinante hidrófilo tal como polivinilpirrolidona. De acuerdo con los poseedores de la patente, el tensioactivo y el diluyente hidrosoluble potencian la biodisponibilidad del clorhidrato de raloxifeno. El tensioactivo es, preferentemente, un éster de ácido graso de polioxietilensorbitano tal como polisorbato 80 y el diluyente hidrosoluble es, preferentemente, un azúcar, especialmente lactosa. Aunque se divulga como "opcional", el aglutinante hidrófilo está, en todo caso, preferentemente presente y, más preferentemente, es polivinilpirrolidona. De forma correspondiente, cada reivindicación de los documentos EP 670162 B1, US 5811120 y US 5972383 requiere la presencia de polivinilpirrolidona en la formulación farmacéutica.

40 Posteriormente, el documento WO 97/35571 (US 6458811, US 6797719, y US 6894064) divulgó la micronización del clorhidrato de raloxifeno con el fin de aumentar la biodisponibilidad. El clorhidrato de raloxifeno particulado tiene una mediana del tamaño de partícula de 25 micrómetros o menor, preferentemente de 5 a 20 micrómetros. Generalmente, las partículas tienen una distribución del tamaño tal que al menos el 90 % tiene un tamaño de partícula de menos de 50 micrómetros, preferentemente menos de 35 micrómetros. Las reivindicaciones en los documentos US 6797719 y US 6894064 indican que el uso de un tensioactivo y un diluyente hidrosoluble (como antes en la composición del documento EP 670162 B1 tratada anteriormente) se usan, preferentemente, en combinación con el clorhidrato de raloxifeno micronizado.

50 Como alternativa, el documento EP 826682 B1 ha divulgado que el clorhidrato de raloxifeno amorfo tiene mejor solubilidad y biodisponibilidad. La forma amorfa generalmente se estabiliza para prevenir la conversión en forma cristalina mediante el uso de povidona, PEG u otros materiales estabilizantes conocidos.

55 El documento WO 2006/052254 A2 divulgó una formulación farmacéutica comprimida que comprende clorhidrato de raloxifeno y almidón en una cantidad superior a aproximadamente 25 %, preferentemente a 45-75 %. Se pretende que el uso de cantidades tan grandes de almidón permita el uso de clorhidrato de raloxifeno no micronizado (es decir, partículas grandes) al tiempo que se consiguen tasas de disolución satisfactorias y biodisponibilidad. Preferentemente, los comprimidos se fabrican mediante un procedimiento de compresión doble en húmedo. Los ejemplos comparan una composición a base de lactosa/celulosa microcristalina y una composición con un contenido bajo en almidón con varias composiciones con un contenido elevado en almidón (almidón 60-75 %). Las composiciones con un contenido elevado en almidón, que no contenían un diluyente hidrosoluble tal como lactosa, tenían la mejor disolución.

El documento WO 2009/049643 A1 divulgó otra composición de raloxifeno. Se pretende que un súper disgregante tal como glicolato de almidón sódico (Primojel) potencie la biodisponibilidad y que incremente la liberación de fármaco. Normalmente, la composición se prepara mediante granulación en húmedo y generalmente contiene un tensioactivo tal como poloxámero 407. Se puede añadir a la composición un agente de ajuste de pH tal como ácido cítrico y se menciona un pH de 6,0. El uso de ácido cítrico monohidrato en una cantidad de 2 % se muestra en dos de los ejemplos. Los otros excipientes, tales como aglutinante, diluyente etc., no se describen como limitados específicamente pero los ejemplos muestran el uso de fosfato cálcico dibásico (un diluyente insoluble en agua) y celulosa microcristalina. El tamaño de las partículas de clorhidrato de raloxifeno no se describe ni aborda.

El documento US 2005/0249814 ha divulgado composiciones farmacéuticas que tienen mejor solubilidad, que comprenden un fármaco hidrófobo y un compuesto que tiene al menos un resto de ácido carboxílico en una proporción de 1:0,1 a 25, respectivamente. La divulgación está dirigida principalmente a ziprasidona HCl pero también se menciona que son adecuados varios fármacos que incluyen raloxifeno. El compuesto que tiene el resto de ácido carboxílico incluye varios ácidos, siendo el más preferido el ácido cítrico. Los ejemplos muestran que la cantidad de ácido necesaria para ser significativamente eficaz (al menos en el caso de la ziprasidona) es bastante grande en porcentaje de la composición de la cápsula, por ejemplo del 36 % al 53 % de ácido cítrico en los ejemplos 5 y 6.

El documento US 2002/0031548 divulgó varias combinaciones excipientes para raloxifeno HCl, es decir, los ejemplos 7-9. Estas recetas incluyen lactosa, celulosa microcristalina, almidón y un tensioactivo. También se incluye ácido ascórbico o ascorbato sódico como antioxidante en cantidades de 1,5 a 10 %. No obstante, no se proporciona la cantidad relativa de raloxifeno y, por tanto, los porcentajes citados no corresponden a los porcentajes del peso del comprimido. No se proporcionan datos sobre disolución o biodisponibilidad con respecto a estas formulaciones de raloxifeno y no se exponen discusiones sobre información del tamaño de partícula ni de la disolución asociados con las mismas.

Aunque se han expuesto varios abordajes para proporcionar raloxifeno con una disolución y/o biodisponibilidad adecuadas sería deseable proporcionar una formulación basada en un diluyente hidrosoluble que no requiera raloxifeno micronizado.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a comprimidos de raloxifeno y a procedimientos para fabricar los mismos. De acuerdo con esto, un primer aspecto de la invención se refiere a un comprimido farmacéutico, que comprende: (a) una cantidad eficaz de raloxifeno no micronizado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) al menos un 25 % en peso de lactosa; (c) de 5 a 25 % en peso de celulosa microcristalina; opcionalmente (d) un aglutinante; y opcionalmente (e) un disgregante. La combinación de celulosa microcristalina con lactosa puede proporcionar, sorprendentemente, una liberación mejorada de raloxifeno no micronizado (definido a continuación en el presente documento). En una realización preferida, el comprimido exhibe un perfil de disolución de modo tal que al menos el 85 % y preferentemente el 90 % del raloxifeno se libere en 30 minutos y, preferentemente, al menos un 95 % de la liberación de raloxifeno en 60 minutos en condiciones de disolución adecuadas, tal como un aparato USP de tipo II, en 1 litro de una solución acuosa que contiene 0,1 % de polisorbato 80 con una velocidad de la paleta de 50 rpm. Dicha disolución se puede alcanzar sin la inclusión de un tensioactivo en el comprimido, aunque el uso del mismo no se excluye. En una realización ventajosa, el comprimido contiene además un ácido orgánico tal como ácido cítrico o una sal del mismo que puede mejorar la liberación total de raloxifeno.

En el presente documento también se describe un comprimido de raloxifeno que comprende (a) una cantidad eficaz de raloxifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) de 0,1 a 1,0 % en peso de ácido cítrico o una sal del mismo. La presencia de cantidades pequeñas de ácido cítrico puede mejorar la disolución *in vitro* de raloxifeno, micronizado o no micronizado.

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento, que comprende:

- (1) mezclar raloxifeno no micronizado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una mediana del tamaño de partícula de al menos 25 micrómetros y/o un d_{90} de al menos 50 micrómetros; celulosa microcristalina; un disgregante y opcionalmente un aglutinante, preferentemente polivinilpirrolidona, para formar una mezcla.
- (2) granular en húmedo dicha mezcla con agua para formar gránulos;
- (3) mezclar dichos gránulos con al menos lactosa para formar una mezcla de comprimidos; y
- (4) formar comprimidos con dicha mezcla para comprimidos mediante compresión para formar al menos un comprimido;

en el que la lactosa comprende al menos un 25 % en peso de dicho comprimido y dicha celulosa microcristalina comprende de 5 a 25 % en peso de dicho comprimido.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento para fabricar un comprimido sin ayuda de agua, que comprende:

5 (1) mezclar en una o más etapas de al menos raloxifeno no micronizado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una mediana del tamaño de partícula de al menos 25 micrómetros y/o un d_{90} de al menos 50 micrómetros; celulosa microcristalina; lactosa; un aglutinante y un disgregante, para formar una mezcla.; y
(2) formar comprimidos con dicha mezcla para comprimidos mediante compresión para formar al menos un comprimido;

10 en el que la lactosa comprende al menos un 25 % en peso de dicho comprimido y dicha celulosa microcristalina comprende de 5 a 25 % en peso de dicho comprimido.

Breve descripción de las figuras

15 La figura 1 representa las curvas de disolución para cada uno de los comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 1.

La figura 2 representa las curvas de disolución para cada uno de los comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 2.

20 La figura 3 representa las curvas de disolución para cada uno de los comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 3.

La figura 4 representa las curvas de disolución para cada uno de los comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 4.

La figura 5 representa las curvas de disolución para cada uno de los comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 5.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al descubrimiento de un sencillo sistema de excipientes conveniente para conseguir una liberación de disolución *in vitro* de raloxifeno no micronizado. En una realización, el sistema se basa en un diluyente hidrosoluble, lactosa, en combinación con celulosa microcristalina (en los sucesivos en el presente documento con frecuencia "CMC"). En otro, el comprimido de raloxifeno contiene un ácido orgánico o sal del mismo que se puede usar solo o en combinación con la realización anterior.

35 Los comprimidos de la invención contienen una cantidad eficaz de raloxifeno o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable (por comodidad, en lo sucesivo en el presente documento, y a menos que se indique lo contrario, la base y la sal se denominan en conjunto "raloxifeno"). Normalmente, el raloxifeno es clorhidrato de raloxifeno. En la técnica se conoce una cantidad eficaz de raloxifeno y generalmente está dentro del intervalo de 19 a 200 mg, más normalmente de 20 a 100 mg, tal como 30 o 60 mg (las cantidades de raloxifeno hacen referencia a la cantidad de base que esté en forma de base o de sal). En términos de porcentaje, generalmente la cantidad de raloxifeno es de 10 a 30 %, más normalmente de 15 a 25 % del comprimido. El raloxifeno puede ser cristalino o amorfo y normalmente es cristalino (a menos que se indique lo contrario, en la descripción todos los porcentajes están en peso).

45 El raloxifeno usado en los comprimidos de la invención es no micronizado. Como se usa en el presente documento, raloxifeno "no micronizado" significa que las partículas del raloxifeno usado para fabricar los comprimidos tienen una mediana del tamaño de partícula de al menos 25 micrómetros (es decir, el d_{50} es de al menos 25 micrómetros) y/o un d_{90} de al menos 50 micrómetros. El "tamaño de partícula" hace referencia al diámetro esférico equivalente de las partículas determinado por dispersión de la difracción de la luz láser. Obsérvese que el término "no micronizado" no excluye la molturación del raloxifeno. En su lugar, el término es simplemente una caracterización del tamaño del raloxifeno usado para fabricar comprimidos y, por tanto, es una distinción con el raloxifeno más pequeño "micronizado" enseñado en el documento US 6.458.811. Asimismo, el tamaño del raloxifeno se determina antes de la formación de comprimidos. Aunque se piensa que el raloxifeno conserva el mismo tamaño/distribución de partícula, o posiblemente hace se más grande, durante la formación de los comprimidos, medir el tamaño de la partícula de raloxifeno después de la formación de los comprimidos es difícil y no siempre preciso. De acuerdo con lo anterior, un comprimido hecho de raloxifeno no micronizado es un comprimido que contiene raloxifeno no micronizado para los fines de la presente invención.

55 El tamaño de partícula de raloxifeno, es decir el diámetro esférico equivalente, se determina por dispersión de la difracción de la luz láser. Comercialmente se dispone de dispositivos para determinar el diámetro esférico equivalente y la técnica se conoce bien en la materia, por ejemplo en el documento US 6.458.811. Normalmente, el raloxifeno no micronizado tiene un d_{50} de al menos 25 micrómetros, tal como 26-40 micrómetros, y un d_{90} de al menos 50 micrómetros, tal como de 51 a 75 micrómetros.

60 Volviendo a la primera realización de la invención, el diluyente hidrosoluble usado en el comprimido es lactosa. La lactosa puede ser cualquier forma farmacéutica, incluyendo anhidra, monohidrato etc. La cantidad de diluyente hidrosoluble en el comprimido de la invención es al menos el 25 % del peso del comprimido, normalmente al menos 30 %, más normalmente al menos 40 %. Normalmente, el diluyente hidrosoluble comprende 35-70 %, más normal-

mente 40-60 % y en algunas realizaciones 45-55 % del peso del comprimido. Generalmente, aunque no necesariamente, el diluyente hidrosoluble es la porción más grande del comprimido.

La CMC usada en el comprimido de la invención comprende hasta un 25 % del peso del comprimido. Se cree que cantidades restringidas de CMC en combinación con una cantidad mayor de lactosa proporcionan una disolución superior del raloxifeno no micronizado. La combinación de CMC y del diluyente hidrosoluble lactosa puede ser sinérgica. Es decir, el uso de las dos cargas puede proporcionar mejor liberación de raloxifeno no micronizado en comparación con el uso de cada carga por separado. El ejemplo 1, expuesto más adelante, compara comprimidos fabricados mediante granulación en húmedo que tienen 63 % de lactosa, 63 % de CMC o mezclas, y los resultados de la disolución se representan en la Figura 1. Aunque el comprimido de "todo lactosa" tenía una disolución superior al comprimido de "todo CMC", la sustitución de parte de la lactosa con la CMC inferior mejoró sorprendentemente la disolución más allá del comprimido de "todo lactosa". Es decir, el uso de un 13 % de CMC y un 50 % de lactosa dio una liberación superior a la de 63 % del comprimido de lactosa. El incremento del contenido en CMC al tiempo que se mantiene el peso del comprimido (23 % de CMC y 40 % de lactosa) produjo poca mejora sobre el comprimido con un 13 % de CMC. El ejemplo 2 y la Fig. 2 muestran que se obtiene una mejora similar en comprimidos de compresión directa; por ejemplo el comprimido con solo lactosa no libera tan rápido o tanto como el comprimido con lactosa/CMC). También sorprendentemente, la mejora de la disolución realizada mediante la combinación de CMC y lactosa no se observa para el raloxifeno micronizado (o no es tan espectacular). El ejemplo 3 y la fig. 3 muestran que el raloxifeno micronizado exhibe una liberación más lenta que el raloxifeno no micronizado en la mezcla de CMC/lactosa de la invención. El hecho de que las partículas más grandes liberen más rápido contrasta con las enseñanzas del documento US 6.458.811.

Parece que la cantidad de CMC debería limitarse con el fin de obtener el incremento beneficioso de la disolución. Generalmente, la cantidad de CMC está dentro del intervalo de 5 a 25 %, más normalmente de 10 a 20 %, incluyendo de 10 a 15 %, basado en el peso total del comprimido. Cantidades superiores al 25 % pueden proporcionar pocas o ninguna ventaja adicional y, por tanto, generalmente no se desean. Además, estas cantidades más altas en realidad pueden reducir la disolución del comprimido. Asimismo, la cantidad de diluyente hidrosoluble parece ser importante. La proporción entre CMC y el diluyente hidrosoluble (lactosa) es, generalmente, 1 parte de CMC:1-12 partes de diluyente hidrosoluble; normalmente, 1:1,5-10; y, preferentemente, aproximadamente 1:2-5, incluyendo aproximadamente 1:4 (CMC:diluyente hidrosoluble, respectivamente, en cada caso. Aunque sin desear quedar ligado a teoría alguna, se ha especulado que la combinación de diluyente hidrosoluble y CMC sirve para prevenir la aglomeración de las partículas de raloxifeno durante el procedimiento de formación de comprimidos. Disminuyendo la cantidad de aglomeración de las partículas de raloxifeno, la disolución mejora. La "celulosa microcristalina" es un excipiente farmacéutico bien conocido. En las composiciones de la presente invención, su calidad corresponde, preferentemente, a la especificación de la Farmacopea Europea. En un modo ventajoso, se puede usar CMC de un tamaño de partícula específico. El tamaño de partícula media (D50) de la CMC puede ser entre 10 μm y 200 μm , preferentemente entre 20 μm y 180 μm , más preferentemente entre 20 μm y 150 μm y, lo más preferentemente, entre 30 μm y 75 μm .

La combinación de la carga del diluyente hidrosoluble y la CMC normalmente comprende la mayoría del comprimido y a menudo entra dentro del intervalo de 50 a 80 % del peso del comprimido. Generalmente, el comprimido pesa de tres a ocho veces la cantidad de raloxifeno. El comprimido más grande puede mejorar la disolución, probablemente porque se reduce la probabilidad de aglomeración; por ejemplo más excipiente entre las partículas de raloxifeno. Pero los pesos del comprimido más grande pueden ser más incómodos en términos de administración y tienen mayores costes. Para una dosis de 60 mg de raloxifeno (calculado como la base libre), un comprimido de la invención normalmente tiene un peso del comprimido entre 200 y 400 mg. El comprimido vendido actualmente en el mercado tiene un peso de comprimido de aproximadamente 240 mg. De acuerdo con lo anterior, es deseable que el comprimido de la invención tienen un peso similar, es decir de 220 a 250 mg, o más, por ejemplo de 260 a 200 μm , preferentemente entre 20 μm y 180 μm , más preferentemente entre 20 μm y 150 μm y, lo más preferentemente, entre 30 μm y 75 μm .

La combinación de la carga del diluyente hidrosoluble y la CMC normalmente comprende la mayoría del comprimido y a menudo entra dentro del intervalo del 50 al 80 % del peso del comprimido. Generalmente, el comprimido pesa de tres a ocho veces la cantidad de raloxifeno. El comprimido más grande puede mejorar la disolución, probablemente porque se reduce la probabilidad de aglomeración; por ejemplo más excipiente entre las partículas de raloxifeno. Pero los pesos del comprimido más grande pueden ser más incómodos en términos de administración y tienen mayores costes. Para una dosis de 60 mg de raloxifeno (calculado como la base libre), un comprimido de la invención normalmente tiene un peso del comprimido entre 200 y 400 mg. El comprimido vendido actualmente en el mercado tiene un peso de comprimido de aproximadamente 240 mg. De acuerdo con lo anterior, es deseable que el comprimido de la invención tenga un peso similar, es decir de 220 a 250 mg, o más, por ejemplo de 260 a 360 mg. Específicamente se contempla que pesos más altos de comprimidos incluyen 260, 280, 300, 320, 340, y 350 mg, así como todos los pesos de comprimidos entre dichos pesos. Por claridad, todas las referencias al peso del comprimido en el presente documento, incluidas las referencias a los porcentajes basadas en el peso total del comprimido, hacen referencia al comprimido sin recubrir y no incluyen el peso/masa de ningún recubrimiento(s) opcional(es) sobre el comprimido.

El comprimido puede contener, opcionalmente, un aglutinante. El aglutinante, cuando está presente, normalmente está contenido en cantidades minoritarias tales como del 1 al 10 %, aunque se podrían usar cantidades más altas. Preferentemente, el aglutinante es un aglutinante hidrófilo tal como polivinilpirrolidona, derivados de celulosa (p. ej., hidroxipropilcelulosa) o polietilenglicol. Preferentemente, el aglutinante es polivinilpirrolidona que, además de proporcionar propiedades de unión al comprimido, generalmente potencia la disolución del raloxifeno.

El comprimido puede contener, opcionalmente, un disgregante. Para potenciar la disolución así como la disgregación de los comprimidos, el comprimido de la invención normalmente contiene un disgregante en una cantidad del 1 al 10 %. Los disgregantes típicos incluyen polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada, almidones, glicolato almidón sódico, arcillas y celulosas. Un disgregante preferido es polivinilpirrolidona reticulada, también conocida como crospovidona.

El comprimido de la invención puede también contener un ácido orgánico o sal del mismo. El ácido orgánico puede ser ácido cítrico, ácido ascórbico etc. La presencia del ácido orgánico puede mejorar la velocidad de liberación del raloxifeno y/o la cantidad total de raloxifeno liberado. En general, la cantidad del ácido orgánico está dentro del intervalo del 0,1 al 10 %, más normalmente del 0,1 al 5 %. En un aspecto particular de la invención, el uso de cantidades pequeñas de ácido, especialmente ácido cítrico, proporcionan efectos sorprendentemente grandes. Por tanto, un comprimido que contiene del 0,1 al 2,0 %, más preferentemente del 0,1 al 1,0 %, incluyendo del 0,1 al 0,5 %, de ácido orgánico, especialmente de ácido cítrico, es una realización preferida de la invención.

De hecho, una segunda realización de la invención se refiere al uso de ácido cítrico, o una sal del mismo, para mejorar la velocidad de disolución y/o la cantidad total del raloxifeno liberado. Este efecto es independiente de la combinación de CMC/carga diluyente hidrosoluble descrita anteriormente. La cantidad de ácido cítrico, o su sal, necesaria para tener un efecto beneficioso es sorprendentemente pequeña y normalmente está en el intervalo del 0,1 al 1,0 %, a menudo del 0,1 al 0,5 %. De acuerdo con lo anterior, otra realización de la invención es un comprimido de raloxifeno que contiene una cantidad eficaz de raloxifeno micronizado o no micronizado o una sal farmacéuticamente eficaz del mismo; y del 0,1 al 1,0 % en peso de ácido cítrico o una sal del mismo. El comprimido a menudo contiene un diluyente hidrosoluble, normalmente en cantidades de al menos el 25 % y a menudo del 30-70 %. Los otros aglutinantes y disgregantes, como se ha descrito anteriormente, también se pueden usar en la presente realización en las mismas cantidades que se han expuesto anteriormente.

Todas las realizaciones de los comprimidos de la invención pueden contener otros excipientes convencionales. Por ejemplo, lubricantes tales como estearato de magnesio, deslizantes o agentes de flujo tales como dióxido de silicio coloidal, agentes colorantes, aromatizantes etc., como se conocen en la técnica. También se puede incluir un tensioactivo para ayudar al rendimiento de disolución como se describe en el documento US 5,811,120. Específicamente, un tensioactivo tal como polisorbato 80, se puede incorporar en el comprimido. No obstante, en determinadas realizaciones preferidas se desea reducir o evitar completamente la inclusión de un tensioactivo. Por tanto, un tensioactivo puede estar limitado a menos del 0,5 %, preferentemente a menos del 0,2 %, y, más preferentemente, del 0 % del peso del comprimido. En estas realizaciones, el uso del diluyente hidrosoluble combinado y CMC opcionalmente con polivinilpirrolidona y/o ácido cítrico, pueden proporcionar la disolución deseada sin la necesidad de recurrir a un tensioactivo. De un modo similar, aunque se puede usar almidón en los comprimidos de la invención se prefiere, en algunas realizaciones, que la cantidad de almidón se limite o elimine; por ejemplo menos del 10 %, preferentemente menos del 2 %, más preferentemente del 0 % de almidón en el comprimido. Asimismo, un almidón reticulado tal como glicolato de almidón sódico está limitado, preferentemente, a menos del 10 %, más preferentemente menos del 5 %, todavía más preferentemente menos del 2 % y, lo más preferentemente, del 0 % del comprimido.

Los comprimidos de la invención son, generalmente, comprimidos de liberación inmediata, lo que significa que al menos el 80 % del raloxifeno se libera en 30 minutos desde el inicio de una prueba de disolución *in vitro*. Preferentemente, la disolución es más rápida y sustancialmente completa en 60 minutos. De acuerdo con esto, el perfil de disolución exhibe, preferentemente, una liberación de al menos el 85 %, más preferentemente una liberación de al menos el 90 % de raloxifeno en 30 minutos. La disolución debería alcanzar una liberación de al menos el 85 %, preferentemente una liberación de al menos el 90 % y, más preferentemente, una liberación de al menos un 95 % de raloxifeno en 60 minutos. De un modo similar, sobre el rendimiento *in vivo*, los comprimidos de la invención son, preferentemente, bioequivalentes con el comprimido de liberación inmediata vendido comercialmente actualmente, por ejemplo Evista®. Es decir, los comprimidos preferidos pueden recibir una puntuación "AB" de la FDA de EE.UU. y/o son, de otro modo, genéricamente sustituibles con Evista®.

Las pruebas de disolución son bien conocidas en la técnica. Normalmente, las autoridades farmacológicas reguladoras, tal como la FDA de EE.UU., requieren un procedimiento de disolución adecuado. Un procedimiento de disolución "adecuado" es uno que prediga o confirme razonablemente la idoneidad del comprimido para funcionar *in vivo* y pueda discriminar un comprimido fabricado inadecuadamente o que no funcione bien a partir de un comprimido correcto que será seguro y eficaz. Los trabajadores expertos en la técnica normalmente seleccionan las condiciones adecuadas, incluyendo el aparato, el contenedor de disolución, el medio de disolución, el volumen del medio, la velocidad de la paleta (p. ej., 50 rpm frente a 75 rpm) etc. con el fin de crear un procedimiento de disolución adecuado para un comprimido dado. Para los fines de la presente invención, un procedimiento de disolución "adecuado" es

uno que una autoridad reguladora haya aprobado/no objetado para un comprimido dado. Para los fines de la presente invención, las mediciones del perfil de la disolución mencionada anteriormente se satisfacen si los comprimidos cumplen dichas mediciones en una prueba de disolución adecuada o en una prueba de disolución realizada en las siguientes condiciones: Aparato de USP de tipo II, en una solución acuosa de 1 litro que contiene un 0,1 % de polisorbato 80 (pH inicial de 5,5) a una velocidad de la paleta de 50 rpm y a una temperatura de 37,5 °C.

Los comprimidos de la presente invención se pueden recubrir si se desea. Dicho recubrimiento es, normalmente, por motivos estéticos, de manipulación y/o de estabilidad. Estos tipos de recubrimientos están disponibles comercialmente y son bien conocidos en la técnica. Preferentemente, un comprimido sin recubrir de la invención se disgrega en agua en menos de 7 minutos, preferentemente en menos de 5 minutos y, en algunas realizaciones, en menos de 4 minutos. Un comprimido recubierto normalmente se disgrega en agua en menos de 15 minutos y, generalmente, en de 6 a 10 minutos.

Los comprimidos de la invención se pueden fabricar mediante cualquier técnica de formación de comprimidos conveniente o adecuada conocida en la materia. En general, los comprimidos se pueden fabricar mediante procedimientos en húmedo o procedimientos en seco. Los procedimientos en húmedo hacen referencia a la técnica conocida como granulación en húmedo, en la que se usa un fluido de granulación para formar gránulos del principio activo (en el presente documento, raloxifeno) con algunos o todos los excipientes. Los procedimientos en seco incluyen compresión directa, así como granulación en seco, también conocido como doble compresión. Un comprimido fabricado mediante dichos procedimientos en seco (en el presente documento en lo sucesivo un "comprimido fabricado en seco") generalmente se puede distinguir de un comprimido fabricado en húmedo con examen microscópico. Asimismo, un comprimido fabricado en seco puede tener características físicas diferentes a las correspondientes a un comprimido fabricado mediante granulación en húmedo. Es otro aspecto de la presente invención que los comprimidos de la invención se pueden fabricar en seco y, preferentemente, exhiben perfiles de disolución preferidos descritos anteriormente. Por claridad, un comprimido fabricado en seco puede recubrirse posteriormente mediante un procedimiento que implica un líquido pero no pierde su estado de fabricado en seco para los fines de la presente invención.

En la formación de los comprimidos usando granulación en húmedo, generalmente se usa agua como el fluido para granulación, aunque se pueden usar disolventes orgánicos si se desea. Las condiciones de la granulación se seleccionan, preferentemente, para alentar/alcanzar gránulos más pequeños en lugar de gránulos más grandes, ya que los gránulos más pequeños generalmente proporciona una disolución más rápida y/o más completa. Dichas condiciones incluyen el volumen de líquido, la tasa de adición, la velocidad del impulsor y/o triturador y la duración de la granulación. El fluido para granulación contiene, preferentemente, agua y, opcionalmente, un tensioactivo, un aglutinante hidrófilo y/o un ácido orgánico. El diluyente hidrosoluble podría, en teoría, incorporarse, al menos parcialmente, en el líquido de granulación, por ejemplo disuelto en el mismo. Pero normalmente se desea no incluir ningún diluyente o carga en el líquido de granulación. De hecho, generalmente se prefiere que esté presente un aglutinante, tal como polivinilpirrolidona, dicho aglutinante no está disuelto ni suspendido en el fluido de granulación. El fluido de granulación se añade a una mezcla que contiene raloxifeno no micronizado. Normalmente, la mezcla contiene una porción de la carga y el aglutinante opcional. Con frecuencia, la mezcla comprende el raloxifeno no micronizado, CMC y, opcionalmente, polivinilpirrolidona y/o un disgregante. El fluido de granulación se combina en condiciones de granulación para formar gránulos que se pueden secar, tamizar y/o triturar. Los gránulos resultantes se mezclan con excipientes adicionales para formar una mezcla para comprimido, es decir, una mezcla adecuada para comprimir y formar un comprimido. Los excipientes adicionales incluyen una carga adicional y, opcionalmente, aglutinante y/o disgregante. Adicionalmente, en la mezcla para comprimidos a menudo se incluyen un lubricante y/o deslizante. La mezcla para comprimidos se puede formar en una o más etapas de mezclado, por ejemplo la carga, el lubricante y el disgregante se mezclan previamente y después se añaden a los gránulos, o de adición secuencial de la carga, el lubricante y el disgregante a los gránulos etc., en los que cada etapa se puede realizar una o más veces. A menudo, el diluyente hidrosoluble se proporciona completamente en la mezcla para comprimidos, por ejemplo como excipiente extragranular. Asimismo, la totalidad de la CMC a menudo se proporciona en la granulación, por ejemplo excipiente extragranular. No obstante, dicha separación no se requiere para fabricar el comprimido de la presente invención. Una vez que se ha formado la mezcla para comprimidos, los comprimidos se pueden fabricar mediante compresión, como se conoce en la técnica. El tamaño y la forma de los comprimidos no es particularmente limitado.

Como alternativa, los comprimidos de la invención se pueden fabricar en seco. La compresión directa es la técnica más sencilla. En general, el raloxifeno no micronizado se mezcla en una o más etapas (cada una realizada una o más veces) con los excipientes hasta que se forma la mezcla para comprimidos. La mezcla para comprimidos se comprime después para formar comprimidos. En un procedimiento ligeramente más complicado, el raloxifeno no micronizado se granula en seco con la carga y opcionalmente el aglutinante para formar gránulos secos o lingotes. Después, los lingotes se mezclan con los excipientes restantes para formar una mezcla para comprimidos. Los comprimidos con diluyente hidrosoluble de la presente invención generalmente no requieren un aglutinante para acomodar procedimientos de fabricación en seco. No obstante, un aglutinante hidrófilo, como polivinilpirrolidona, se puede incorporar de forma ventajosa para ayudar en el perfil de disolución.

Los comprimidos de la invención se pueden usar para tratar cualquier enfermedad o afección que se puede tratar con raloxifeno, tal como pérdida ósea, cáncer de mama etc.

La invención se describirá adicionalmente con referencia a los ejemplos siguientes no limitantes.

Ejemplos

La prueba de disolución usada en cada uno de los siguientes ejemplos comprende un aparato de USP de tipo II, en una solución acuosa de 1 litro que contiene el 0,1 % de polisorbato 80 (pH inicial de 5,5) a una velocidad de la paleta de 50 rpm y a una temperatura de 37,5 °C. Generalmente, como valor del comprimido se toma un promedio de 3 a 6 comprimidos.

Ejemplo 1

Los comprimidos de acuerdo con las composiciones siguientes se realizaron mediante granulación en húmedo. Específicamente, el raloxifeno se mezcló con CMC, polivinilpirrolidona (PVP) y crospovidona. La solución aglutinante de agua y ácido cítrico se añadió después al polvo y se mezclan en consecuencia. Los gránulos húmedos se secaron y la lactosa y el estearato de magnesio se mezclaron con los gránulos secos del modo correspondiente. Después, la mezcla se comprimió para formar comprimidos.

Tabla A - Comprimidos con 0 % de CMC fabricados mediante granulación en húmedo

Ingrediente	Función	Proporción (%)	Proporción en unidad (mg)
<u>Intragranular</u>			
Raloxifeno HCl	Activo	25,0	60,0
Lactosa monohidrato	Carga	13,38	32,1
Ácido cítrico anhidro	Agente acidificante	0,13	0,3
Polividona (PVP)	Aglutinante	5,0	12,0
Crospovidona	Disgregante	6,0	14,4
<u>Extragranular</u>			
Lactosa anhidra	Carga	50,0	120,0
Estearato de magnesio	Lubricante	0,5	1,2
Agua (eliminada durante el procesamiento) -		-	-
TOTAL		100	240

Tabla B - Comprimidos con 13 % de CMC fabricados mediante granulación en húmedo

Ingrediente	Función	Proporción (%)	Proporción en unidad (mg)
<u>Intragranular</u>			
Raloxifeno HCl	Activo	25,0	60,0
Celulosa microcristalina	Carga	13,3	31,9
Ácido cítrico anhidro	Agente acidificante	0,2	0,5
Polividona (PVP)	Aglutinante	5,0	12,0
Crospovidona	Disgregante	6,0	14,4
<u>Extragranular</u>			
Lactosa anhidra	Carga	50,0	120,0
Estearato de magnesio	Lubricante	0,5	1,2
Agua (eliminada durante el procesamiento) -		-	-
TOTAL		100,0	240,0

Tabla C - Comprimidos con 23 % de CMC fabricados mediante granulación en húmedo

Ingrediente	Función	Proporción (%)	Proporción en unidad (mg)
<u>Intragranular</u>			
Raloxifeno HCl	Activo	25,0	60,0
Celulosa microcristalina	Carga	23,3	55,9
Ácido cítrico anhidro	Agente acidificante	0,2	0,5

ES 2 437 916 T3

Ingrediente	Función	Proporción (%)	Proporción en unidad (mg)
<u>Intragranular</u>			
Polividona (PVP)	Aglutinante	5,0	12,0
Crospovidona	Disgregante	6,0	14,4
<u>Extragranular</u>			
Lactosa anhidra	Carga	40,0	96,0
Estearato de magnesio	Lubricante	0,5	1,2
Agua (eliminada durante el procesamiento) -		-	-
TOTAL		100,0	240,0

Tabla D - Comprimidos con 62,5 % de CMC (sin lactosa) fabricados mediante granulación en húmedo

Ingrediente	Función	Proporción (%)	Proporción en unidad (mg)
<u>Intragranular</u>			
Raloxifeno HCl	Activo	25,0	60,0
Celulosa microcristalina	Carga	12,5	32,4
Polisorbato 80	Tensioactivo	1,0	2,4
Polividona (PVP)	Aglutinante	5,0	12,0
Crospovidona	Disgregante	6,0	14,4
<u>Extragranular</u>			
Celulosa microcristalina	Carga	50,0	120,0
Estearato de magnesio	Lubricante	0,5	1,2
Agua (eliminada durante el procesamiento) -		-	-

- 5 Los comprimidos anteriores se sometieron a una prueba de disolución como se ha descrito anteriormente. El perfil para la disolución promedio de cada comprimido se representa en la Fig 1. El comprimido de la Tabla D que no tiene lactosa y aproximadamente un 62 % de CMC liberó la menor cantidad de raloxifeno mientras que el comprimido de la tabla A que no tiene CMC y aproximadamente un 63 % de lactosa funcionó algo mejor y alcanzó una liberación de aproximadamente el 85 % de raloxifeno en 30 minutos. Pero los comprimidos de las Tablas B y C que tienen un 13 % de CMC/50 % de lactosa y un 23 % de CMC/40 % de lactosa fueron los que mejor funcionaron, alcanzando una liberación de más del 90 % en 30 minutos y una liberación de más del 95 % en 60 minutos.

Ejemplo 2

- 15 Los comprimidos de acuerdo con las composiciones siguientes se realizaron mediante compresión directa. Específicamente, se añadió raloxifeno al resto de los ingredientes a excepción del estearato de magnesio y se mezcló usando un batidor de baja cizalladura. Se añadió estearato de magnesio y se mezcló con el resto del polvo para lubricación. Después, la mezcla se comprimió para formar comprimidos.
- 20 Sin CMC (compresión directa, peso del comprimido 240 mg)

Ingrediente	Función	Proporción (%)	Proporción en unidad (mg)
Raloxifeno HCl	Ingrediente activo	25,0	60,0
Dióxido de silicio coloidal	Auxiliar de flujo	0,1	0,2
Polividona (PVP)	Aglutinante	5,0	12,0
Lactosa monohidrato	Carga	63,4	72,0
Crospovidona	Disgregante	6,0	14,4
Estearato de magnesio	Lubricante	0,5	1,2
TOTAL		100,0	240,0

Con CMC (compresión directa, peso del comprimido 240 mg)

Ingrediente	Función	Proporción (%)	Proporción en unidad (mg)
Raloxifeno HCl	Ingrediente activo	25,0	60,0
Dióxido de silicio coloidal	Auxiliar de flujo	0,1	0,2

Ingrediente	Función	Proporción (%)	Proporción en unidad (mg)
Polividona (PVP)	Aglutinante	5,0	12,0
Celulosa microcristalina	Carga	13,4	32,2
Lactosa monohidrato	Carga	50,0	120,0
Crospovidona	Disgregante	6,0	14,4
Estearato de magnesio	Lubricante	0,5	1,2
TOTAL		100,0	240,0

Los comprimidos anteriores se sometieron a una prueba de disolución. El perfil para la disolución promedio de cada comprimido se representa en la Fig. 2. El comprimido que contiene CMC y lactosa libera más raloxifeno a 30 y 60 minutos que el comprimido que solo contenía lactosa.

5

Ejemplo 3

Los comprimidos se fabricaron mediante compresión directa usando generalmente el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 2 y usando diferentes tamaños de partícula de raloxifeno, es decir raloxifeno no micronizado frente a micronizado. El raloxifeno no micronizado tenía un d_{50} de 27 micrómetros y un d_{90} de 61 micrómetros. El raloxifeno micronizado tenía un d_{50} de 16 micrómetros y un d_{90} de 30 micrómetros. La composición del comprimido para los comprimidos micronizados y no micronizados se expone a continuación.

10

Ingrediente	Función	Proporción (%)	Proporción en unidad (mg)
Raloxifeno HCl	Activo	25,0	60,0
Aerosil 200 VV Pharma	Auxiliar de flujo	0,1	0,2
Polividona (PVP)	Aglutinante	5,0	12,0
Celulosa microcristalina	Carga	13,4	32,2
Crospovidona	Disgregante	6,0	14,4
Lactosa anhidra	Carga	50,0	120,0
Estearato de magnesio	Lubricante	0,5	1,2
TOTAL		100,0	240,0

Los comprimidos fabricados con raloxifeno micronizado o no micronizado se sometieron a una prueba de disolución. El perfil para la disolución promedio de cada comprimido se representa en la Fig. 3. Sorprendentemente, los comprimidos fabricados con raloxifeno no micronizado liberaron más raloxifeno a 30 y 60 minutos que los comprimidos fabricados usando raloxifeno micronizado.

15

Ejemplo 4

Los comprimidos que tienen las composiciones siguientes se realizaron mediante compresión directa, como se ha descrito anteriormente. Las composiciones de los comprimidos fueron las siguientes:

20

(Compresión directa, peso del comprimido 240 mg)

25

Ingrediente	Función	Proporción (%)	Proporción en unidad (mg)
Raloxifeno HCl	Ingrediente activo	25,0	60,0
Dióxido de silicio coloidal	Auxiliar de flujo	0,1	0,2
Polividona (PVP)	Aglutinante	5,0	12,0
Celulosa microcristalina	Carga	13,4	32,2
Lactosa monohidrato	Carga	50,0	120,0
Crospovidona	Disgregante	6,0	14,4
Estearato de magnesio	Lubricante	0,5	1,2
TOTAL		100,0	240,0

(Compresión directa, peso del comprimido 350mg)

Ingrediente	Función	Proporción (%)	Proporción en unidad (mg)
Raloxifeno HCl	Ingrediente activo	17,1	60,0
Dióxido de silicio coloidal	Auxiliar de flujo	0,05	0,2
Polividona (PVP)	Aglutinante	5,0	17,5
Celulosa microcristalina	Carga	21,3	74,6
Lactosa monohidrato	Carga	50,0	175,0
Crospovidona	Disgregante	6,0	21,0
Estearato de magnesio	Lubricante	0,5	1,8
TOTAL		100,0	350,0

5 Los comprimidos anteriores se sometieron a una prueba de disolución. El perfil de la disolución promedio de cada comprimido se representa en la Fig. 4. Obsérvese que el comprimido de mayor peso tenía una disolución superior aunque se usaran las mismas proporciones de los excipientes.

Ejemplo 5

10 Los comprimidos que tienen las composiciones siguientes se realizaron mediante granulación en húmedo, como se ha descrito anteriormente. Las composiciones de los comprimidos fueron las siguientes:

Tabla 1: Comprimidos con CMC y sin ácido cítrico (procedimiento WG)

Ingrediente	Función	Unidad (%)	Peso unitario (mg)
Raloxifeno HCl	Activo	25,0	60,0
Celulosa microcristalina	Carga	13,5	32,4
Polividona (PVP)	Aglutinante	5,0	12,0
Crospovidona	Disgregante	6,0	14,4
Lactosa anhidra	Carga	50,0	120,0
Estearato de magnesio	Lubricante	0,5	1,2
Agua (eliminada durante el procesamiento) -	-	-	-
TOTAL		100,0	240,0

15 Tabla 2: Comprimidos con CMC y ácido cítrico (procedimiento WG)

Ingrediente	Función	Unidad (%)	Peso unitario (mg)
Raloxifeno HCl	Activo	25,0	60,0
Celulosa microcristalina	Carga	13,3	31,9
Ácido cítrico anhidro	Agente acidificante	0,2	0,5
Polividona (PVP)	Aglutinante	5,0	12,0
Crospovidona	Disgregante	6,0	14,4
Lactosa anhidra	Carga	50,0	120,0
Estearato de magnesio	Lubricante	0,5	1,2
Agua (eliminada durante el procesamiento) -	-	-	-
TOTAL		100,0	240,0

20 Los comprimidos anteriores se sometieron a una prueba de disolución. El perfil para la disolución promedio de cada comprimido se representa en la Fig. 5. Los comprimidos que contenían un 0,2 % de ácido cítrico liberaron más raloxifeno a 30 y 60 minutos que los comprimidos que no contenían ácido cítrico.

Ejemplo 6

25 Los comprimidos que tienen las composiciones siguientes se realizaron mediante granulación en húmedo, como se ha descrito anteriormente. Las composiciones de los comprimidos fueron las siguientes:

ES 2 437 916 T3

Comprimido 6A- sin ácido cítrico

N°	FÓRMULA	N° DE LOTE:	PESO UNITARIO (%)	PESO UNITARIO (MG)	PESO DEL LOTE (G)
1	RXF.HCl (no micronizado)	0808053	25,0	60,0	37,5
2	Lactosa monohidrato	Il.lac.021.01H2	13,5	32,4	20,25
3	Polividona K 30	Il.pvp.004.01G1	5,0	12,0	7,5
4	Crospovidona	Il.cpv.002.02I1	6,0	14,4	9,0
5	Lactosa anhidra	Il.lac.005.01I1	50,0	120,0	75,0
6	Estearato de magnesio	Il.mgs.003.01F1	0,5	1,2	0,75
7	Agua (eliminada durante el procesamiento)	-	-	-	13
TOTAL			100,0	240,0	150,0

5

Comprimido 6B- con ácido cítrico

N°	FÓRMULA	N° DE LOTE:	PESO UNITARIO (%)	PESO UNITARIO (MG)	PESO DEL LOTE (G)
1	RXF.HCl (no micronizado)	0808053	25,0	60,0	37,5
2	Lactosa monohidrato	Il.lac.021.01H2	13,375	32,1	20,06
3	Ácido cítrico anhidro	Il.cit.006.01I5	0,125	0,3	0,19
4	Polividona K 30	Il.pvp.004.01F1	5,0	12,0	7,5
5	Crospovidona	Il.cpv.002.02I1	6,0	14,4	9,0
6	Lactosa anhidra	Il.lac.005.01I1	50,0	120,0	75,0
7	Estearato de magnesio	Il.mgs.003.01F1	0,5	1,2	0,75
8	Agua (eliminada durante el procesamiento)	-	-	-	11
TOTAL			100,0	240,0	150,0

10

Los comprimidos 6B mostraron una liberación más rápida y más completa de raloxifeno que los comprimidos 6A. Por ejemplo, a los cinco minutos, los comprimidos 6B habían liberado más del 55 % del raloxifeno mientras que los comprimidos 6A habían liberado aproximadamente un 45 %. Aunque los 6A cierran este hueco, los comprimidos 6B siempre han liberado más raloxifeno que los comprimidos 6A, más alto, normalmente en el 3-5 %.

15

Habiendo descrito la invención, será obvio que la misma se puede modificar de varias formas y todas estas modificaciones están contempladas dentro del alcance de la invención, como definen las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido farmacéutico, que comprende:
 - 5 (a) una cantidad eficaz de raloxifeno no micronizado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, teniendo el tamaño de partícula un d_{90} igual o superior a 50 micrómetros y/o un d_{50} igual o superior a 25 micrómetros.
 - (b) al menos un 25 % en peso de lactosa, preferentemente del 40 al 60 % en peso de dicho comprimido.
 - (c) del 5 al 25 % en peso de celulosa microcristalina, preferentemente del 10 al 20 % en peso de dicho comprimido;
 - 10 (d) opcionalmente un aglutinante; y
 - (e) opcionalmente un disgregante.
2. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene del 1 al 10 % en peso de dicho aglutinante y, preferentemente, dicho aglutinante es una polivinilpirrolidona.
- 15 3. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que contiene el 1-10 % en peso de dicho disgregante y, preferentemente, dicho disgregante es una crospovidona.
4. El comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que además comprende del 0,1 al 5,0 % en peso de un ácido orgánico.
- 20 5. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho ácido orgánico es ácido cítrico y, preferentemente, dicho ácido cítrico está contenido en una cantidad del 0,1-1,0 % en peso.
- 25 6. El comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la proporción en peso de celulosa microcristalina a lactosa está dentro del intervalo de 1:1-12 (partes : partes), preferentemente 1:1,5-10, más preferentemente 1:2-5 respectivamente.
- 30 7. El comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho raloxifeno es clorhidrato de raloxifeno.
8. El comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho raloxifeno tiene un d_{90} de 51 a 75 micrómetros.
- 35 9. El comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho raloxifeno tiene un d_{50} de 26 a 40 micrómetros.
- 40 10. El comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicho raloxifeno comprende del 10 al 30 % en peso de dicho comprimido.
- 45 11. El comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde dicho comprimido exhibe al menos un 85 % de liberación de raloxifeno en 30 minutos usando un aparato USO de tipo II en 1 litro de solución acuosa que contiene un 0,1 % de polisorbato 80 a una velocidad de la paleta de 50 rpm.
12. Un procedimiento para fabricar un comprimido, que comprende:
 - (1) mezclar raloxifeno no micronizado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene un tamaño de partícula promedio de al menos 25 micrómetros y/o un d_{90} de al menos 50 micrómetros; celulosa microcristalina; un disgregante y opcionalmente un aglutinante para formar una mezcla;
 - 50 (2) granular en húmedo dicha mezcla con agua para formar gránulos;
 - (3) mezclar dichos gránulos con al menos lactosa para formar una mezcla de comprimidos; y
 - (4) formar comprimidos con dicha mezcla para comprimidos mediante compresión para formar al menos un comprimido;
- 55 en el que la lactosa comprende al menos un 25 % en peso, y preferentemente del 40 al 60 % en peso de dicho comprimido y dicha celulosa microcristalina comprende del 5 al 25 % en peso de dicho comprimido.
13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en la que dicha agua usada en dicha etapa de granulación contiene un ácido orgánico.
- 60 14. Un procedimiento para fabricar un comprimido sin ayuda de agua, que comprende:
 - (1) mezclar en una o más etapas al menos raloxifeno no micronizado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene un tamaño de partícula promedio de al menos 25 micrómetros y/o un d_{90} de al menos 50 micrómetros; celulosa microcristalina; lactosa; un aglutinante y un disgregante, para formar una mezcla de comprimido; y
 - 65

(2) formar comprimidos con dicha mezcla para comprimidos mediante compresión para formar al menos un comprimido;

5 en el que la lactosa comprende al menos un 25 % en peso, y preferentemente del 40 al 60 % en peso de dicho comprimido y dicha celulosa microcristalina comprende del 5 al 25 % en peso de dicho comprimido.

FIGURA 1

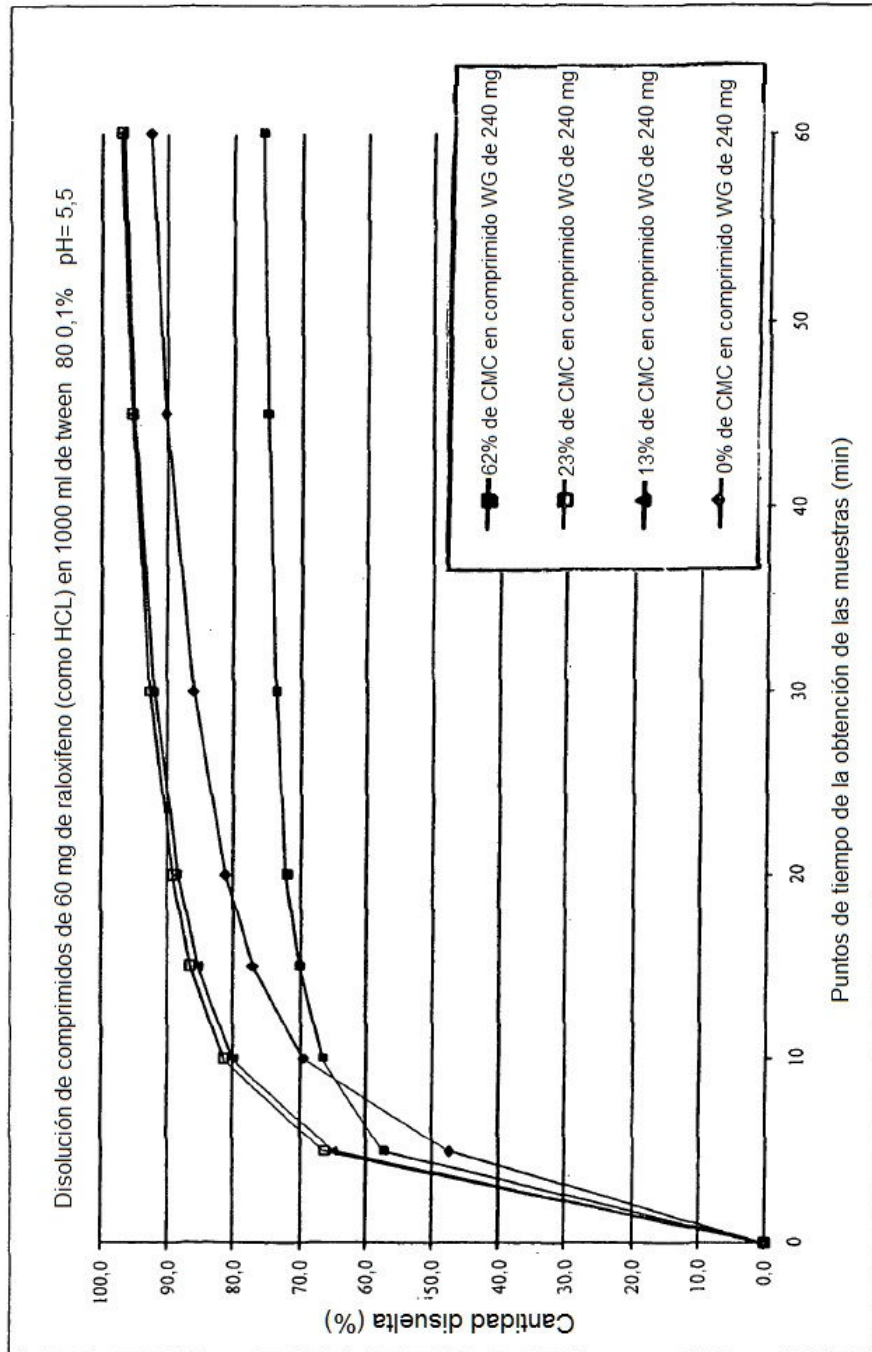


FIGURA 2

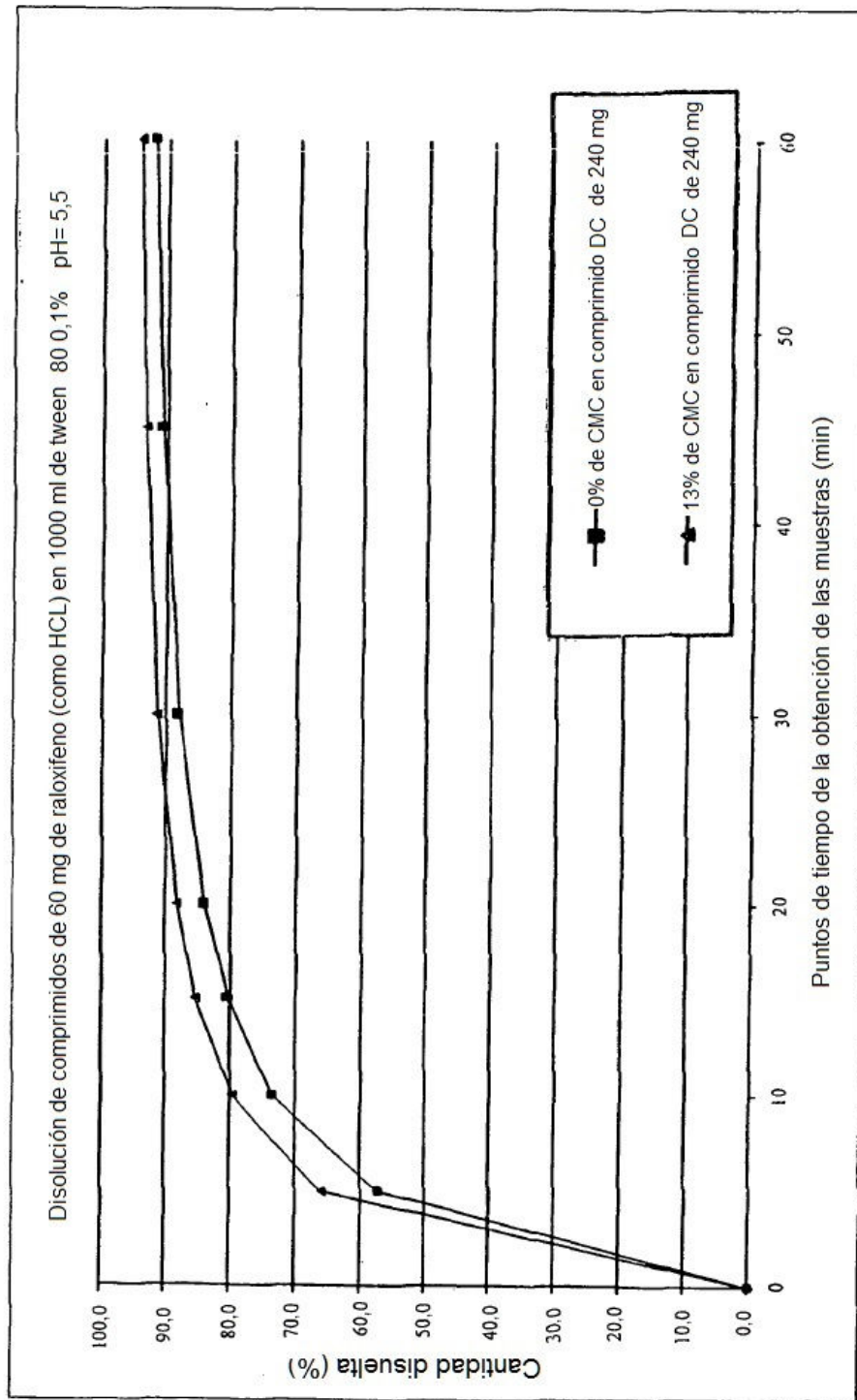


FIGURA 3

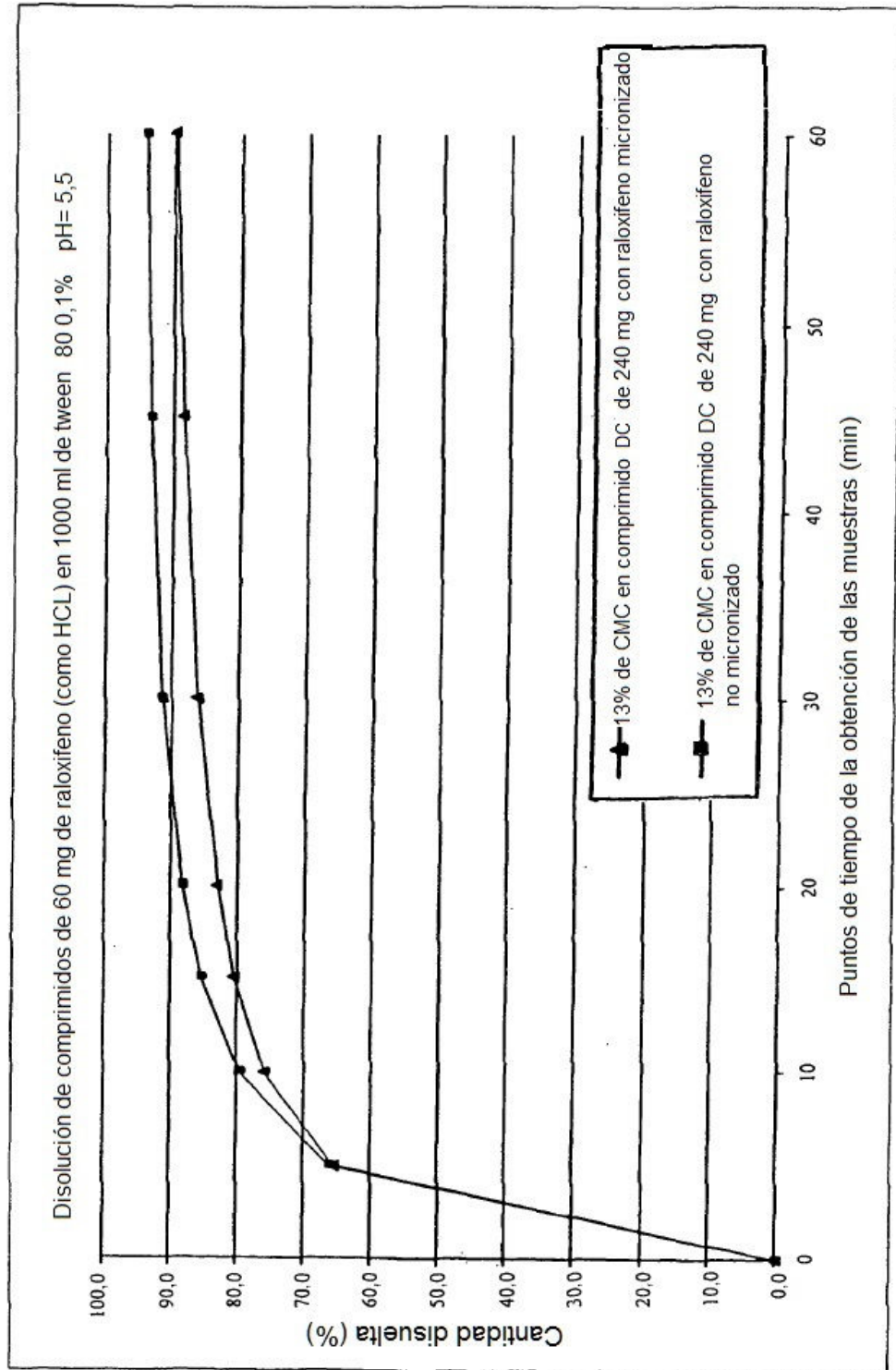


FIGURA 4

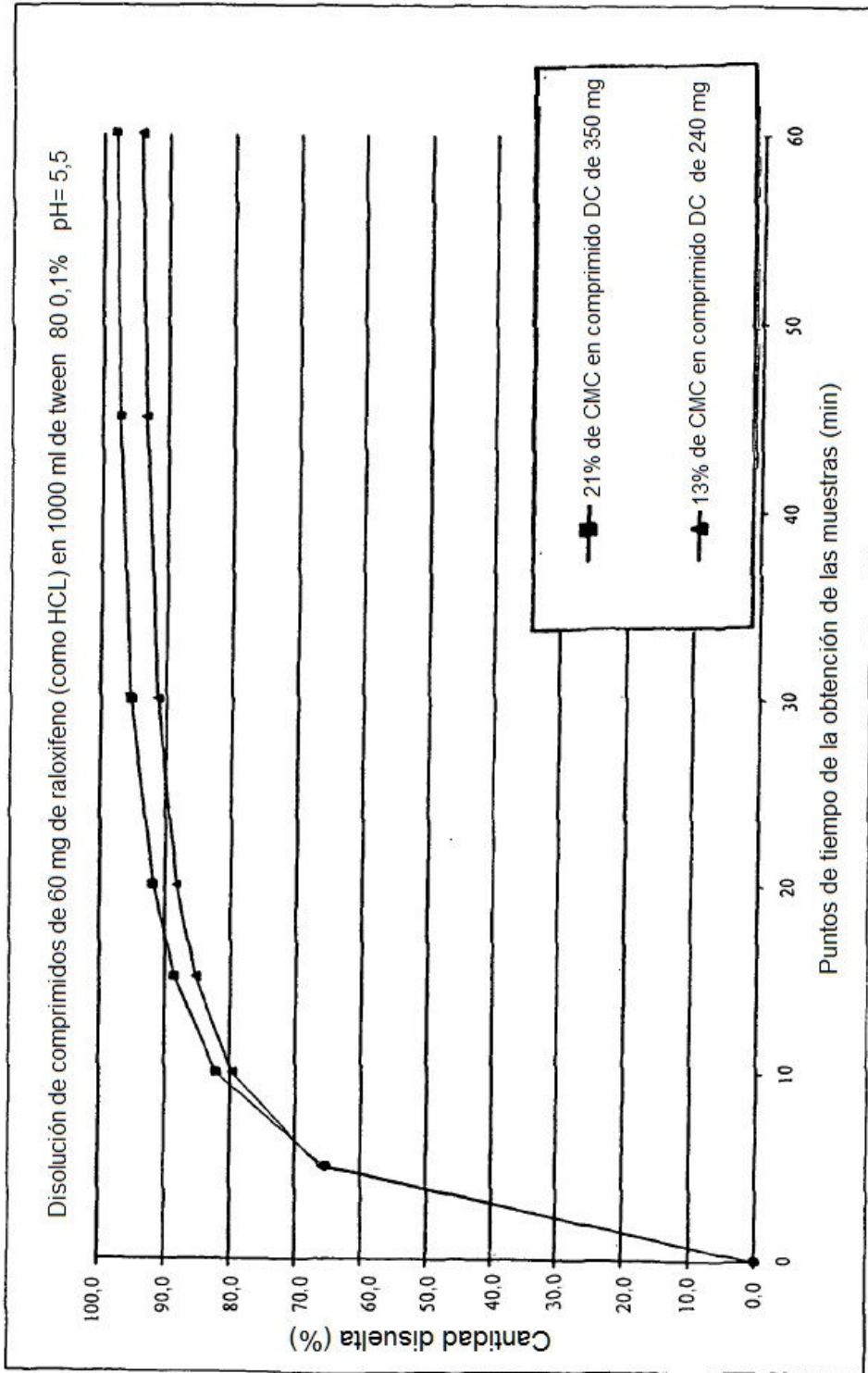


FIGURA 5

