



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

1. EXPEDIENTE No. 04-129061

4. TITULO COMPOSICION FARMACEUTICA QUE TIENE DISTRIBUCION
Y POTENCIA UNIFORME DE FARMACO

1. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 9/30 / A61K31/40;
A61P5/00

1. SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS INC

DOMICILIO Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340
E.U.A.

4. APODERADO CARLOS E. OLARTE

2. BOGOTA, D.C., 28 DE DICIEMBRE DE 2004

OLARTE RAISBECK

156



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 04129061 00000000 Folios: 85
 Fecha (HIB): 2004-12-28 10:46:22
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2829 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
 (71)**

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
 Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
 Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
 O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Wold Trade Center Torre A,
 Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
 (72)**

Nombre: DANIEL SCOTT GIERER

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos
 de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/IB2003/003074

Fecha Junio 30, 2003

Publicación Internacional No.

WO 2004/006895

Fecha Enero 22, 2004

4

**Título (54) COMPOSICION FARMACEUTICA QUE TIENE UNA DISTRIBUCION Y
 POTENCIA UNIFORME DE FARMACO.** (fol. 88)

Clasificación Internacional (51) A61K 9/30,

A61K31/40 // A61P5/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Julio 10, 2002

(31) Número de Solicitud

60/395,090

5

Comprobante de pago No. 96,714

Fecha

Diciembre 15, 2004

2

0

ANEXOS

x

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

x

Poderes, si fuere el caso.

x

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

Declaraciones.

x

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

Arte final 12 x 12.

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

x

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 96,714
FECHA : DICIEMBRE 15 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04125061 00000000 Folios: 05
Fecha (HNB): 2004-12-26 10:46:22
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	33693622	14/12/2004	13,951,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PEGOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

X

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución
2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER PRODUCTS INC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio
de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth
Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la
Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.

Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham
en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman
Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

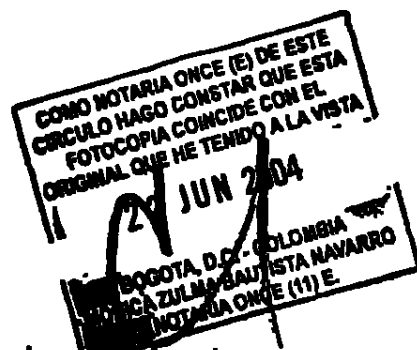
CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe
presentarse en sección consular de la misión que representa al país.

Es traducción fiel del inglés, con copia
confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.

Archivo para
Marlen Neira C.
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Pfizer Products Inc.

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

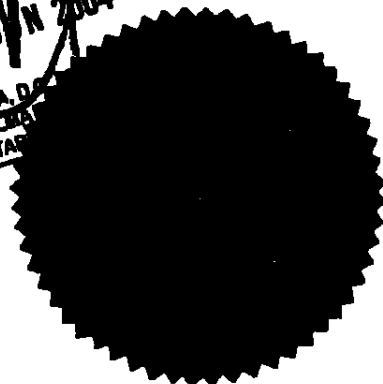
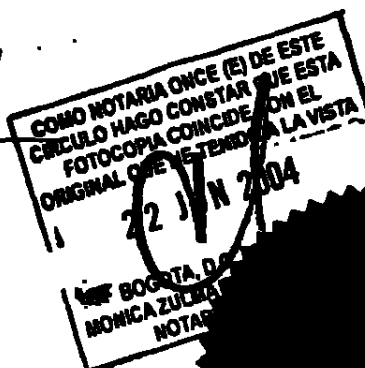
por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, asistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:



Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad, País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

LARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,
July 14, 2003

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
NEW YORK, USA
signed the foregoing document.

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Vice President
of Pfizer Products Inc.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

3. That Pfizer Products Inc.,
having its principal place of business located in
Groton, Connecticut, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. Que
con sede principal ubicada en
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

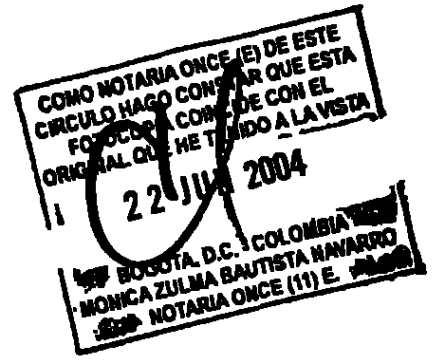
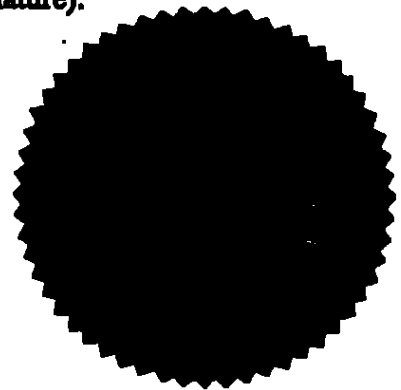
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This *14* Day Of *July* 2003
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HONNE ENGALL AND FREEMAN



CESION

Por contraprestación onerosa recibida por nosotros de **PFIZER PRODUCTS INC**, sociedad organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, cuya dirección completa de correo es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendo y cedo a la mencionada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo mi derecho, título e interés en mi invento para una nueva y útil mejora en "**COMPOSICION FARMACEUTICA QUE TIENE UNA DISTRIBUCION Y POTENCIA UNIFORME DE FARMACO**", en cuanto respecta a la República de Colombia, tan ampliamente como se describe plenamente en la especificación, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia que expida dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual firmo este documento de mi puño y letra.

(Fdo.) Daniel Scout GIERER 22 de octubre de 2004, Groton, Connecticut, Estados Unidos de América.

Por el presente certifico que este es el documento original.

SAMI SWADER 11.01.04

Suscrito y jurado ante mí, el 1 de noviembre de 2004,

Notario Público de Washington DC

ALBERT L. THEMES

cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009.

(Sello)

ALBERT L. THEMES

NOTARIO PUBLICO DISTRITO DE COLUMBIA

Mi cargo vence el 14 de junio de 2009.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. Distrito de Columbia
Estados Unidos de América
 2. El presente documento público
Fue firmado por: ALBERT L. THEMES
 3. Que actuó en su calidad de Notario Público del
Distrito de Columbia
 4. Lleva el sello del mencionado Notario Público ALBERT
L. THEMES, Notario Publico, D.C.
- SE CERTIFICÓ
5. En Washington D.C.
 6. El 1 de noviembre de 2004
 7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.
 8. Bajo el Número 133369
 9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
 10. Firmado por Sherryl H. Newman,



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT
OF COLUMBIA

4. bears the seal/stamp of ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC, D.C.

CERTIFIED

5. at Washington, D. C.

6. the 1st day of NOVEMBER 2004

7. by Secretary of the District of Columbia

8. No. 133369

Seal/Stamp

10. Signature

Sherryl H. Newman
SHERRYL H. NEWMAN

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **A PHARMACEUTICAL COMPOSITION HAVING UNIFORM DRUG DISTRIBUTION AND POTENCY** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Daniel Scott Gierer 22 October 2004 ✓
Place, date and signature - Daniel Scott GIERER Groton, Connecticut, USA

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 January 2004 (22.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/006895 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/30, 31/40, 9/20

(21) International Application Number:
PCT/IB2003/003074

(22) International Filing Date: 30 June 2003 (30.06.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/395,090 10 July 2002 (10.07.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): GIERER, Daniel, Scott [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GR, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limits for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: LASOFOXIFENE TABLET AND ITS COATING

(57) Abstract: Pharmaceutical compositions having uniform drug distribution and potency utilizing laxofoxifene as an active ingredient and containing a silicon dioxide to reduce loss of the active ingredient during the manufacturing process and methods for manufacturing such compositions are disclosed. The coating triacetin as plasticizer was proven to confer good stability to laxofoxifene.

WO 2004/006895 A1

LASOFOXIFENE TABLET AND ITS COATING

5

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to pharmaceutical compositions having uniform drug distribution and potency utilizing lasofoxifene as an active ingredient and containing a silicon dioxide to reduce loss of the active ingredient during the manufacturing process. Methods for use in the manufacture of such compositions are also disclosed.

10

BACKGROUND

US 5,552,412 describes a class of potent and orally active selective estrogen receptor modulators (SERMS) (e.g., derivatives of tetrahydronaphthalen-2-ol) which are useful in the treatment or prevention of breast cancer, osteoporosis, obesity, cardiovascular disease, hypercholesterolemia, endometriosis and prostatic disease. These particular SERMS are of interest due to their improved oral bioavailability over current commercially available SERMS (e.g. raloxifene). The SERMS described in US 5,552,412 are very potent thus allowing for low dosage forms. However, the formulation of compositions at the lower dose range presents a challenge in maintaining consistent potency and uniformity in the drug product manufacturing process. Of particular concern is the loss of active ingredient from adherence to or absorption onto metal surfaces to which the active SERM is exposed during the blending step (e.g., contact with metal blender blades and vessel surfaces).

Although one can effectively implement a manual brushing step to recover active ingredient adhered to the metal surfaces in small scale equipment, a manual brushing step is neither efficient nor desirable in a production scale environment. Liquid processes can minimize the drug loss issues during drug product manufacturing; however, compounds that are sensitive to oxidation (e.g., tetrahydronaphthalen-2-ol derivatives) make liquid processes very difficult to perform without degradation of the active ingredient. Therefore, there is a need for an improved formulation and process that would minimize adherence of active ingredients onto metal surfaces during the manufacture of medicaments, in particular, those having a low dosage content.

35

SUMMARY

The present invention provides a pharmaceutical composition having a core containing about 0.3 to about 14.0 w/w% of *cis*-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol; a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound or the prodrug, about 3.0 w/w% of a disintegrant, about 0.5 w/w% of a glidant, about 1.0 w/w% of a lubricant and about 77.0 w/w% to about 91.0 w/w% of a diluent/filler, and an aqueous coating comprising about 1.5 w/w% of a polymer, about 0.9 w/w% of an opacifier, about 0.4 w/w% of a plasticizer, about 1.5 w/w% of a pharmaceutically acceptable diluent/filler and optionally a colorant.

The present invention also provides an encapsulated pharmaceutical composition having as an active ingredient, about 0.3 to about 14.0 w/w% *cis*-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol; a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound or the prodrug, about 3.0 w/w% of a disintegrant, about 0.5 w/w% of a glidant, about 1.0 w/w% of a lubricant and about 81.0 w/w% to about 95.0 w/w% of a diluent/filler.

Further, the present invention provides a method for manufacturing a pharmaceutical composition having uniform drug distribution and potency. The method includes (in the following order) the steps of: (1) blending silicon dioxide and at least one pharmaceutically acceptable excipient, carrier or diluent in a high shear granulator for an appropriate amount of time (about 5 minutes) to produce a blended mixture; (2) adding an active ingredient to the granulator and blending for an additional period of time (about 10 to about 15 minutes) to form an active blend; (3) transferring the active blend from the granulator to a blender; (4) optionally, adding one or more additional pharmaceutically acceptable excipients, carriers or diluents to the active blend; and (5) blending for a suitable period of time (about 5 minutes) to form a pharmaceutical composition having uniform distribution of the active ingredient and uniform potency. The resultant blended composition may then be processed further into a desired unit dosage form. In a preferred dosage form, the active ingredient is present in an amount from about 0.01 to 10.0 mg per unit dose (preferably from about 0.05 to about 5.0 mg, more preferably from about 0.05 to about 4.0 mg, even more preferably from about 0.1 to about 3.5 mg, and most preferably from about 0.1 to about 2.5 mg per unit dose) and the silicon dioxide is present in an amount from about 0.1 to about 2% by weight of the unit dosage form (more preferably from about 0.15 to about 1.0% by weight of the unit dosage form

and most preferably from about 0.25 to about 0.75% by weight of the unit dosage form).

In another embodiment of the present invention, a pharmaceutical composition is provided that is prepared using the method described above. In particular, a low dosage pharmaceutical composition is provided that comprises an active ingredient (preferably lasofoxifene), a silicon dioxide, and at least one pharmaceutically acceptable excipient, carrier, or diluent wherein the active ingredient is present in an amount less than 4.0% w/w active ingredient (more preferably $\geq$ about 0.01% w/w active ingredient and $< 4\%$ w/w active ingredient, even more preferably $\geq$ about 0.01% w/w active ingredient and $\leq$ about 3.5% w/w active ingredient, most preferably $\geq$ about 0.1% w/w active ingredient and $\leq$ about 2.5% w/w active ingredient) and the silicon dioxide is present in an amount from about 0.1 to about 2 weight percent.

In another embodiment of the present invention, a low dosage immediate release pharmaceutical composition is provided comprising a core containing, as an active ingredient, about 0.3 to about 0.7 w/w% *cis*-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol; a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound or the prodrug, about 3.0 w/w% of a disintegrant, about 0.5 w/w% of a glidant, about 1.0 w/w% of a lubricant and about 91.0 w/w% of a diluent/filler, and an aqueous coating comprising about 1.5 w/w% of a polymer, about 0.9 w/w% of an opacifier, about 0.4 w/w% of a plasticizer, about 1.5 w/w% of a pharmaceutically acceptable diluent/filler and optionally a colorant.

In yet another embodiment of the present invention, a medicament is provided that is prepared by the method described above into a unit dosage form, in particular a low dosage form.

Definitions

As used herein, the term "uniform distribution" refers to a blended mixture, which meets the FDA criteria (Guidance for Industry ANDA's: Blend Uniformity Analysis, published August 1999) of 10 individual blend samples achieving 90-110% potency of the theoretical strength with an RSD of $< 5\%$ for all blend samples.

The term "uniform potency" refers to a blended mixture that maintains a drug substance activity level greater than or equal to about 90% throughout the manufacturing process.

The phrase "pharmaceutically acceptable" indicates that the substance or composition must be compatible chemically and/or toxicologically, with the other ingredients comprising a formulation, and/or the mammal being treated therewith.

The term "active ingredient" refers to a therapeutically active compound, as well as any prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts, hydrates and solvates of the compound and the prodrugs.

The term "appropriate period of time" or "suitable period of time" refers to the period of time necessary to achieve a desired effect or result. For example, a mixture may be blended until a potency distribution is reached that is within an acceptable qualitative range for a given application or use of the blended mixture.

As used herein, the term "unit dose" or "unit dosage" refers to a physically discrete unit that contains a predetermined quantity of active ingredient calculated to produce a desired therapeutic effect. The unit dose or unit dosage may be in the form of a tablet, capsule, sachet, etc. referred to herein as a "unit dosage form."

The term "immediate release" refers to pharmaceutical dosage forms that provide release immediately following drug administration.

The term "timed release" refers to pharmaceutical dosage forms that prevent drug release after drug administration until a certain amount of time has passed.

The term "sustained release" refers to pharmaceutical dosage forms that provide substantially continuous release over a predetermined time period.

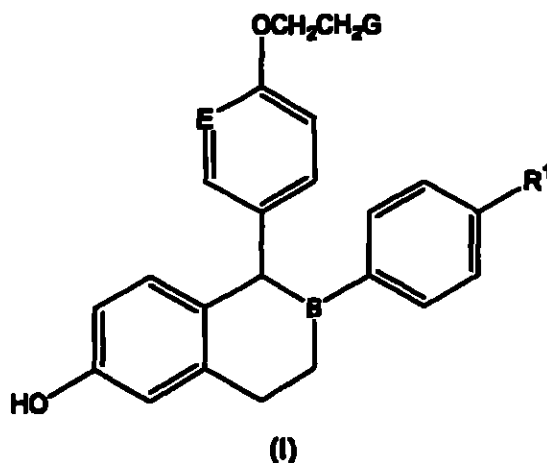
DETAILED DESCRIPTION

The present invention provides a pharmaceutical composition having a core containing about 0.3 to about 14.0 w/w% of *cis*-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol; a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound or the prodrug, about 3.0 w/w% of a disintegrant, about 0.5 w/w% of a glidant, about 1.0 w/w% of a lubricant and about 77.0 w/w% to about 91.0 w/w% of a diluent/filler, and an aqueous coating comprising about 1.5 w/w% of a polymer, about 0.9 w/w% of an opacifier, about 0.4 w/w% of a plasticizer, about 1.5 w/w% of a pharmaceutically acceptable diluent/filler and optionally a colorant.

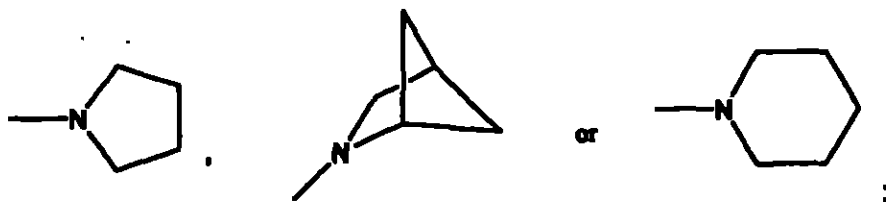
The present invention also provides an encapsulated pharmaceutical composition having as an active ingredient, about 0.3 to about 14.0 w/w% *cis*-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol; a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound or the prodrug, about 3.0 w/w% of a disintegrant, about 0.5 w/w% of a

glidant, about 1.0 w/w% of a lubricant and about 81.0 w/w% to about 95.0 w/w% of a diluent/filler.

Further, the present invention provides a process for maintaining uniformity and potency during the manufacture of a pharmaceutical composition containing a highly potent active ingredient. The process includes a means for reducing the loss of active ingredients that adhere to the metal surfaces of equipment during the manufacturing process of a pharmaceutical composition or medicament. Active ingredients of particular interest are SERM compounds of Formula (I) below:



where E and B are independently selected from CH and N; R¹ is hydrogen, hydroxy, fluoro or chloro; and G is



a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound or the prodrug.

Preferred compounds include *cis*-6-(4-fluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ol; (-)-*cis*-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ol; *cis*-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidinoethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ol; *cis*-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline; *cis*-6-(4-hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ol; and 1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline. A more preferred compound is *cis*-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol; a prodrug

thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound or the prodrug.

The compounds of Formula (I) are very potent compounds thus requiring special handling to reduce operator exposure during the manufacturing process. In addition, the compounds of Formula (I) may be sensitive to oxidation, which may limit or preclude the use of liquids and materials containing peroxide contaminants (e.g., polyethylene glycols) during drug product manufacture. Conventional methods for manufacturing tablets typically use a wet or dry granulation step prior to compression into a tablet.

The types of mixing processes for a dry granulation can be divided into two broad categories: (I) batch, and (II) continuous. The most prevalent type used in the pharmaceutical industry is the batch type, which mixes a sub-lot or total lot of a formulation at one time. In a batch-type mixer, particle movement is achieved by rotation of the entire mixer shell or body. For schematics and a description of the different types of batch-type mixers, see Pharmaceutical Dosage Forms, Vol. 2, Lieberman, H.A., L. Lachman, and J.B. Schwartz (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, pp 40-57 (1990).

In a Blend/Mill/Blend dry granulation process, the following steps are generally employed:

- (1) pass an active ingredient through an appropriately sized sieve and then blend in a blender (e.g., twin shell blender) for an appropriate period of time to produce a blended mixture;
- (2) filter an excipient blend through an appropriately sized sieve and add a portion of the filtered excipient blend to the blender containing the active ingredient;
- (3) blend the mixture for an appropriate period of time;
- (4) filter the active blend through an appropriately sized screen;
- (5) charge a blender with half of the remaining filtered excipient blend followed by the filtered active blend from step (4);
- (6) blend the mixture for an appropriate period of time;
- (7) add the remaining filtered excipient blend to the active mixture and blend for an appropriate period of time;
- (8) pass the blended mixture from step (7) through a mill;
- (9) blend the active mixture from step (8) for an appropriate period of time in a blender; and
- (10) add any additional excipients, carriers or diluents and blend until an acceptable distribution of materials is achieved.

-7-

The conventional blend/mill/blend dry process presents several disadvantages. For example, it is labor intensive, the dusty operation increases the operator's exposure to the active ingredient, and the increased exposure to metal surfaces increases the risk of potency loss. In addition, segregation problems are observed with mixtures having wide particle size distribution and large differences in particle densities. Tumbling-type blenders are generally not suitable for fine particulate systems because there may not be enough shear to reduce particle agglomeration and, if the powders are free flowing, serial dilution may be required for the addition of low dose active ingredients.

When the dry granulation process described above was used to blend a formulation containing a compound of Formula (I), a non-uniform distribution of potency was observed across the granulation particles. Although the potential for operator exposure to the active ingredient is greatly reduced in a conventional wet granulation process, the active ingredient is exposed to liquids and dissolved oxygen during the process, which increases the potential for oxidation of the compound. Attempts to reduce the chemical instability of the compound of Formula (I) in a wet granulation process have not been successful. However, Applicant discovered that the use of high shear wet process blending equipment adapted for use as a dry process addressed both the operator exposure to the drug and reduced degradation of the active ingredient due to oxidation observed during the conventional dry and wet granulation processes.

High-speed granulators are stationary shell mixers with a large mixer-scraper blade that mixes the ingredients, eliminates dead spots in the mixer container and presents the mixer contents to a high-speed chopper blade, which intimately mixes the ingredients. The equipment is extremely rapid and provides intimate solids/solids mixing. In a vertical type of mixer (e.g., equipment available from LÖDIGE Industries, Paderborn, Germany; NIRO Inc., Columbia, MD; and DIOSNA Dierks & Soehne GmbH, Osnabrueck, Germany), rotating mixing impellers mix the particles centrifugally at high speed causing a highly fluidized vortex of material. A chopper, rotating at a very high speed, interrupts the ascending circulation of the material and diverts the product into a vertical flow. For a more detailed description, see Record, P.C., *Manuf. Chem. Aerosol. News*, 50, 65 (1979). Other suitable high-speed granulators include Spectrum™ and Pharma Matrix™ (both available from Niro Pharma Systems, Columbia, MD).

The present invention provides a dry process that comprises the following steps:

- (1) blending at least one pharmaceutically acceptable excipient, carrier or diluent in a high shear granulator for an appropriate amount of time;
- (2) adding an active ingredient to the granulator and blending for an additional period of time to form an active blend;
- (3) transferring the active blend from the granulator to a blender;
- (4) optionally, adding one or more additional pharmaceutically acceptable excipients, carriers or diluents to the mixture; and
- (5) blending for a suitable period of time to form a final pharmaceutical composition having a uniform distribution of the active ingredient in the composition.

10 The final pharmaceutical composition is processed into a unit dosage form (e.g., tablet, capsule or sachet) and then packaged for distribution. The processing step will vary depending upon the particular unit dosage form. For example, a tablet is generally compressed under pressure into a desired shape and a capsule or sachet employs a simple fill operation. Those skilled in the art are well aware of the procedures used for manufacturing the various unit dosage forms.

The active blend generally includes one or more pharmaceutically acceptable excipients, carriers or diluents. The particular carrier, diluent or excipient used will depend upon the means and purpose for which the active ingredient is being applied. In general, a tablet formulation includes materials such as diluents, binders, lubricants, disintegrants and mixtures thereof. Suitable diluents include various types of starch, lactose, mannitol, kaolin, calcium phosphate or sulfate, inorganic salts (e.g., sodium chloride), powdered sugar, and powdered cellulose derivatives. More specifically, examples of diluents or fillers include lactose, mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, compressible sugar, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, starch, pregelatinized starch, dextrates, dextran, dextrin, dextrose, maltodextrin, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate, tribasic calcium phosphate, calcium sulfate, magnesium carbonate, magnesium oxide, poloxamers such as polyethylene oxide and hydroxypropyl methyl cellulose. To ensure content uniformity of the blend, a volume mean diameter drug substance particle size of less than or equal to about 30 microns is preferably utilized. Preferred diluents are microcrystalline cellulose (e.g., Avicel® PH102 or PH101 available from FMC Pharmaceutical, Philadelphia, PA) and lactose. The mean particle size for the microcrystalline cellulose generally ranges from about 90 μm to about 200 μm . Suitable grades of lactose include anhydrous lactose (about 152 μm mean), lactose monohydrate and spray dried lactose (e.g., Fast Flo™ lactose, about 87 μm mean, available from Foremost Corp., Baraboo, WI). Generally, the microcrystalline cellulose is present in an amount from

about 20 wt% to about 90 wt% and the lactose is present in an amount from about 65 wt% to about 85 wt%.

If desired, a binder may be added. Suitable binders include substances such as celluloses (e.g., cellulose, methylcellulose, ethylcellulose, and hydroxymethylcellulose), polypropylpyrrolidone, polyvinylpyrrolidone, gelatin, gum arabic, polyethylene glycol, starch, sugars (e.g., lactose, sucrose, fructose, and glucose), natural and synthetic gums (e.g., acacia, alginates, and gum arabic) and waxes.

A lubricant is typically used in a tablet formulation to prevent the tablet and punches from sticking in the die. Suitable lubricants include calcium stearate, glyceryl monostearate, glyceryl palmitostearate, hydrogenated vegetable oil, light mineral oil, magnesium stearate, mineral oil, polyethylene glycol, sodium benzoate, sodium lauryl sulfate, sodium stearyl fumarate, stearic acid, talc and zinc stearate. A preferred lubricant is magnesium stearate. The magnesium stearate is generally present in an amount from about 0.25 wt% to about 5.0% wt%.

Disintegrants may also be added to the composition to break up the dosage form and release the compound. Suitable disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, polacrillin potassium, starch, pregelatinized starch and sodium alginate. Of these, croscarmellose sodium, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, methyl cellulose and polacrillin potassium are preferred, with croscarmellose sodium being most preferred. The croscarmellose sodium is generally present in an amount from about 0.5 wt% to about 5.0 wt%. The amount of disintegrant included in the dosage form will depend on several factors, including the properties of the dispersion, the properties of the porogen (discussed below), and the properties of the disintegrant selected. Generally, the disintegrant will comprise from 1 wt% to 25 wt%, preferably from 3 wt% to 20 wt% of the dosage form.

The aqueous coating of the present invention comprises a polymer, an opacifier, a plastisizer, a pharmaceutically acceptable diluent/filler and optionally a colorant.

Examples of polymers include cellulosics such as hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylhydroxyethylcellulose, methylcellulose, and sodium carboxymethylcellulose. Further examples of polymers include vinyls such as polyvinyl pyrrolidone. Of these polymers, the most preferred is hydroxypropyl methylcellulose.

Examples of opacifiers include titanium dioxide and talc.

Examples of plasticizers include polyhydric alcohols such as glycerol and polyethylene glycols and acetate esters such as glyceryl triacetate (triacetin) and triethyl citrate.

5 Examples of glidants include silicon dioxide, talc and cornstarch.

Optionally, the compositions of the present invention may include a colorant. Such colorants are available from a number of commercial vendors and are well known to those skilled in the art.

10 Other useful additives include materials such as agents for retarding dissolution (e.g., paraffin), resorption accelerators (e.g., quaternary ammonium compounds), surface active agents (e.g., cetyl alcohol, glycerol monostearate, and sodium lauryl sulfate), adsorptive carriers (e.g., kaolin and bentonite), preservatives, sweeteners, coloring agents, flavoring agents (e.g., citric acid, menthol, glycine or orange powder), stabilizers (e.g., citric acid or sodium citrate), binders (e.g.,
15 hydroxypropylmethylcellulose), and mixtures thereof.

There is a great deal of flexibility in the order of addition of components into the high shear granulator for the initial blending step. Preferably, the drug substance is not added to the high shear bowl first. The typical blending time for the blending in the high shear granulator is from about 10 minutes to about 15 minutes. Although
20 blending times greater than 15 minutes can be used, care should be taken not to demix the blend. The granulator impeller speed is typically run at about 55% to about 65% unit capacity and the chopper is preferably run at the slowest speed setting. Excessive impeller speeds could lead to fluidization of the blend and produce a blend potency loss.

25 After the high shear blending step, the active blend is blended in a twin shell "V" or bin blender. The typical blending time is about 5 minutes, although small-scale lots have been successfully blended up to about 15 minutes. The lubricant is then added to the active blend and blended for about 5 minutes in the twin shell "V" or bin blender.

30 The process described above provides efficient mixing and a more uniform distribution of the active ingredient without significant degradation of the active ingredient; however, the loss of active ingredient due to adherence or attraction of the compound to the metal surfaces of the equipment (e.g., blades and vessel surfaces) presented an additional challenge especially for low dosage formulations
35 (e.g., less than 4 mg per unit dose). The addition of a glidant such as talc did not resolve the problem. Although the addition of talc to the formulation reduced the loss of active ingredient in the blending process (potency increase from 77.2% to 91.0%

of the blended composition), talc did not completely prevent adhesion to the metal surface. When a manual brushing step was implemented after blending the talc formulation, an increase in potency to 96.8% was observed which indicates that about 5% to about 6% of the active ingredient is still adhering to the metal surface. A 5-6% loss of a very potent active ingredient, such as the compounds of Formula (I), is significant. However, when silicon dioxide (e.g., Syloid™ 244FP available from W.R. Grace, Columbia, MD) was added to the formulation, an increase of potency from 77.2% to 96.3% of the blended composition was observed without the addition of a manual brushing step.

Although the addition of silicon dioxide to pharmaceutical formulations have been utilized to improve the flow of powder blends and minimize tablet weight variation, the incorporation of SiO₂ (as observed above) unexpectedly and surprisingly reduced the loss of active ingredient due to absorption or adherence to the metal surfaces of the process equipment. A variety of silicon dioxides are available from a number of commercial vendors and are well known to those skilled in the art. A particularly useful silicon dioxide is colloidal silicon dioxide which is a submicron fumed silica prepared by the vapor-phase hydrolysis of a silicon compound, such as silicon tetrachloride. Colloidal silica is an amorphous powder, which is available commercially from a number of sources, including Cabot Corporation, Boston, MA (Cab-O-Sil™); Degussa, Inc., Düsseldorf, Germany (Aerosil™); E.I. DuPont & Co., Wilmington, DE; and W.R. Grace & Co., Columbia, MD (Syloid™). Colloidal silicon dioxide is also known as colloidal silica, fumed silica, light anhydrous silicic acid, silicic anhydride, and silicon dioxide fumed, among others. A variety of commercial grades of colloidal silicon dioxide are produced by varying the manufacturing process. These modifications do not affect the silica content, specific gravity, refractive index, color or amorphous form. However, these modifications are known to change the particle size, surface areas, and bulk densities of the colloidal silicon dioxide products. The mean particle size for the silicon dioxide is generally less than or equal to about 15 μm/bulk density (less than or equal to about 21.0 lbs./ft³ (336 kg/m³)). Preferably, the silicon dioxide is in the form of a dry powder and not a liquid suspension.

The silicon dioxide is generally present in an amount from about 0.1 to about 2% by weight of the dosage form, preferably, in an amount from about 0.15 to about 1.0% by weight and most preferably in an amount from about 0.10 to about 0.50% by weight of the dosage form.

Procedures for making compounds of Formula (I) are described in U.S. Patent No. 5,552,412, Incorporated herein by reference, and the resolution of

-12-

racemic mixtures is described in WO97/16434. The active ingredient may be used *per se* or in the form of its pharmaceutically acceptable salt, solvate and/or hydrate. The term "pharmaceutically acceptable salt" refers to non-toxic acid addition salts derived from inorganic and organic acids. Suitable salt derivatives include halides, thiocyanates, sulfates, bisulfates, sulfites, bisulfites, arylsulfonates, alkylsulfates, phosphonates, monohydrogen-phosphates, dihydrogenphosphates, metaphosphates, pyrophosphonates, alkanoates, cycloalkylalkanoates, arylalkonates, adipates, alginates, aspartates, benzoates, fumarates, glucoheptanoates, glycerophosphates, lactates, maleates, nicotinales, oxalates, palmitates, pectinates, picrates, pivalates, succinates, tartarates, citrates, camphorates, camphorsulfonates, digluconates, trifluoroacetates, and the like. A preferred salt of compounds of Formula (I) is tartrate (in particular, D-tartrate) or citrate. A preferred compound is lasofoxifene (*cis*-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol). The active ingredient is generally present in a pharmaceutical composition in an amount less than or equal to about 14% w/w. For a low dosage application, the active ingredient is typically present in the pharmaceutical composition in an amount less than 4.0% w/w active ingredient, more preferably $\geq$ about 0.01% w/w active ingredient and $<$ 4% w/w active ingredient, even more preferably $\geq$ about 0.01% w/w active ingredient and $\leq$ about 3.5% w/w active ingredient, most preferably $\geq$ about 0.1% w/w active ingredient and $\leq$ about 2.5% w/w active ingredient).

The pharmaceutical composition can be used to produce unit dosage forms containing about 0.05 mg to about 10.0 mg active ingredient per unit dosage, preferably, about 0.1 mg to about 5.0 mg active ingredient per unit dosage. The tablet size (i.e., unit dosage form) is typically between about 100 mg and 600 mg. As used herein, "low dosage form" refers to a unit dose containing less than about 5.0 mg active ingredient. A typical low dosage form contains between about 0.01 and about 5.0 mg active ingredient, preferably between about 0.05 mg and about 4.0 mg, more preferably between about 0.1 mg and about 3.5 mg, most preferably between about 0.1 mg and 2.5 mg.

For example, the tablet formulation for a 0.25 mg, 0.1 mg and 0.05 mg tablet typically consists of a blend containing about 0.14% w/w active ingredient and the tablet size is varied to achieve the proper dosage; whereas, a 0.5 mg tablet formulation generally contains a blend having about 0.68% w/w active ingredient. The concentration of active ingredient in the final pharmaceutical composition is

generally adjusted by increasing or decreasing the amount of diluent (e.g., lactose) added to the formulation.

The tablets are generally prepared by compression in a rotary press.

However, the particular method used for tablet formation is non-limiting and is well known to those skilled in the art. After formation of the tablets, the tablets are often coated with one or more coatings. The tablet may be coated with a coating to mask flavor, to act as a sealant and/or to act as a receptor for printing a logo or trademark on the tablet surface. A common coating is a sugar coating (e.g., sucrose or sorbitol coating). Alternatively, the tablet may be coated with a film-forming protecting agent(s) to modify the dissolution properties of the tablet. For example, the tablet may be coated with a film-forming coating that resists dissolution for a predictable period of time thus resulting in a delayed or prolonged release of the active ingredient. Suitable film-forming protecting agents include celluloses (e.g., hydroxypropyl-methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, methylcellulose), polyvinyl pyrrolidone, and ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymers. The coating formulations may also include additives such as solublizing agents (e.g., triacetin), preservatives, sweeteners, flavoring agents, coloring agents and other known additives to provide an elegant presentation of the drug. The compounds may also be formulated as chewable tablets, by using large amounts of pleasant-tasting substances such as mannitol in the formulation.

Preferably, the aqueous coating of the present invention comprises Opadry II® (Y-30-13579-A) and Opadry Clear® (YS-2-19114-A) manufactured by Colorcon, West Point, Pennsylvania. Opadry II®, useful as an opacifying coat, contains lactose monohydrate, hydroxypropyl methyl cellulose, titanium dioxide, triacetin and FD&C Yellow No. 6 aluminum lake. Opadry Clear®, useful as a polish coat, contains hydroxypropyl methylcellulose and triacetin.

Alternatively, the active pharmaceutical blend may be filled into hard shell capsules, also referred to as the dry-filled capsule (DFC). The capsule formulation and manufacturing process is similar to the reported tablet core formulation and manufacturing process. A hard shell capsule could consist of gelatin and water or hydroxypropyl methylcellulose, water and a gelling agent (gelan gum or carageenan).

Such capsule compositions do not utilize an aqueous coating. The encapsulated pharmaceutical composition comprises about 0.3 to about 14.0 w/w% of lascofoxifene, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound or the prodrug, about 3.0 w/w% of a disintegrant, about 0.5 w/w% of a glidant, about 1.0 w/w% of a lubricant and about 81.0 w/w% to about 95.0 w/w% of a diluent/filler.

The pharmaceutical composition (or formulation) may be packaged in a variety of ways. Generally, an article for distribution includes a container that contains the pharmaceutical composition in an appropriate form. Suitable containers are well known to those skilled in the art and include materials such as bottles (plastic and glass), sachets, foil blister packs, and the like. The container may also include a tamper proof assemblage to prevent indiscreet access to the contents of the package. In addition, the container typically has deposited thereon a label that describes the contents of the container and any appropriate warnings or instructions.

The pharmaceutical compositions containing the compounds of Formula (I) described herein are useful in the treatment or prevention of *inter alia* breast cancer, osteoporosis, obesity, cardiovascular disease, hypercholesterolemia, endometriosis and prostatic disease. Accordingly, the pharmaceutical formulations and processes described herein containing the compounds of Formula (I) may be used in the manufacture of a medicament for the therapeutic applications described above.

A therapeutically effective amount of the manufactured medicament may be administered to a human in need of such treatment or prevention. As used herein, the term "therapeutically effective amount" refers to an amount of active ingredient which is capable of inhibiting or preventing the various pathological conditions or symptoms thereof and sequelae, referred to above. The terms "inhibit" or "inhibiting" refers to prohibiting, treating, alleviating, ameliorating, halting, restraining, slowing or reversing the progression, or reducing the severity of a pathological condition or symptom related to or resultant from the respective condition being treated. As such, the pharmaceutical formulations may be used for both medical therapeutic (acute or chronic) and/or prophylactic (prevention) administration as appropriate. The dose, frequency and duration will vary depending on such factors as the nature and severity of the condition being treated, the age and general health of the host and the tolerance of the host to the active ingredient. The pharmaceutical composition or medicament may be given in a single daily dose, in multiple doses during the day or even in a weekly dose. The regimen may last from about 2-3 days to several weeks or longer. Typically, the composition is administered to a human patient once a day with a unit dosage of about 0.25 mg to about 10.0 mg, but the above dosage may be properly varied depending on the age, body weight and medical condition of the patient and the type of administration.

The following Examples illustrate the preparation of compounds of Formula (I) and their use in pharmaceutical compositions and manufacturing processes of the present invention. Although a particular SERM compound (lasofoxifene) is used to illustrate the invention, it will be understood by those skilled in the art that the

inventive process can be used for any compound that would benefit from increased uniformity of potency and distribution of the active ingredient in a pharmaceutical composition by means of the present invention. The examples are not intended to be limiting to the scope of the invention in any respect, and should not be so construed.

5

EXAMPLES

Preparation of cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yloethoxy)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol ("lasofoxifene"):

Lasofoxifene was prepared as described in U.S. Patent No. 5,552,412 and reproduced below.

A solution of 1-[2-[4-(6-methoxy-2-phenyl-3,4 dihydronaphthalen-1-yl)phenoxy]ethyl]pyrrolidine hydrochloride (nafoxidene hydrochloride) (1.0 g, 2.16 mmol) in 20 mL of absolute ethanol containing 1.0 g of palladium hydroxide on carbon was hydrogenated at 60 psi (0.41 MPa) at 20°C for 19 hr. Filtration and evaporation provided 863 mg (93%) of cis-1-[2-[4-(6-methoxy-2-phenyl 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)phenoxy] ethyl] pyrrolidine.

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⁺).

To a solution of 400 mg (0.94 mmol) of cis-1-[2-[4-(6-methoxy-2-phenyl 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)phenoxy] ethyl] pyrrolidine in 25 mL of methylene chloride at 0°C was added, dropwise with stirring, 4.7 ml (4.7 mmol) of a 1.0 M solution of boron tribromide in methylene chloride. After 3 hours at room temperature, the reaction was poured into 100 mL of rapidly stirring saturated aqueous sodium bicarbonate. The organic layer was separated, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to afford 287 mg (74% yield) of lasofoxifene as the free base.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.35 (dd, 1H), 4.00 (t, 2H), 4.21 (d, 1H), 6.35 (ABq, 4H). The corresponding hydrochloride salt was prepared by treating a solution of the base with excess 4N HCl in dioxane, followed by evaporation to dryness and ether trituration (MS: 415 [P⁺]).

Alternatively, lasofoxifene may be prepared using the procedures described below.

Preparation of 1-[2-[4-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)phenoxy]ethyl]pyrrolidine: A mixture of anhydrous CeCl₃ (138 g, 560 mmol) and THF (500 mL) was vigorously stirred for 2 h. In a separate flask, a solution of 1-[2-(4-bromophenoxy)ethyl]pyrrolidine (100 g, 370 mmol) in THF (1000 mL) was cooled to -

35

78°C and *n*-BuU (2.6 M in hexanes, 169 mL, 440 mmol) was slowly added over 20 min. After 15 min, the solution was added to the CaCl₂ slurry cooled at -78°C via cannula and the reaction was stirred for 2 h at -78°C. A solution of 6-methoxy-1-tetralone (65.2 g, 370 mmol) in THF (1000 mL) at -78°C was added to the arylicerium reagent via cannula. The reaction was allowed to warm slowly to room temperature and was stirred for a total of 16 h. The mixture was filtered through a pad of Celite™. The filtrate was concentrated *in vacuo* and 3 N HCl (500 mL) and Et₂O (500 mL) were added. After stirring for 15 min, the layers were separated. The aqueous layer was further washed with Et₂O (2x). The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated to provide 6-methoxy-1-tetralone (22 g). The aqueous layer was basified to pH 12 with 5 N NaOH and 15% aqueous (NH₄)₂CO₃ (1000 mL) was added. The aqueous mixture was extracted with CH₂Cl₂ (2x). The organic solution was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated to provide a brown oil. Impurities were distilled off (110°-140°C @0.2 mmHg) to yield the product (74 g, 57%).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): 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).

Preparation of 1-[2-[4-(2-bromo-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)phenoxy]ethyl]pyrrolidine: Pyridinium bromide perbromide (21.22 g, 60.55 mmol) was added portionwise to a solution of 1-[2-[4-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)phenoxy]ethyl]pyrrolidine (23 g, 72 mmol) in THF (700 mL). The reaction was stirred for 60 h. The precipitate was filtered through a Celite pad with the aid of THF. The off-white solid was dissolved in CH₂Cl₂ and MeOH and was filtered away from the Celite. The organic solution was washed with 0.5 N aq HCl followed by saturated NaHCO₃ (aq). The organic solution was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated to provide a brown solid (21.5 g, 83%).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): 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).

Preparation of 1-[2-[4-(6-methoxy-2-phenyl-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)phenoxy]ethyl]pyrrolidine hydrochloride (Nafoxidene hydrochloride): To a mixture of 1 [2-[4-(2-bromo-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)phenoxy]ethyl]pyrrolidine (19 g, 44 mmol), phenylboronic acid (7.0 g, 57 mmol), and tetrakis(triphenylphosphonium) palladium (1.75 g, 1.51 mmol) in THF (300 mL) was

added Na_2CO_3 (13 g, 123 mmol) in H_2O (100 mL). The reaction was heated at reflux for 18 h. The layers were separated and the organic layer was washed with H_2O followed by brine. The organic solution was dried (MgSO_4), filtered, and concentrated to yield 17.96 g of a brown solid. The residue was dissolved in a 1:1 mixture of CH_2Cl_2 and EtOAc (250 mL) and 1 N HCl in Et_2O (100 mL) was added. After stirring for 2 h, product was allowed to crystallize from solution and 11 g of material was collected by filtration. Concentration of the mother liquor to half its volume provided an additional 7.3 g of product.

Preparation of *cis*-1-[2-[4-(6-methoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)phenoxy]ethyl]pyrrolidine: 1-[2-[4-(6-Methoxy-2-phenyl-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)phenoxy]ethyl]pyrrolidine hydrochloride (nafoxidene hydrochloride) (75 g, 162 mmol) was dissolved in 1000 mL of EtOH and 300 mL of MeOH. Dry $\text{Pd}(\text{OH})_2$ on carbon was added and the mixture was hydrogenated on a Parr shaker at 50°C and 50 psi (0.34 MPa) for 68 h. The catalyst was filtered off with the aid of Celite and the solvents were removed *in vacuo*. The resulting white solid was dissolved in CH_2Cl_2 and the solution was washed with saturated NaHCO_3 (aq). The organic solution was dried (MgSO_4), filtered, and concentrated to yield an off-white solid (62.6 g, 90%).

Preparation of *cis*-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-ol: A mixture of *cis*-1-[2-[4-(6-methoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)phenoxy]ethyl]pyrrolidine (12 g, 28 mmol), acetic acid (75 mL), and 48% HBr (75 mL) was heated at 100°C for 15 h. The solution was cooled and the resulting white precipitate was collected by filtration. The hydrobromide salt (9.6 g, 69%) was dissolved in $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ and was stirred with saturated NaHCO_3 (aq). The layers were separated and the aqueous layer was further extracted with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$. The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered, and concentrated to yield product as an off-white foam.

^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), 2.14 (m, 1H), 1.88 (m, 4H), 1.68 (m, 1H).

The following example compares a conventional wet granulation process and a solution wet granulation process with the present invention (dry granulation process).

Example 1

The following materials used in Example 1 may be obtained from the corresponding sources listed below:

5	Avicel™ PH101 (microcrystalline cellulose)	FMC Pharmaceutical (Philadelphia, PA)
	Lactose Fast Flo™ 316	Foremost Corp. (Baraboo, WI)
	magnesium stearate	Malinckrodt (St. Louis, MO)
	hydroxypropyl cellulose	Hercules Inc. (Hopewell, VA)
10	sodium croscarmellose	FMC Pharmaceutical (Philadelphia, PA)
	β-cyclodextrin sulfobutyl ether	Prepared using the method described in U.S. Patent No. 6,153,746
	silicon dioxide	Grace Davison (Columbia, MD)
15	ProSolv™ 50 (silicified microcrystalline cellulose)	Penwest, Patterson, NJ

Lasofoxifene Conventional Wet Granulation Process**(Comparative process)**

20 The following ingredients were added to a high shear blender in the listed order.

	lactose	5.000 g
	microcrystalline cellulose	17.432 g
	sodium croscarmellose	1.000 g
25	hydroxypropyl cellulose	1.250 g
	silicon dioxide	0.125 g
	Lasofoxifene	0.068 g

The mixture was blended for approximately 15 minutes. While blending, an appropriate amount of water (approximately 63% w/w of dry blend) was added over a 8.5 minute period and then allowed to continue blending for an additional 30 seconds to achieve the desired wet mass. The wet mass was then dried to a moisture level less than about 2% under vacuum (about 50 millibar (mB)). The dried granulation was milled through a conical mill fitted with a 0.04 inch (0.10 cm) screen and round edge impeller set at 1750 rpm speed. The mixture was blended for about 10 minutes in a 150 cc glass bottle on a Turbula mixer. Magnesium stearate (0.125 g) was added to the mixture and then blended for about 5 minutes. The active blend was

then compressed into tablets using a Kilian™ T100 tablet press (available from Killan & Co., Inc., Horsham, PA).

Lasofexifene Drug In Solution Wet Granulation Process

(Comparative process)

Water (100 mL) was added to a 250 mL glass beaker equipped with a mixer. While stirring, β -cyclodextrin sulfobutyl ether (0.452 g) was added followed by the lasofexifene (0.113 g) and allowed to stir until the β -cyclodextrin sulfobutyl ether and lasofexifene dissolved and a solution was formed. The following ingredients were then added in the order listed into a high shear blender.

lactose	5.000 g
silicified microcrystalline cellulose	17.540 g
sodium croscarmellose	1.000 g
hydroxypropyl cellulose	1.250 g

The mixture was blended for about 2 minutes. While blending, the lasofexifene:water solution was added over a 3 minute period. The wet mass was then dried to a moisture level of less than about 1% in a 50°C forced hot air oven. The dried granulation was passed through a conical mill fitted with a 0.055 inch (0.14 cm) screen and round edge impeller set at 1750 rpm speed. Magnesium stearate (0.125 g) was added to the mixture and then blended for about 5 minutes. The active blend was then compressed into tablets using a Manesty™ F-Press tablet press (available from Thomas Engineering Inc., Hoffman Estates, IL).

Lasofexifene Dry Granulation Process

The following ingredients were added in the order listed into a high shear blender

lactose	1052.25 g
microcrystalline cellulose	375.00 g
croscarmellose sodium	45.00 g
silicon dioxide	7.50 g
Lasofexifene	5.25 g

The lactose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and silicon dioxide were blended for 5 minutes. The lasofexifene was added next and blended for about 15 minutes. The active blend was then discharged from the high shear blender and blended for about 5 minutes in a twin shell "V" blender. Magnesium stearate (7.50 g) was added to the active blend and blended for about 5 minutes. The active blend was roller compacted on a Vector Freund™ roller compactor unit and milled through a rotating granulator fitted with a 0.033" (0.084 cm) screen (both available from

-20-

Vector Corp., Marion, IA). The active granulation was blended for about 5 minutes in a twin shell "V" blender. Another portion of magnesium stearate (7.50 g) was added to the granulation and blended for about 5 minutes. The final blend was compressed into tablets on a Killian™ T100 rotary press.

5

The components of the lasofoxfene formulation were selected based on in-vivo and manufacturing performance and chemical stability. The drug substance has been shown to be susceptible to oxidation due to the presence of free radicals or the presence of metal impurities, which could indirectly lead to free radical formation

10

through chelation. The disintegrant, croscarmellose sodium, was proven to be chemically more stable with the drug substance than other disintegrants such as sodium starch glycolate or polyvinylpyrrolidone. Additionally, the tablet film coating system was also designed to minimize oxidative degradation through the selection of plasticizer. Triacetin is the plasticizer of choice based on chemical stability and was

15

proven to be more stable than other plasticizers such as polyethylene glycol.

Table 1 below summarizes the stability results by high-pressure liquid chromatography observed for the three different processes.

Table I

Comparison of Lasofoxifene Stability			
Manufacturing Process	Dry Granulation	Conventional Wet Granulation (comparative)	Drug In Solution Wet Granulation (comparative)
Percent Drug Load	0.14	0.28	0.068
Total Percent Initial Impurities	0.02	Not Available	0.95
Total Percent Impurities at 5°C	0.13 at 12 months	0.54 at 6 weeks	1.43 at 6 weeks
Total Percent Impurities at 30°C	0.13 at 12 months	1.21 at 6 weeks	2.03 at 6 weeks
Total Percent Impurities at 40°C/75%RH	0.41 at 6 months	4.3 at 6 weeks	3.10 at 6 weeks
Total Percent Impurities at 50°C	0.39 at 6 months	5.26 at 6 weeks	4.25 at 6 weeks

Table II below summarizes the stability results of lasofoxifene formulations with different disintegrants.

Table II

Comparison of Lasofoxifene Stability			
Binary Mixture	Lasofoxifene: Croscarmellose Sodium 1:10 Ratio	Lasofoxifene: Sodium Starch Glycolate 1:10 Ratio	Lasofoxifene: Polyvinyl Pyrrolidone 1:10 Ratio
Total Percent Impurities at 5°C	Not detected at 6 weeks	Not detected at 6 weeks	Not detected at 6 weeks
Total Percent Impurities at 40°C/75%RH	Not detected at 6 weeks	4.75 at 6 weeks	0.72 at 6 weeks

Table III below summarizes the stability results of film coated lasofoxifene tablet formulations.

Table III

5

Comparison of Lasofoxifene Film Coated Tablet Stability		
Percent Drug Load	1.42	0.34
Film Coat Plasticizer	Polyethylene Glycol	Triacetin
Total Percent Impurities at 5°C	0.06 at 12 weeks	0.08 at 6 months
Total Percent Impurities at 30°C	0.34 at 12 weeks	0.2 at 6 months
Total Percent Impurities at 40°C/75%RH	1.74 at 12 weeks	0.2 at 6 months

Immediate release low dosage formulations of the present invention were prepared as exemplified below.

- 10
1. To an appropriate sized high shear blender was added, in order: anhydrous lactose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, silicon dioxide and blended for 5 minutes at appropriate impeller and granulator speeds.
2. Lasofoxifene tartrate was introduced and blended for 15 minutes at appropriate impeller and granulator speeds.
- 15
3. Active blend was discharged from the high shear blender.
4. Active blend was charged into an appropriate size twin shell or bin blender and blended for 5 minutes.
5. One-half of the magnesium stearate was added to the active blend and blended for 5 minutes.
- 20
6. The active blend was compacted on an appropriate roller compactor unit at the appropriate roller pressure, roller speed and feed rate.
7. The active compacts were milled through an appropriate mill fitted with a 20 mesh (0.033") screen or equivalent.
8. The milled active blend was charged into an appropriate size twin
- 25
- shell or bin blender and blended for 5 minutes.
9. The second half of the magnesium stearate was added to the milled active blend and blended for 5 minutes.
10. The final blend was compressed on a rotary tablet press fitted with the appropriate size tooling at a weight of 100 mg.

11. Tablet cores were film coated in an appropriate size film-coating unit. The appropriate amount of opacifying and polishing film coats was applied to the tablets.

Example No. 1**Lasoflofen 0.25 mg Film Coated Tablet Composition:**

Component	Grade	Mg/Tablet	Function
Lasoflofen Tartrate ¹	Pfizer	0.341	Active Compound
Lactose, Anhydrous ²	NF/USP/Eu/JP	70.159	Diluent/Filler
Microcrystalline Cellulose	NF/Eu/JP	25.000	Diluent/Filler
Croscarmellose Sodium	NF/Eu/JP	3.000	Disintegrant
Silicon Dioxide	NF/Eu	0.500	Gildant
Magnesium Stearate	NF/Eu/JP	1.000	Lubricant
Opadry II® (Y-30-13579-A) (Lactose Monohydrate) (Hydroxypropyl Methyl Cellulose 2910-15 cP) (Titanium Dioxide) (Triacetin) (FD&C Yellow No. 6 Aluminum Lake 15%-18%)	Pfizer (NF/Eu/JP) (USP/Eu/JP) (USP/Eu/JP) (USP/Eu/JPE) (21 CFR, E110)	4.000 (1.60) (1.12) (0.94) (0.32) (0.02)	Opacifying Coat (Diluent/Filler) (Polymer) (Opacifier) (Plastisizer) (Colorant)
Opadry Clear® (YS-2-19114-A) (Hydroxypropyl Methycellulose 2910-15cP) (Triacetin)	Pfizer (NF/Eu/JP) (USP/Eu/JPE)	0.500 (0.45) (0.05)	Polish Coat (Polymer) (Plastisizer)
Total		104.500	

- 5 1. Based on a theoretical potency of 73.4%
2. Weight adjusted for slight potency changes in the lasoflofen tartrate

Example No. 2**Lasofoxifene 0.5 mg Film Coated Tablet Composition:**

Component	Grade	Mg/Tablet	Function
Lasofoxifene Tartrate¹	Pfizer	0.681	Active Compound
Lactose, Anhydrous²	NF/USP/Eu/JP	69.819	Diluent/Filler
Microcrystalline Cellulose	NF/Eu/JP	25.000	Diluent/Filler
Croscarmellose Sodium	NF/Eu/JP	3.000	Disintegrant
Silicon Dioxide	NF/Eu	0.500	Glidant
Magnesium Stearate	NF/Eu/JP	1.000	Lubricant
Opadry II® (Y-30-13579-A) (Lactose Monohydrate) (Hydroxypropyl Methyl Cellulose 2910-15 cP) (Titanium Dioxide) (Triacetin) (FD&C Yellow No. 6 Aluminum Lake 15%-18%)	Pfizer (NF/Eu/JP) (USP/Eu/JP) (USP/Eu/JP) (USP/Eu/JPE) (21 CFR, E110)	4.000 (1.60) (1.12) (0.94) (0.32) (0.02)	Opacifying Coat (Diluent/Filler) (Polymer) (Opacifier) (Plastisizer) (Colorant)
Opadry Clear® (YS-2-19114-A) (Hydroxypropyl Methycellulose 2910-15cP) (Triacetin)	Pfizer (NF/Eu/JP) (USP/Eu/JPE)	0.500 (0.45) (0.05)	Polish Coat (Polymer) (Plastisizer)
Total		104.500	

1. Based on a theoretical potency of 73.4%

2. Weight adjusted for slight potency changes in the lasofoxifene tartrate

For comparison to the tablets described in Examples 14-17, Control 1 tablets were formed using conventional immediate release dosage form tableting excipients.

The terms and expressions which have been employed in the foregoing specification are used as terms of description and not of limitation, and there is no intention in the use of such terms and expressions of excluding equivalents of the features shown and described or portions thereof, it being recognized that the scope of the invention is defined and limited only by the claims which follow:

What is claimed is:

1. A pharmaceutical composition comprising a tablet core or capsule fill, the core or fill containing about 0.3 w/w% to about 14.0 w/w% of (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol; a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound or the prodrug, about 3.0 w/w% of a disintegrant, about 0.5 w/w% of a glidant, about 1.0 w/w% of a lubricant and about 81.0 w/w% to about 95.0 w/w% of a diluent/filler.
2. The composition according to Claim 1 wherein the disintegrant is selected from the group consisting of sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, polacrillin potassium, starch, pregelatinized starch and sodium alginate; the glidant is selected from the group consisting of silicon dioxide, talc and corn starch; the lubricant is selected from the group consisting of calcium stearate, glyceryl monostearate, glyceryl palmitostearate, hydrogenated vegetable oil, light mineral oil, magnesium stearate, mineral oil, polyethylene glycol, sodium benzoate, sodium lauryl sulfate, sodium stearyl fumarate, stearic acid, talc and zinc stearate; and the diluent/filler is selected from the group consisting of lactose, mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, compressible sugar, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, starch, pregelatinized starch, dextrans, dextran, dextrin, dextrose, maltodextrin, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate, tribasic calcium phosphate, calcium sulfate, magnesium carbonate, magnesium oxide, poloxamers such as polyethylene oxide and hydroxypropyl methyl cellulose.
3. The composition according to Claim 1 wherein the disintegrant is croscarmellose sodium; the glidant is silicon dioxide; the lubricant is magnesium stearate; the diluent/filler is lactose and microcrystalline cellulose.
4. A pharmaceutical composition comprising a tablet core or capsule fill, the core or fill comprising about 0.3 w/w% (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol or a pharmaceutically acceptable salt thereof; about 70% w/w% lactose; about 25 w/w% microcrystalline cellulose; about 3 w/w% croscarmellose sodium; about 0.5 w/w% silicon dioxide; and about 1.0 w/w% magnesium stearate.

5. A pharmaceutical composition comprising a tablet core or capsule fill, the core or fill comprising about 0.7 w/w% (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol or a pharmaceutically acceptable salt thereof; about 70% w/w% lactose; about 25 w/w% microcrystalline cellulose; about 3 w/w% croscarmellose sodium; about 0.5 w/w% silicon dioxide; and about 1.0 w/w% magnesium stearate.
6. The pharmaceutical compositions of claims 1, 2, 3, 4 or 5, wherein the composition is a tablet and the tablet is coated.
7. The pharmaceutical compositions of claims 1, 2, 3, 4 or 5 wherein the (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol is in the form of the D-tartrate salt.

PC23190A

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE TIENE UNA DISTRIBUCIÓN Y PO-
5 TENCIA UNIFORME DE FÁRMACO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones far-
10 macéuticas que tienen una distribución y potencia de fármaco uniforme, que utilizan lasofoxifeno como ingrediente activo, y que contienen un dióxido de silicio para reducir la pérdida de ingrediente activo durante el proceso de fabricación. Asimismo, se describen métodos que se pueden utilizar en la fabricación de dichas composiciones.
15

ANTECEDENTES

El documento US 5.552.412 describe una clase de moduladores potentes, selectivos y activos por vía oral de los
20 receptores de estrógenos (SERM) (por ejemplo, derivados de tetrahidronaftalen-2-ol), que son de utilidad en el tratamiento o prevención del cáncer de mama, osteoporosis, obesidad, enfermedades cardiovasculares, hipercolesterolemia, endometriosis y enfermedad prostática. Estos SERM particulares son interesantes debido a su biodisponibilidad oral
25 mejorada con respecto a los SERM disponibles actualmente en el comercio (por ejemplo, raloxifeno). Los SERM descritos en el documento US 5.552.412 son muy potentes, permitiendo de este modo formas de baja dosificación. Sin embargo, la
30 formulación de composiciones en el intervalo más bajo de dosificación presenta el desafío de mantener una potencia y uniformidad consistentes en el proceso de fabricación del producto farmacológico. Especialmente preocupante es la
35 pérdida de ingrediente activo debido a la adherencia o absorción sobre superficies metálicas, a las que está expuesto el SERM activo durante la etapa de mezcla (por ejemplo, contacto con paletas metálicas de la mezcladora y superfi-

cies de recipientes). Aunque es posible incluir de manera eficaz una etapa manual de cepillado para recuperar el ingrediente activo adherido a las superficies metálicas en un equipo de escala pequeña, una etapa de cepillado manual resulta eficaz ni es deseable en el entorno a escala de producción. Los procesos líquidos pueden minimizar el aspecto de la pérdida de fármaco durante la fabricación del producto farmacológico; sin embargo, los compuestos que son sensibles a la oxidación (por ejemplo, derivados de tetrahidronaftalen-2-ol) dificultan en gran medida la realización de procesos líquidos, sin que se produzca degradación del ingrediente activo. Por lo tanto, existe la necesidad de una formulación y proceso mejorados, capaces de minimizar la adherencia de los ingredientes activos sobre superficies metálicas durante la fabricación de medicamentos, en especial de aquellos que tienen un bajo contenido en dosificación.

RESUMEN

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que tiene un núcleo que contiene aproximadamente 0,3 a aproximadamente 14,0 % en peso de *cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol; un profármaco del mismo, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto o del profármaco, aproximadamente 3,0 % en peso de un disgregante, aproximadamente 0,5% en peso de un deslizante, aproximadamente 1,0% en peso de un lubricante y aproximadamente 77,0% en peso de un diluyente/carga, y una cubierta acuosa que comprende aproximadamente 1,5% en peso de un polímero, aproximadamente 0,9% en peso de un opacificador, aproximadamente 0,4% en peso de un plastificante, aproximadamente 1,5% en peso de un diluyente/carga farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, un colorante.

La presente invención proporciona, igualmente, una composición farmacéutica encapsulada, que contiene como ingrediente activo aproximadamente 0,3 a aproximadamente

14.0% en peso de *cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol; un profármaco del mismo, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto o del profármaco, aproximadamente 3,0% en peso de un disgregante, aproximadamente 0,5% en peso de un deslizante, aproximadamente 1,0% en peso de un lubricante y aproximadamente 81,0 a aproximadamente 95,0% en peso de un diluyente/carga.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un método para fabricar una composición farmacéutica que tenga una distribución y potencia de fármaco uniforme. El método incluye (en el orden siguiente) las etapas de: (1) mezclar dióxido de silicio y al menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en un granulador de alta fuerza de cizallamiento durante un período adecuado de tiempo (aproximadamente 5 min), para producir una tanda mezclada; (2) agregar el ingrediente activo al granulador y mezclar durante un espacio adicional de tiempo (aproximadamente 10 a aproximadamente 15 min), para formar una mezcla activa; (3) transferir la mezcla activa desde el granulador a una mezcladora; (4) opcionalmente, agregar uno o más excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables adicionales a la mezcla activa; y (5) mezclar durante un espacio adecuado de tiempo (aproximadamente 5 min) para formar una composición farmacéutica que tenga una distribución uniforme del ingrediente activo y potencia uniforme. La composición mezclada resultante se puede seguir procesando, entonces, hasta una forma de dosificación unitaria deseada. En una forma de dosificación preferida, el ingrediente activo se encuentra presente en una cantidad de 0,01 hasta 10,0 mg por dosis unitaria (preferentemente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5,0 mg, más preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 4,0 mg y, de forma todavía más preferente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,5 mg y, de la forma más preferida, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,5 mg por dosis unitaria), y el dióxido de silicio se encuentra presente en

una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2% en peso de la forma de dosificación unitaria (más preferentemente, de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 1,0% en peso de la forma de dosificación unitaria y, de la forma más preferida, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,75% en peso de la forma de dosificación unitaria).

En otra realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que se prepara usando el método anteriormente descrito. En particular, se proporciona una composición farmacéutica de baja dosificación que comprende un ingrediente activo (preferentemente, las foxifenos), un dióxido de silicio, y al menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en la que el ingrediente activo está presente en una cantidad menor que 4,0% en peso de ingrediente activo (más preferentemente, $\geq$ aproximadamente 0,01% en peso de ingrediente activo y $< 4\%$ en peso de ingrediente activo, todavía más preferentemente $\geq$ aproximadamente 0,1% en peso de ingrediente activo y $\leq$ aproximadamente 3,5% en peso de ingrediente activo y, de la forma más preferida, $\geq$ aproximadamente 0,1% en peso de ingrediente activo y $\leq$ aproximadamente 2,5% en peso de ingrediente activo), y el dióxido de silicio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2% en peso.

En otra realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de baja dosificación y liberación inmediata, que comprende un núcleo que contiene, como ingrediente activo, aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,7% en peso de *cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ol; un profármaco del mismo, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto o del profármaco, aproximadamente 3,0% en peso de un disgregante, aproximadamente 0,5% en peso de un deslizante, aproximadamente 1,0% en peso de un lubricante y aproximadamente 91,0% en peso de un diluyente/carga, y una cubierta acuosa que comprende aproximadamente 1,5% en peso

madamente 1,5% en peso de un polímero, aproximadamente 0,9% en peso de un opacificador, aproximadamente 0,4% en peso de un plastificante, aproximadamente 1,5% en peso de un diluyente/carga farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, un colorante.

En todavía otra realización de la presente invención, se proporciona un medicamento que se prepara según el método anteriormente descrito, en una forma de dosificación unitaria, en particular una forma de baja dosificación.

10

Definiciones

Como se utiliza en este documento, la expresión "distribución uniforme" se refiere a una tanda mezclada, que satisface los criterios de la FDA (Guidance for Industry ANDA's: Blend Uniformity Analysis, publicado en agosto de 1999) de 10 muestras individuales de mezcla que alcanzan una potencia de 90-110% de la potencia teórica, con una RSD de <5% para todas las muestras de mezcla.

La expresión "potencia uniforme" se refiere a una tanda mezclada que conserva un nivel de actividad de una sustancia farmacológica superior o igual a aproximadamente 90% durante todo el proceso de fabricación.

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que constituyen una formulación, y/o con el mamífero tratado con la misma.

La expresión "ingrediente activo" se refiere a un compuesto terapéuticamente activo, así como a cualquier profármaco del mismo, y a las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto y los profármacos.

La expresión "período adecuado de tiempo" o "período apropiado de tiempo" se refiere al período de tiempo necesario para alcanzar un efecto o resultado deseado. Por ejemplo, se puede mezclar una tanda hasta alcanzar una potencia de distribución que se encuentre dentro de un inter-

valo cualitativo aceptable para una determinada aplicación o uso de la tanda mezclada.

Como se utiliza en este documento, la expresión "dosis unitaria" o "dosificación unitaria" hace referencia a una
5 unidad físicamente discreta que contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo, calculada para producir un efecto terapéutico deseado. La dosis unitaria o dosificación unitaria puede estar en forma de comprimido, cápsula, sobre, etc., a la que se hace referencia en este documento como "forma de dosificación unitaria".
10

La expresión "liberación inmediata" se refiere a formas de dosificación farmacéutica que proporcionan una liberación inmediatamente después de la administración del fármaco.

15 La expresión "liberación retardada" se refiere a formas de dosificación farmacéutica que impiden la liberación del fármaco tras su administración hasta que haya transcurrido un determinado espacio de tiempo.

La expresión "liberación sostenida" se refiere a
20 formas de dosificación farmacéutica que proporcionan una liberación sustancialmente continua durante un período de tiempo predeterminado.

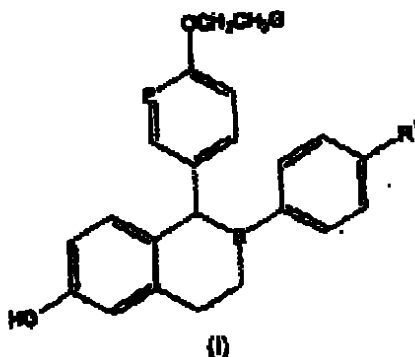
DESCRIPCIÓN DETALLADA

25 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que posee un núcleo que contiene aproximadamente 0,3 a aproximadamente 14,0% en peso de cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidín-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ol; un profármaco del mismo, o una sal, hidrato o s lvato
30 farmacéuticamente aceptable del compuesto o del profármaco, aproximadamente 3,0% en peso de un disgregante, aproximadamente 0,5% en peso de un deslizante, aproximadamente 1,0% en peso de un lubricante y aproximadamente 77,0% en peso a aproximadamente 91,0% en peso de un diluyente/carga, y una
35 cubierta acuosa que comprende aproximadamente 1,5% en peso de un polímero, aproximadamente 0,9% en peso de un opacificador, aproximadamente 0,4% en peso de un plastificante,

aproximadamente 1,5% en peso de un diluyente/carga farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, un colorante.

La presente invención proporciona, asimismo, una composición farmacéutica encapsulada que tiene, como ingrediente activo, aproximadamente 0,3 a aproximadamente 14,0% en peso de cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol; un profármaco del mismo, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto o del profármaco, aproximadamente 3,0% en peso de un disgregante, aproximadamente 0,5% en peso de un deslizante, aproximadamente 1,0% en peso de un lubricante y aproximadamente 81,0% en peso a aproximadamente 95,0% en peso de un diluyente/carga.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un proceso para conservar la uniformidad y potencia durante la fabricación de una composición farmacéutica que contiene un ingrediente activo altamente potente. El proceso incluye un medio para reducir la pérdida de ingredientes activos que se adhieren a superficies metálicas del equipo durante el proceso de fabricación de una composición farmacéutica o medicamento. Ingredientes activos de especial interés son los compuestos SERM de la Fórmula (I) siguiente:



25

en la que E y B se seleccionan independientemente de CH y N; R¹ es hidrógeno, hidroxilo, flúor o cloro; y G es



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

Compuestos preferidos incluyen cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol; (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol; cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol; cis-1-[6'-pirrolodinetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-(4'-pirrolidin-etoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina; cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol; y 1-(4"-pirrolidino-etoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina. Un compuesto más preferido es cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol; un profármaco del mismo, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto o del profármaco.

Los compuestos de la Fórmula (I) son muy potentes, requiriendo, por tanto, una manipulación especial para reducir la exposición del operario al mismo durante el proceso de fabricación. Además, los compuestos de la Fórmula (I) pueden ser sensibles a la oxidación, lo que puede limitar o impedir el uso de líquidos y materiales que contienen contaminantes de peróxidos (por ejemplo, polietilenglicoles) durante la fabricación del producto farmacológico. Los métodos convencionales para fabricar comprimidos utilizan típicamente una etapa de granulación en húmedo o en seco, antes de la compresión en un comprimido.

Los tipos de procesos de mezcla para una granulación en sec se pueden dividir en dos categorías amplias: (1)

discontinua, o de lote, y (ii) continua. El tipo más frecuentemente utilizado en la industria farmacéutica es el tipo discontinuo, o de lote, que mezcla un sub-lote un lote total de una formulación simultáneamente. En una mezcladora de tipo discontinuo, el movimiento de partículas se logra por rotación de la envolvente o cuerpo completo de la mezcladora. Véanse esquemas y descripción de los diferentes tipos de mezcladoras de tipo discontinuo en Pharmaceutical Dosage Forms, Vol. 2, Lieberman, H.A., L. Lachman, y J.B. Schwartz (compiladores), Marcel Dekker, Inc., Nueva York, págs. 40-57 (1990).

En un proceso de granulación en seco de Mezcla/Molienda/Mezcla, se emplean por lo general las etapas siguientes:

- 15 (1) hacer pasar un ingrediente activo a través de un tamiz de tamaño adecuado y, entonces, mezclar en una mezcladora (por ejemplo, mezcladora de doble envolvente) durante un período apropiado de tiempo, para producir una tanda mezclada;
- 20 (2) filtrar una mezcla de excipientes a través de un tamiz de tamaño adecuado y agregar una parte de la mezcla de excipientes filtrada a la mezcladora que contiene el ingrediente activo;
- (3) mezclar la tanda durante un período apropiado de tiempo;
- 25 (4) filtrar la tanda o mezcla activa a través de una pantalla de tamaño adecuado;
- (5) cargar una mezcladora con la mitad de la mezcla filtrada de excipientes remanente, seguida de la mezcla activa filtrada de la etapa (4);
- 30 (6) mezclar la tanda durante un período apropiado de tiempo;
- (7) agregar la mezcla filtrada de excipientes remanente a la mezcla activa y mezclar durante un período apropiado de tiempo;
- 35 (8) hacer pasar la mezcla activa de la etapa (7) a través de un molino;

- (9) mezclar la tanda activa de la etapa (8) durante un período apropiado de tiempo en una mezcladora; y
- (10) agregar cualesquiera excipientes, vehículos o diluyentes hasta alcanzar una distribución aceptable de los materiales.

5 El proceso convencional de mezcla/molienda/mezcla en seco presenta varios inconvenientes. Por ejemplo, exige mucho trabajo, la operación generadora de polvo aumenta la exposición del operario al ingrediente activo, y la exposición aumentada a superficies metálicas incrementa el riesgo de pérdida de potencia. Además, se observan problemas de segregación con mezclas que tienen una amplia distribución de tamaños de partículas y grandes diferencias en las densidades de partículas. Las mezcladoras de tipo volteo no resultan generalmente adecuadas para sistemas de partículas finas, porque puede no haber suficiente cizallamiento para reducir la aglomeración de partículas y, si los polvos son de libre flujo, puede ser necesaria una dilución en serie para la adición de ingredientes activos de dosis bajas.

20 Cuando se utilizó el proceso de granulación en seco anteriormente descrito para mezclar una formulación que contenía un compuesto de la Fórmula (I), se observó una distribución no uniforme de potencia a través de las partículas de granulación. Aunque el potencial de exposición del operario al ingrediente activo se reduce en gran medida en un proceso de granulación en húmedo convencional, el ingrediente activo se expone a líquidos y oxígeno disuelto durante el proceso, lo cual incrementa el potencial de oxidación del compuesto. Los intentos para reducir la inestabilidad química del compuesto de la Fórmula (I) en un proceso de granulación en húmedo no han sido fructíferos. Sin embargo, el presente Solicitante descubrió que el uso de un equipo de mezcla para procesos en húmedo de alto cizallamiento, adaptado para ser utilizado como en procesos en seco, se aplicó a la exposición del operario al fármaco y redujo la degradación del ingrediente activo debido a la oxi-

dación, observada durante los procesos de granulación en seco y en húmedo convencionales.

Las granuladoras de alta velocidad son mezcladoras de envolvente estacionarias con una gran paleta mezcladora-rascadora que mezcla los ingredientes, elimina los puntos muertos en el recipiente de la mezcladora y presenta el contenido de la mezcladora a una paleta trituradora de alta velocidad, que mezcla íntimamente los ingredientes. El equipo es extremadamente rápido y proporciona un íntimo mezclado entre sólidos. En una mezcladora de tipo vertical (por ejemplo, equipo disponible de LÖDIGE Industries, Paderborn, Alemania; NIRO Inc., Columbia, MD; y DIOSNA Dierks & Soehne GMBH, Osnabrück, Alemania), elementos mezcladores de propulsión mezclan las partículas de forma centrífuga a una elevada velocidad, provocando un vórtice altamente fluidizado de material. Una trituradora, que gira a muy alta velocidad, interrumpe la circulación ascendente del material y desvía el producto hacia un flujo vertical. Para una descripción más detallada, véase Record, P.C., Manuf. Chem. Aerosol. News, 50, 65 (1979). Otras granuladoras adecuadas, de alta velocidad, incluyen Spectrum® y Pharma Matrix® (ambas disponibles en Niro Pharma Systems, Columbia, MD).

La presente invención proporciona un proceso en seco que comprende las siguientes etapas:

- (1) mezclar al menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una granuladora de alto cizallamiento, durante un espacio de tiempo apropiado;
- (2) agregar un ingrediente activo a la granuladora y mezclar durante un período adicional de tiempo, para formar una mezcla activa;
- (3) transferir la mezcla activa desde la granuladora a una mezcladora;
- (4) opcionalmente, agregar uno o más excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables a la mezcla; y

(5) mezclar durante un período adecuado de tiempo para formar una composición farmacéutica final, que tiene una distribución uniforme del ingrediente activo en la composición.

5 La composición farmacéutica final se procesa en una forma de dosificación unitaria (por ejemplo, comprimido, cápsula o sobre) y, a continuación, se acondiciona para su distribución. La etapa de procesamiento variará en función de la forma de dosificación unitaria particular. Por ejemplo,
10 un comprimido se conforma generalmente bajo presión en una forma deseada y una cápsula o sobre requiere una sencilla operación de llenado. Los expertos en la técnica son conscientes de los procedimientos utilizados para la fabricación de las diversas formas de dosificación unitaria.
15

 La mezcla activa incluye, por lo general, uno más excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. El vehículo, diluyente o excipiente particular utilizado dependerá de los medios y propósitos para los que se
20 aplica el ingrediente activo. En general, una formulación en comprimido incluye materiales tales como diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes y mezclas de los mismos. Diluyentes adecuados incluyen diversos tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio,
25 sales inorgánicas (por ejemplo, cloruro sódico), azúcar en polvo y derivados de celulosa en polvo. Más específicamente, ejemplos de diluyentes o cargas incluyen lactosa, manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, azúcar comprimible, celulosa microcristalina, celulosa en polvo,
30 almidón, almidón pre-gelatinizado, dextratos, dextrano, dextrina, dextrosa, maltodextrina, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, poloxámeros tales como óxido de polietileno e hidroxipropil-metilcelulosa. Para asegurar la uniformidad de contenido de la mezcla, se utiliza preferentemente un diámetro
35 medio de volumen del tamaño de partículas de la sustancia

farmacológica menor que o igual a aproximadamente 30 micrómetros. Diluyentes preferidos son celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel® PH102 o PH101, disponible en FMC Pharmaceutical, Filadelfia, PA), y lactosa. El tamaño medio de partículas para la celulosa microcristalina fluctúa en general de aproximadamente 90 µm a aproximadamente 200 µm. Categorías adecuadas de lactosa incluyen lactosa anhidra (por ejemplo, lactosa Fast Flo®, con una media de aproximadamente 87 µm, disponible en Foremost Corp., Baraboo, WI). Por lo general, la celulosa microcristalina se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 90% en peso, y la lactosa está presente en una cantidad de aproximadamente 65% en peso a aproximadamente 85% en peso.

Si se desea, se puede agregar un aglutinante. Aglutinantes adecuados incluyen sustancias tales como celulosas (por ejemplo, celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa e hidroximetilcelulosa), polipropil-pirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, poli-etilenglicol, almidón, azúcares (por ejemplo, lactosa, sacarosa, fructosa y glucosa), gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, acacia, alginatos y goma arábiga), y ceras.

En una formulación de comprimidos se utiliza típicamente un lubricante para evitar que el comprimido y las sacabocados se adhieran al troquel. Lubricantes adecuados incluyen estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, benzat sódico, lauril-sulfato sódico, estearil-fumarato sódico, ácido esteárico, talco y estearato de cinc. Un lubricante preferido es estearato de magnesio. El estearato de magnesio se encuentra presente, por lo general, en una cantidad de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 5,0% en peso.

Asimismo, se pueden agregar disgregantes a la composición para degradar la forma de dosificación y liberar el compuesto. Disgregantes adecuados incluyen glicolato sódico

de almidón, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, hidroxipropil-celulosa sustituida con alquilo inferior, polacrilina potásica, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. De estos, se prefieren croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, metilcelulosa y polacrilina potásica, prefiriéndose en especial croscarmelosa sódica. Croscarmelosa sódica se encuentra presente, por lo general, en una cantidad de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 5,0% en peso. La cantidad de disgregante incluida en la forma de dosificación dependerá de varios factores, incluidas las propiedades de dispersión, las propiedades del peróxido (discutido más adelante), y las propiedades del disgregante seleccionado. En general, el disgregante comprenderá de 1% en peso a 25% en peso, preferentemente de 3% en peso a 20% en peso de la forma de dosificación.

El recubrimiento acuoso de la presente invención comprende un polímero, un opacificador, un plastificante, un diluyente/carga farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, un colorante.

Ejemplos de polímeros incluyen celulósicos tales como hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metil-hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, y carboximetilcelulosa sódica. Ejemplos adicionales de polímeros incluyen vinilos tales como polivinilpirrolidona. De estos polímeros, el más preferido es hidroxipropil-metilcelulosa.

Ejemplos de opacificadores incluyen dióxido de titanio y talco.

Ejemplos de plastificantes incluyen alcoholes polihídricos tales como glicerol y polietilenglicoles, y ésteres de acetato tales como triacetato de glicerilo (triacetina), y citrato trietílico.

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

Opcionalmente, las composiciones de la presente invención pueden incluir un colorante. Dichos colorantes se encuentran disponibles en una serie de firmas comercializadoras y son bien conocidos para los expertos en la técnica.

5 Otros aditivos útiles incluyen materiales tales como agentes para retardar la disolución (por ejemplo, parafina), aceleradores de la absorción (por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario), agentes tensioactivos (por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol, y lauril-
10 sulfato sódico), vehículos de adsorción (por ejemplo, caolín y bentonita), conservantes, edulcorantes, agentes clarificantes, agentes saborizantes (por ejemplo, ácido cítrico, mentol, glicina o polvo de naranja), estabilizantes (por ejemplo, ácido cítrico o citrato sódico), aglutinantes (por
15 ejemplo, hidroxipropil-metilcelulosa), y sus mezclas.

Existe una gran flexibilidad en el orden de adición de los componentes en la granuladora de alto cizallamiento para la etapa inicial de mezcla. Preferentemente, la sustancia farmacológica no se añade en primer lugar al recipiente
20 de alto cizallamiento. El tiempo típico de mezclado en la granuladora de alto cizallamiento es aproximadamente 10 min a aproximadamente 15 min. Aunque se pueden utilizar tiempos de mezclado mayores que 15 min, se debe tener cuidado para no provocar la pérdida de mezcla de la tanda. La velocidad
25 de propulsión de la granuladora es típicamente de aproximadamente 55% a aproximadamente 65% de la capacidad de la unidad y la trituradora se hace funcionar, preferentemente, a la menor velocidad establecida. Velocidades excesivas de la paleta podrían dar lugar a la fluidización de la mezcla
30 y producir una pérdida de potencia de la misma.

Después de la etapa de mezcla con alto cizallamiento, la tanda activa se mezcla en una mezcladora de doble envolvente en "V" o mezcladora de tolva. El tiempo de mezclado
típico es aproximadamente 5 min, aun cuando lotes a escala
35 pequeña se han mezclado eficazmente durante hasta 15 min. A continuación, se añade el lubricante a la mezcla activa y

se mezcla durante aproximadamente 5 min en la mezcladora de doble envolvente en "V" o mezcladora de tolva.

El proceso anteriormente descrito proporciona una mezcladura suficiente y una distribución más uniforme del ingrediente activo, sin degradación significativa del mismo; sin embargo, la pérdida de ingrediente activo debida a la adherencia o atracción del compuesto a las superficies metálicas del equipo (por ejemplo, paletas y superficies de los recipientes) presentó un desafío adicional, especialmente para formulaciones de baja dosificación (por ejemplo, menos de 4 mg por dosis unitaria). La adición de un deslizante, tal como talco, no resolvió el problema. Aunque la adición de talco a la formulación redujo la pérdida de ingrediente activo en el proceso de mezcladura (aumentó de potencia desde 77,2% a 91,0% de la composición mezclada), el talco no impidió por completo la adhesión a la superficie metálica. Al implementar una etapa manual de cepillado después de mezclar la formulación con talco, se observó un incremento de potencia a 96,8%, lo cual indica que aproximadamente 5% a aproximadamente 6% del ingrediente activo permanece todavía adherido a la superficie metálica. Una pérdida de 5-6% de un ingrediente activo muy potente, tal como los compuestos de la Fórmula (I), es significativa. Sin embargo, al añadir dióxido de silicio (por ejemplo, Syloid® 244FP, disponible en W.R. Grace, Columbia, MD) a la formulación, se observó un incremento de potencia desde 77,2% a 96,3% de la composición mezclada, sin la adición de la etapa de cepillado manual.

Aunque se ha utilizado la adición de dióxido de silicio a formulaciones farmacéuticas para mejorar el flujo de mezclas pulverulentas y minimizar las variaciones de peso del comprimido, la incorporación de SiO_2 (como se ha observado anteriormente) redujo inesperada y sorprendentemente la pérdida de ingrediente activo debida a la absorción o adherencia a las superficies metálicas del equipo del proceso. Una serie de proveedores comerciales dispone de diversos dióxidos de silicio, que son bien conocidos para los

expertos en la técnica. Un dióxido de silicio particularmente útil es el dióxido de silicio coloidal, que es una sílice ahumada de tamaño inferior al micrómetro, preparada por la hidrólisis de fase de vapor de un compuesto de silicio tal como tetracloruro de silicio. La sílice coloidal es un polvo amorfo, disponible en el comercio por medio de diversos proveedores, incluido Cabot Corporation, Boston, MA (Cab-O-Sil®); Degussa, Inc., Düsseldorf, Alemania (Aer-sil®); E.I. DuPont & Co, Wilmington, DE; y W.R. Grace & Co., Columbia, MD (Syloid®). El dióxido de silicio coloidal se conoce también como sílice coloidal, sílice ahumada, ácido silícico anhidro ligero, anhídrido silícico, y dióxido de silicio ahumado, entre otros. Mediante la variación del proceso de fabricación, se produce una variedad de categorías comerciales de dióxido de silicio coloidal. Estas modificaciones no afectan al contenido, gravedad específica, índice de refracción, color o forma amorfa de la sílice. No obstante, se sabe que estas modificaciones alteran el tamaño de partículas, áreas de superficie y densidades aparentes de los productos de dióxido de silicio coloidal. El tamaño medio de partículas para el dióxido de silicio es, por lo general, menor que o igual a aproximadamente 15 μm /densidad aparente (menor que o igual a aproximadamente 336 kg/m^3). Preferentemente, el dióxido de silicio se presenta en forma de polvo seco y no como suspensión líquida.

El dióxido de silicio se encuentra presente, generalmente, en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2% en peso de la forma de dosificación, preferentemente, en una cantidad de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 1,0% en peso y, de forma especialmente preferida, en una cantidad de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,50% en peso de la forma de dosificación.

Procedimientos para la fabricación de compuestos de la Fórmula (I) se describen en la Patente de EE.UU. N° 5.552.412, incorporada a este documento como referencia, y la resolución de las mezclas racémicas se describe en el documento WO97/16434. El ingrediente activo se puede usar

como tal o en forma de su sal, solvato y/o hidrato farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales por adición de ácidos no tóxicas, derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos. Derivados de sales adecuados incluyen haluros, tiocianatos, sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, arilsulfonatos, alquilsulfonatos, fosfonatos, mono-hidrógeno-fosfatos, dihidrógeno-fosfatos, metafosfatos, pirofosfonatos, alcanooatos, cicloalquil-alcanooatos, arilalcanooatos, adipatos, alginatos, aspartatos, benzoatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, lactatos, maleatos, nicotinatos, oxalatos, palmitatos, pectinatos, picratos, pivalatos, succinatos, tartratos, citratos, canforatos, canfor-sulfonatos, digluconatos, trifluoro-acetatos, y similares. Una sal preferida de los compuestos de la Fórmula (I) es tartrato (en particular, D-tartrato) o citrato. Un compuesto preferido es lasofoxifeno (cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahi-dronaftalen-2-ol). El ingrediente activo está presente, por lo general, en una composición farmacéutica en una cantidad menor que o igual a aproximadamente 14% en peso. Para una aplicación de baja dosificación, el ingrediente activo se encuentra típicamente presente en la composición farmacéutica es una cantidad menor que 4,0% en peso de ingrediente activo, más preferentemente $\geq$ aproximadamente 0,01% en peso de ingrediente activo y $< 4\%$ en peso de ingrediente activo, todavía más preferentemente $\geq$ aproximadamente 0,01% en peso de ingrediente activo y $\leq$ aproximadamente 3,5% en peso de ingrediente activo y, de forma especialmente preferida, $\geq$ aproximadamente 0,1% en peso de ingrediente activo y $\leq$ aproximadamente 2,5% en peso de ingrediente activo.

La composición farmacéutica se puede utilizar para producir formas de dosificación unitaria que contengan aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 10,0 mg de ingrediente activo por dosificación unitaria, de manera preferida, aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5,0 mg de in-

gradiente activo por dosificación unitaria. El tamaño del comprimido (es decir, forma de dosificación unitaria) se encuentra típicamente entre aproximadamente 100 mg y 600 mg. Como se usa en este documento, "forma de baja dosificación" hace referencia a una dosis unitaria que contiene menos de aproximadamente 5,0 mg de ingrediente activo. Una forma de baja dosificación típica contiene entre 0,01 y aproximadamente 5,0 mg de ingrediente activo, preferentemente, entre aproximadamente 0,05 mg y aproximadamente 4,0 mg, más preferentemente, entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 3,5 mg y, de forma muy preferida, entre aproximadamente 0,1 mg y 2,5 mg.

Por ejemplo, la formulación en comprimido para un comprimido de 0,25 mg, 0,1 mg y 0,05 mg está compuesta, típicamente, por una mezcla que contiene aproximadamente 0,14% en peso de ingrediente activo y el tamaño del comprimido se varía para alcanzar la dosificación adecuada; en cambio, una formulación en comprimido de 0,5 mg contiene, por lo general, aproximadamente 0,68% en peso de ingrediente activo. La concentración de ingrediente activo en la composición farmacéutica final se ajusta, generalmente, aumentando o disminuyendo la cantidad de diluyente (por ejemplo, lactosa) añadida a la formulación.

Por lo general, los comprimidos se preparan por compresión en una prensa rotatoria. Sin embargo, el método particular utilizado para la formación de comprimidos no es limitante y es bien conocido para los expertos en la técnica. Tras la formación de comprimidos, éstos se recubren a menudo con uno o más recubrimientos. El comprimido puede estar recubierto con un revestimiento para enmascarar el sabor, para actuar como capa de sellado y/o para actuar como receptor para imprimir un logotipo o marca en la superficie del comprimido. Un recubrimiento habitual es el de azúcar (por ejemplo, recubrimiento de sacarosa o sorbitol). De forma alternativa, el comprimido puede estar recubierto con agente(s) protector(es) formador(es) de película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Por

ejemplo, el comprimido puede estar recubierto con un revestimiento formador de película resistente a la disolución durante un período predecible de tiempo, dando como resultado una liberación retardada o prolongada del ingrediente activo. Agentes protectores formadores de película adecuados incluyen celulosas (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil-celulosa, metilcelulosa), polivinilpirrolidona, y copolímeros de acrilato de etilmetacrilato de metilo. Las formulaciones de recubrimiento pueden incluir también aditivos tales como agentes solubilizadores (por ejemplo, triacetina), conservantes, edulcorantes, saborizantes, agentes colorantes y otros aditivos conocidos, que proporcionan una presentación elegante del medicamento. Los compuestos se pueden formular, igualmente, como comprimidos masticables, mediante el empleo de grandes cantidades de sustancias de sabor agradable, tales como manitol, en la formulación.

Preferentemente, el recubrimiento acuoso de la presente invención comprende Opadry II® (Y-30-13579-A) y Opadry Clear® (YS-2-19114-A), fabricados por Colorcon, West P int, Pensilvania. Opadry II®, utilizable como recubrimiento opacificador, contiene lactosa monohidrato, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, triacetina y laca de aluminio de Amarillo FD&C N° 6. Opadry Clear®, útil como recubrimiento de pulimentación, contiene hidroxipropilmetilcelulosa y triacetina.

De forma alternativa, la mezcla farmacéutica activa se puede envasar en cápsulas de cubierta dura, también denominadas cápsulas llenadas en seco (DFC). El proceso de formulación y fabricación de cápsulas es similar al proceso de formulación y fabricación de núcleos de comprimido, anteriormente descrito. Una cápsula de cubierta dura podría estar formada por gelatina y agua o hidroxipropilmetilcelulosa, agua y un agente gelificante (goma de gelana o carragenano).

Estas composiciones de cápsulas no utilizan un recubrimiento acuoso. La composición farmacéutica encapsulada

comprende aproximadamente 0,3 a aproximadamente 14,0% en peso de lasofoxifeno, un profármaco del mismo o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto o del profármaco, aproximadamente 3,0% en peso de un disgregante, aproximadamente 0,5% en peso de un deslizante, aproximadamente 1,0% en peso de un lubricante y aproximadamente 81,0% en peso a aproximadamente 95,0% en peso de un diluyente/carga.

La composición farmacéutica (o formulación) se puede envasar de diversas formas. Por lo general, un artículo de distribución incluye un recipiente que contiene la composición farmacéutica en una forma adecuada. Recipientes apropiados son bien conocidos para los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como frascos (de plástico o vidrio), sobres, envases blíster laminados, y similares. El recipiente puede incluir, asimismo, un sistema contra su manipulación, que impide el acceso indiscreto al contenido del envase. Además, el recipiente tiene, típicamente, una etiqueta que describe el contenido del recipiente y cualesquiera advertencias o instrucciones.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la Fórmula (I) descritos en este documento son útiles en el tratamiento o prevención de, entre otros, cáncer de mama, osteoporosis, obesidad, enfermedades cardiovasculares, hipercolesterolemia, endometriosis y enfermedad prostática. En consecuencia, las formulaciones y procesos farmacéuticos descritos en el presente documento, que contienen compuestos de la Fórmula (I), se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para las indicaciones terapéuticas anteriormente descritas.

Se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del medicamento fabricado a una persona que requiera dicho tratamiento o prevención. Como se usa en este documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de ingrediente activo capaz de inhibir o prevenir los diversos estados patológicos o síntomas de los mismos y secuelas, en relación con lo anterior.

Los términos "inhibe" o "inhibiendo" se refieren a prohibir, tratar, aliviar, mejorar, detener, limitar, ralentizar o invertir la progresión, o reducir la gravedad de un estado o síntoma patológico relacionado con, o resultante de la correspondiente patología en tratamiento. Como tales, las formulaciones farmacéuticas se pueden utilizar para la administración médica terapéutica (aguda o crónica) y/o profiláctica (preventiva), según sea apropiado. La dosis, frecuencia y duración variarán dependiendo de factores tales como la naturaleza y gravedad de la patología tratada, la edad y estado general de salud del paciente y de la tolerancia del mismo al ingrediente activo. La composición farmacéutica o medicamento se puede administrar como una única dosis diaria, en múltiples dosis a lo largo del día o, incluso, en dosis semanales. El régimen puede durar desde aproximadamente 2-3 días hasta varias semanas o más. De manera típica, la composición se administra a un paciente humano una vez al día, con una dosificación unitaria de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 10,0 mg, si bien la citada dosificación puede variar en función de la edad, peso corporal y situación clínica del paciente, así como del tipo de administración.

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 SERM particular (lasofoxifeno) para ilustrar la invención, los expertos en la técnica entenderán que el proceso de la invención se puede utilizar para cualquier compuesto que pudiera beneficiarse de una mayor uniformidad de potencia y distribución del ingrediente activo en una composición farmacéutica, por medio de la presente invención. Los Ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención en ningún aspecto, y así deben ser entendidos.

EJEMPLOS

Preparación de cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol ("lasofoxifeno")

Lasofoxifeno se preparó según se describe en la Patente de EE.UU. N° 5.552.412 y que se reproduce a continuación.

Se hidrógeno a 0,41 MPa, a 20°C durante 19 h una solución de hidrocloreto de 1-[2-[4-(6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil]pirrolidina (hidrocloreto de nafoxideno) (1,0 g, 2,16 mmol) en 20 ml de etanol absoluto, que contenía 1,0 g de hidróxido de paladio sobre carbón. La filtración y evaporación proporcionaron 863 mg (93%) de cis-1-{2-[4-(6-metoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina.

RMN ¹H (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⁺)

A una solución de 400 mg (0,94 mmol) de cis-1-{2-[4-(6-metoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina en 25 ml de cloruro de metileno a 0°C, se agregaron, gota a gota con agitación, 4,7 ml (4,7 mmol) de una solución 1,0 M de tribromuro de boro en cloruro de metileno. Después de 3 h a temperatura ambiente, la reacción se vertió en 100 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado, con rápida agitación. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar 287 mg (rendimiento de 74%) de lasofoxifeno como base libre.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,35 (dd, 1H), 4,00 (t, 2H), 4,21 (d, 1H), 6,35 (Abq, 4H).

Se preparó la correspondiente sal de hidrocloreto tratando una solución de la base con exceso de HCl 4N en dioxano, seguido de evaporación hasta sequedad y trituración con éter (MS: 415 [P⁺]).

De manera alternativa, lasofoxifeno se puede preparar usando los procedimientos descritos a continuación:

Preparación de 1-[2-[4-(6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil]pirrolidina: Se agitó con fuerza una mezcla de CeCl₃ anhidro (138 g, 560 mmol) y THF (500 ml) durante 2 h. En un matraz separado, se enfrió a -78°C una s -

lución de 1-[2-(4-bromofenoxi)etil]pirrolidina (100 g, 370 mmol) en THF (1000 ml) y se agregó lentamente n-BuU (2,6 M en hexanos, 169 ml, 440 mmol) durante 20 min. Después de 15 min, la solución se añadió a la suspensión de CeCl₃ enfriada 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 que la reacción se calentara lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante un total de 16 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Se concentró el filtrado al vacío y se agregaron HCl 3N (500 ml) y Et₂O (500 ml). Después de agitar durante 15 min, se separaron las capas. La capa acuosa se lavó adicionalmente con Et₂O (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron para dar 6-metoxi-1-tetralona (22 g). La capa acuosa se basificó a pH 12 con NaOH 5 N y se agregó (NH₄)₂CO₃ acuoso al 15% (1000 ml). La mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x). La solución orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y concentró para dar un aceite de color pardo. Las impurezas se separaron por destilación (110°-140°C a 0,2 mm de Hg) para dar el producto (74 g, 57%).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): 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).

Preparación de 1-[2-[4-(2-bromo-6-metoxi-3,4-dihidr - naftalen-1-il)fenoxi]etil]pirrolidina: Se agregó perbromuro de bromuro de piridinio (21,22 g, 60,55 mmol) en porciones a una solución de 1-{2-[4-(6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]fenoxi]etil}pirrolidina (23 g, 72 mmol) en THF (700 ml). La reacción se agitó durante 60 h. El precipitado se filtró a través de una almohadilla de Celite® con ayuda de THF. El sólido de color blancuzco se disolvió en CH₂Cl₂ y MeOH y se filtró fuera de Celite®. La solución orgánica se lavó con HCl acuoso 0,5 N, seguido de NaHCO₃ saturado

(acuoso). La solución orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y concentró para dar un sólido de color pardo (21,5 g, 83%).

RMN ^1H (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, 4H), 1,85 (m, 4H).

Preparación de hidrocloreuro de 1-[2-[4-(6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)etil]pirrolidina (hidr cloruro de nafoxideno): A una mezcla de 1-{2-[4-(2-bromo-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirrolidina (19 g, 44 mmol), ácido fenilborónico (7,0 g, 57 mmol), y tetrakis(trifenilfosfonio)paladio (1,75 g, 1,51 mmol) en THF (300 ml) se agregó Na_2CO_3 (13 g, 123 mmol) en H_2O (100 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 18 h. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con H_2O , seguida de salmuera. La solución orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y concentró para dar 17,96 g de un sólido de color pardo. El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2 y EtOAc (250 ml) y se agregó HCl 1 N en Et₂O (100 ml). Después de agitar durante 2 h, se dejó cristalizar el producto a partir de la solución y se recogieron 11 g de material por filtración. La concentración del licor madre a la mitad de su volumen proporcionó 7,3 g adicionales de producto.

Preparación de cis-1-[2-[4-(6-metoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi]etil]pirrolidina: Se disolvió hidrocloreuro de 1-[2-[4-(6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil]pirrolidina (hidrocloreuro de nafoxideno) (75 g, 162 mmol) en 1000 ml de EtOH y 300 ml de MeOH. Se agregó $\text{Pd}(\text{OH})_2$ seco sobre carbón y la mezcla se hidrogenó en un agitador de Parr a 50°C y 0,34 MPa durante 68 h. Se separó por filtración el catalizador con ayuda de Celite® y los disolventes se separaron al vacío. El sólido blanco resultante se disolvió en CH_2Cl_2 y la solución se lavó con NaHCO_3 saturado (acuoso). La solución orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y concentró para dar un sólido de color blancuzco (62,6 g, 90%).

Preparación de cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol: Se calentó a 100°C durante 15 h una mezcla de cis-1-{2-[4-(6-metoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi]etil}pirr 11-
 5 dina (12 g, 28 mmol), ácido acético (75 ml) y HBr al 48% (75 ml). La solución se enfrió y el precipitado blanco resultante se recogió por filtración. La sal hidrobromuro (9,6 g, 69%) se disolvió en $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ y se agitó con NaHCO_3 saturado (acuoso). Las capas se separaron y la capa
 10 acuosa se extrajo adicionalmente con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y concentraron para dar el producto en forma de una espuma de color blancuzco.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 7,04 (m, 3H), 6,74 (m, 2H),
 15 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).

El Ejemplo siguiente compara un proceso convencional
 20 de granulación en húmedo y un proceso de granulación en húmedo de solución con la presente invención (proceso de granulación en seco).

Ejemplo 1

25 Los siguientes materiales utilizados en el Ejempl 1 se pueden obtener de los proveedores enumerados a continuación:

Avicel® PH101 (celulosa microcristalina)	FMC Pharmaceutical (Filadelfia, PA)
Lactosa Fast Flo® 316	Foremost Corp., (Baraboo, WI)
Estearato de magnesio	Mallinckrodt (St. Louis, MO)
Hidroxipropil celulosa	Hercules Inc. (Hopewell, VA)
Croscarmelosa sódica	FMC Pharmaceutical (Filadelfia, PA)
Éter sulfobutílico de β - ciclodextrina	Preparado usando el método descrito en la Patente de

	EE.UU. N° 6.153.746
Dióxido de silicio	Grace Davison (Columbia, MD)
ProSolv® 50	Penwest, Patterson, NJ
(celulosa microcristalina silicada)	

Proceso Convencional de Granulación en Húmedo de Lasofoxi-
feno (Proceso comparativo)

Se agregaron los siguientes ingredientes a una mezcla-
5 dora de alto cizallamiento en el orden enumerado.

Lactosa	5,000 g
Celulosa microcristalina	17,432 g
Croscarmelosa sódica	1,000 g
Hidroxipropil celulosa	1,250 g
Dióxido de silicio	0,125 g
Lasofoxifeno	0,068 g

La tanda se mezcló durante aproximadamente 15 minutos.
Durante la mezcladura, se agregó una cantidad apropiada de
10 agua (aproximadamente 63% en peso de la mezcla seca) duran-
te un período de 8,5 minutos y, a continuación, se dejó
proseguir la mezcladura durante otros 30 segundos adiciona-
les para obtener la masa húmeda deseada. Seguidamente, la
masa húmeda se secó al vacío hasta un nivel de humedad me-
15 nor que aproximadamente 2% (aproximadamente 50 milibares
(mB)). El granulado seco se molió a través de un molino có-
nico equipado con una pantalla de 0,10 cm y una paleta de
bordes redondeados fijado a una velocidad de 1750 rpm. La
tanda se mezcló durante aproximadamente 10 minutos en un
20 frasco de vidrio de 150 ml en una mezcladora Turbula. Se
agregó estearato de magnesio (0,125 g) a la mezcla y se
mezcló entonces durante aproximadamente 5 minutos. La mez-
cla activa se comprimió a continuación en comprimidos uti-
lizando una prensa de comprimidos Kilian® T100 (disponible
25 en Kilian & Co, Inc., Horsham, PA).

Proceso de Granulación en Húmedo del Fármaco Lasofoxifeno en Solución (Proceso comparativo)

Se agregó agua (100 ml) a un matraz de vidrio de 250 ml equipado con una mezcladora. Mientras se agitaba, se añadió
5 éter sulfobutílico de β -ciclodextrina (0,452 g), seguido de lasofoxifeno (0,113 g), prosiguiendo la agitación hasta que el éter sulfobutílico de β -ciclodextrina y lasofoxifeno se disolvieron y formaron una solución. A continuación, se agregaron los siguientes ingredientes en el orden indicado
10 a una mezcladora de alto cizallamiento.

Lactosa	5,000 g
Celulosa microcristalina silicada	17,540 g
Croscarmelosa sódica	1,000 g
Hidroxipropil celulosa	1,250 g

La tanda se mezcló durante aproximadamente 2 minutos. Durante la mezcladura, se agregó la solución de lasofoxifeno:agua durante un período de 3 minutos. La masa húmeda se
15 secó entonces hasta un nivel de humedad menor que aproximadamente 1% en un horno de aire caliente de circulación forzada a 50°C. El granulado seco se hizo pasar a través de un molino cónico equipado con una pantalla de 0,14 cm y una
20 paleta de bordes redondeados, fijado a una velocidad de 1750 rpm. Se agregó estearato de magnesio (0,125 g) a la mezcla y se mezcló durante aproximadamente 5 minutos. Seguidamente, la mezcla activa se comprimió en comprimidos, utilizando una prensa de comprimidos Manesty® F-Press (dis-
25 ponible en Thomas Engineering Inc., Hoffman Estates, IL).

Proceso de Granulación en Seco de Lasofoxifeno

Se añadieron los siguientes ingredientes, en el orden indicado, a una mezcladora de alto cizallamiento

30

Lactosa	1052,25 g
Celulosa microcristalina	375,00 g

Croscarmelosa sódica	45,00 g
Dióxido de silicio	7,50 g
Lasofoxifeno	5,25 g

5 Durante 5 minutos, se mezclaron lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y dióxido de silicio. A continuación, se agregó lasofoxifeno y se mezcló durante aproximadamente 15 minutos. Seguidamente, la mezcla activa se descargó de la mezcladora de alto cizallamiento y se mezcló durante aproximadamente 5 minutos en una mezcladora de doble envolvente en "V". Se agregó estearato de magnesio (7,50 g) a la mezcla activa y se mezcló durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla activa se compactó mediante rodillos en una unidad de compactador de rodillos Vector Freund® y se molió a través de un granulador rotativo equipado con una pantalla de 0,084 cm (disponibles, ambos, en Vector Corp., Marion, IA). El granulado activo se mezcló durante aproximadamente 5 minutos en una mezcladora de doble envolvente en "V". Se agregó otra porción de estearato de magnesio (7,50 g) al granulado y se mezcló durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla final se comprimió en comprimidos en una prensa rotativa Kilian® T100.

20 Los componentes de la formulación de lasofoxifeno se seleccionaron en base al rendimiento in vivo y de fabricación y a la estabilidad química. La sustancia farmacológica ha demostrado ser susceptible a la oxidación, debido a la presencia de radicales libres o a la presencia de impurezas metálicas, que podrían conducir, de manera indirecta, a la formación de radicales libres por quelación. El disgregante, croscarmelosa sódica, ha demostrado ser químicamente más estable con la sustancia farmacológica que otros disgregantes, tales como glicolato sódico de almidón o polivinilpirrolidona. Además, el sistema de película de recubrimiento se diseñó también para minimizar la degradación oxidativa mediante la selección del plastificante. Triacetina es el plastificante de elección, en base a la estabilidad química, demostrando ser más estable que otros plastificantes tales como polietilenglicol.

tal de impurezas a 40°C/75% de HR	las 6 semanas	semanas	
-----------------------------------	---------------	---------	--

La Tabla III siguiente resume los resultados de estabilidad de las formulaciones de comprimidos de lasofoxifen recubiertos con película.

5

Tabla III

Comparación de la Estabilidad de Comprimidos de Lasofoxifeno Recubiertos con Película		
Carga porcentual de fármaco	1,42	0,34
Plastificante del recubrimiento de película	Polietilenglicol	Triacetina
Porcentaje total de impurezas a 5°C	0,06 a las 12 semanas	0,08 a los 6 meses
Porcentaje total de impurezas a 30°C	0,34 a las 12 semanas	0,2 a los 6 meses
Porcentaje total de impurezas a 40°C/75% de HR	1,74 a las 12 semanas	0,2 a los 6 meses

10 Se prepararon formulaciones de baja dosificación y liberación inmediata, según la presente invención, del modo que se ejemplifica a continuación:

1. En una mezcladora de alto cizallamiento, de tamaño adecuado, se agregaron, en este orden: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio, y se mezcló durante 5 minutos a velocidades adecuadas de paleta y granulador.

2. Se introdujo tartrato de lasofoxifeno y se mezcló durante 15 minutos a velocidades adecuadas de paleta y granulador.

20 3. La mezcla activa se descargó de la mezcladora de alto cizallamiento.

4. La mezcla activa se cargó en una mezcladora de doble envolvente o de tolva, de tamaño adecuado, y se mezcló durante 5 minutos.

5. Se agregó la mitad del estearato de magnesio a la mezcla activa y se mezcló durante 5 minutos.

6. Se compactó la mezcla activa en una unidad de compactador de rodillos adecuada, a la presión de rodillos, velocidad de rodillos y velocidad de alimentación apropiadas.

7. Los elementos compactos activos se molieron mediante un molino apropiado, equipado con una pantalla de 20 malla o equivalente.

8. La mezcla activa molida se cargó en una mezcladora de doble envolvente o de tolva, de tamaño adecuado, y se mezcló durante 5 minutos.

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

10. La mezcla final se comprimió en una prensa rotativa para comprimidos, equipada con una estampadora de tamaño adecuado para un peso de 100 mg.

11. Los núcleos de comprimidos se recubrieron con película en una unidad de recubrimiento con película de tamaño adecuado. Se aplicó a los comprimidos la cantidad apropiada de recubrimientos de película opacificadora y de pulimentación.

Ejemplo N° 1

Composición de los comprimidos recubiertos de película de 0,25 mg de lasofoxifeno:

Componente	Categoría	Mg/comprimido	Función
Tartrato de lasofoxifeno ¹	Pfizer	0,341	Compuesto activo
Lactosa, anhidra ²	NF/USP/Eu/JP	70,159	Diluyente/carga
Celulosa microcristalina	NF/Eu/JP	25,000	Diluyente/carga
Croscarmelosa sódica	NF/Eu/JP	3,000	Disgregante
Dióxido de silicio	NF/Eu	0,500	Deslizante

Estearato de magnesio	NF/Eu/JP	1,000	Lubricante
Opadry II® (Y-30-13579-A)	Pfizer	4,000	Película opacificadora (Diluyente/carga) (polímero) (opacificador) (Plastificante) (Colorante)
(Lactosa monohidrato)	(NF/Eu/JP)	(1,60)	
(Hidroxipropil-metil celulosa 2910-15 cP)	(USP/Eu/JP)	(1,12)	
(Dióxido de titanio)	(USP/Eu/JP)	(0,94)	
(Triacetina)	(USP/Eu/PE)	(0,32)	
(Laca de aluminio Amarilla N° 6 FD&C, 15%-18%)	(21 CFR, E110)	(0,02)	
Opadry Clear® (YS-2-19114-A)	Pfizer	0,500	Película de pulimentación (Polímero) (Plastificante)
(Hidroxipropil metilcelulosa 2910-15cP)	(NF/Eu/JP)	(0,45)	
(Triacetina)	(USP/Eu/JPE)	(0,05)	
Total		104,500	

1. Basado en una potencia teórica de 73,4%.

2. Peso ajustado para ligeras variaciones de potencia en el tartrato de lasofoxifeno.

5

Ejemplo N° 2

Composición de los comprimidos recubiertos con película de Lasofoxifeno 0,5 mg:

Componente	Categoría	Mg/comprimido	Función
Tartrato de lasofoxifeno ¹	Pfizer	0,681	Compuesto activo
Lactosa, anhidra ²	NF/USP/Eu/JP	69,819	Diluyente/carga
Celulosa microcristalina	NF/Eu/JP	25,000	Diluyente/carga
Croscarmelosa sódica	NF/Eu/JP	3,000	Disgregante
Dióxido de silicio	NF/Eu	0,500	Deslizante
Estearato de magnesio	NF/Eu/JP	1,000	Lubricante
Opadry II® (Y-30-13579-A)	Pfizer	4,000	Película opacificadora (Diluyente/carga) (polímero) (opacificador) (Plastificante) (Colorante)
(Lactosa monohidrato)	(NF/Eu/JP)	(1,60)	
(Hidroxipropil-metil celulosa 2910-15 cP)	(USP/Eu/JP)	(1,12)	
(Dióxido de titanio)	(USP/Eu/JP)	(0,94)	
(Triacetina)	(USP/Eu/JPE)	(0,32)	
(Laca de aluminio Amarilla N° 6 FD&C, 15%-18%)	(21 CFR, E110)	(0,02)	

Opadry Clear® (YS-2-19114-A) (Hidroxipropil metilcelulosa 2910-15cP) (Triacetina)	Pfizer (NF/Eu/JP) (USP/Eu/JPE)	0,500 (0,45) (0,05)	Película de pulimentación (Polímero) (Plastificante)
Total		104,500	

1. Basado en una potencia teórica de 73,4%.
2. Peso ajustado para ligeras variaciones de potencia en el tartrato de lasofoxifeno.

5

Para comparar con los comprimidos descritos en los Ejemplos 14-17, se formaron comprimidos de Control 1, utilizando excipientes para comprimidos convencionales con forma de dosificación de liberación inmediata.

10

Los términos y expresiones que se han utilizado en la anterior especificación se emplean como términos de descripción y no de limitación, sin que exista intención alguna, en el uso de dichos términos y expresiones, de excluir equivalentes de las características mostradas y descritas, o partes de las mismas, reconociéndose que el alcance de la invención queda definido y limitado solamente por las reivindicaciones siguientes:

15

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un núcleo de comprimido o relleno de cápsulas, conteniendo el núcleo o relleno aproximadamente 0,3% en peso a aproximadamente 14,0% en peso de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol; un profármaco del mismo, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto o del profármaco, aproximadamente 3,0% en peso de un disgregante, aproximadamente 0,5% en peso de un deslizante, aproximadamente 1,0% en peso de un lubricante y aproximadamente 81,0% en peso a aproximadamente 95,0% en peso de un diluyente/carga.

15

2. La composición según la reivindicación 1, en la cual el disgregante se selecciona del grupo formado por glicolato sódico de almidón, carboximetil-celulosa sódica, carboximetil-celulosa de calcio, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, polacrilina potásica, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico; el deslizante se selecciona del grupo formado por dióxido de silicio, talco y almidón de maíz; el lubricante se selecciona del grupo formado por estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato sódico, lauril-sulfato sódico, estearil-fumarato sódico, ácido esteárico, talco y estearato de cinc; y el diluyente/carga se selecciona del grupo formado por lactosa, manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, azúcar comprimible, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, almidón, almidón pregelatinizado, dextratos, dextrano, dextrina, dextrosa, maltodextrina, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, carbonato de magnesio,

35

óxido de magnesio, poloxámeros tales como óxido de polietileno e hidroxipropil-metilcelulosa.

3. La composición según la reivindicación 1, en la que
5 el disgregante es croscarmelosa sódica; el deslizante es dióxido de silicio; el lubricante es estearato de magnesio; el diluyente/carga es lactosa y celulosa microcristalina.

4. Una composición farmacéutica que comprende un núcleo
10 de comprimido o relleno de cápsulas, comprendiendo el núcleo o relleno aproximadamente 0,3% en peso de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; aproximadamente 70% en peso de lactosa;
15 aproximadamente 25% en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 3% en peso de croscarmelosa sódica; aproximadamente 0,5% en peso de dióxido de silicio; y aproximadamente 1,0% en peso de estearato de magnesio.

5. Una composición farmacéutica que comprende un núcleo
20 de comprimido o relleno de cápsulas, comprendiendo el núcleo o relleno aproximadamente 0,7% en peso de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; aproximadamente 70% en peso de lactosa;
25 aproximadamente 25% en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 3% en peso de croscarmelosa sódica; aproximadamente 0,5% en peso de dióxido de silicio; y aproximadamente 1,0% en peso de estearato de magnesio.

30

6. Las composiciones farmacéuticas de la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5, en las que la composición es un comprimido y el comprimido está recubierto.

35

7. Las composiciones farmacéuticas de la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5, en las que el (-)-cis-6-fenil-5-[4-

(2-pirrolidin-il-etoxi)fenil}-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ol está en forma de la sal D-tartrato.

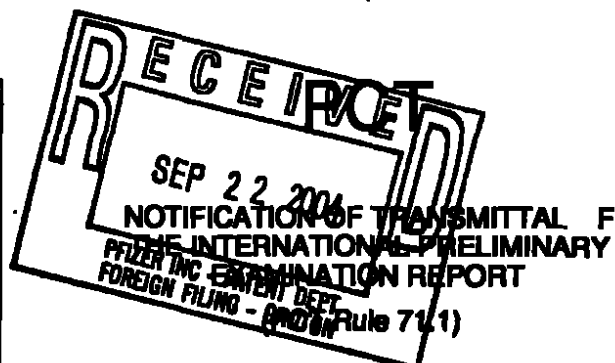
RESUMEN

Se describen composiciones farmacéuticas que p seen
una distribución y potencia de fármaco uniforme, que utili-
5 zan lasofoxifeno como ingrediente activo, y que contienen
un dióxido de silicio para reducir la pérdida de ingredien-
te activo durante el proceso de fabricación, y métodos para
fabricar estas composiciones.

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Lumb, J. Trevor
PFIZER INC.
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE



Date of mailing
(day/month/year)

13.09.2004

Applicant's or agent's file reference
PC23190A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB 03/03074

International filing date (day/month/year)
30.06.2003

Priority date (day/month/year)
10.07.2002

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the International preliminary examination report and its annexes, if any, established on the International application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the International application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the International preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of International preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523650 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Ruiz Fernandez, J
Tel. +49 89 2369-7960



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC23190A		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/IB 03/03074	International filing date (day/month/year) 30.08.2003	Priority date (day/month/year) 10.07.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K9/30			
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.			
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 28.08.2003		Date of completion of this report 13.09.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465		Authorized Officer Luangkhot, N Telephone No. +49 89 2369-7857 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/IB 03/03074

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

1-25 as originally filed

Claims, Numbers

1-7 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. **PCT/IB 03/03074**

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-7
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-7
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-7
	No: Claims	

2. Citations and explanations**see separate sheet**

Re Item I**Basis of the opinion**

D1 claims the priority date of 1.05.2001, was filed on 13.03.2002 and published on 7.11.2002.

Present application claims the priority date of 10.07.2002 and was filed on 30.03.2003. For the present examination it would be assumed that the priority date of present application is not valid so that the P-document D1 would be considered as prior art for the purposes of Art. 33(2) and Art. 33(3) PCT and would be relevant for the novelty and inventive step assessment of present application.

Re Item V**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1) The documents cited in the International Search Report (ISR) were numbered respectively from D1-D2; this numbering results from the citation order in the ISR and will be used for the procedure. Unless otherwise specified, the cited passages of each document in the ISR will be considered.

2) Novelty and inventive step according to Art. 33(2) and 33(3) PCT

2a) D1 describes a lasofoxfene (laso) tablet (see p.19 L.28- p.20 L.15, Table I, p.12 L.21-32, in particularly L.31) containing ingredients used in the same amounts as present application, namely a/laso, b/ a disintegrant such as croscarmellose, c/ a glidant such as SiO₂, d/ a lubricant such as magnesium stearate and e/ a diluent or filler such as microcrystalline cellulose. The tablet can be coated with a suitable film-forming protecting agent such as hydroxypropyl methyl cellulose, including additives such as triacetin.

The disclosure of D1 anticipates the subject-matter of the claims of present application which is not novel and not inventive.

2b) Applicant should bear in mind that even if the priority date of present application was valid, D1 would still anticipate present application and would remain relevant regarding the assessment of novelty.

Therefore applicant is kindly requested to modify the subject-matter of the claims of present application in a manner that it shall not be anymore anticipated by the disclosure of D1.

Moreover as long as no surprising/improved effect is provided in view of D1, inventive step cannot be acknowledged.

- 2c) The attention of the applicant is drawn to the fact that the application may not be amended in such a way that it contains subject-matter which extends beyond the content of the application as filed.**

In order to facilitate the examination of the conformity of the amended application with the requirements of Article 34(2)(b) PCT, the applicant is requested to clearly identify the amendments carried out, no matter whether they concern amendments by addition, replacement or deletion, and to indicate the passages of the application as filed on which these amendments are based (see also Rule 66.8(a) PCT). Preferably these indications should be submitted in handwritten form on a copy of the relevant parts of the application as filed.

- 3) Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.**
- 4) The use of terms such "about" is not allowable in the claims and should be deleted (see Art. 6 PCT and Guidelines C-III 4.5a).**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/IB 03/03074

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/30 A61K31/40 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 087546 A (GIERER DANIEL SCOTT ;PFIZER PROD INC (US)) 7 November 2002 (2002-11-07) the whole document page 19, line 30 -page 20, line 15; table 1	1-7
A	US 4 880 636 A (FRANZ ROBERT M) 14 November 1989 (1989-11-14) the whole document	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 November 2003

Date of mailing of the international search report

26/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5618 Patankamp 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Luangkhot, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/IB 03/03074

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02087546	A	07-11-2002	WO 02087546 A2	07-11-2002
			US 2003004182 A1	02-01-2003
US 4880636	A	14-11-1989	AT 114389 A ,B	15-01-1994
			AU 627728 B2	03-09-1992
			AU 3474789 A	16-11-1989
			BE 1002164 A3	21-08-1990
			CA 1327164 C	22-02-1994
			CH 678273 A5	30-08-1991
			CY 1639 A	06-11-1992
			DE 3915575 A1	16-11-1989
			DE 8916275 U1	07-11-1996
			DK 233789 A	14-11-1989
			FR 2631233 A1	17-11-1989
			GB 2218336 A ,B	15-11-1989
			HK 64892 A	04-09-1992
			IE 60723 B1	10-08-1994
			IL 90278 A	13-05-1993
			IT 1237410 B	01-06-1993
			JP 2062822 A	02-03-1990
			JP 2749368 B2	13-05-1998
			KR 124791 B1	25-11-1997
			NL 8901199 A ,B,	01-12-1989
			NZ 229097 A	26-11-1991
			SE 501694 C2	24-04-1995
			SE 8901722 A	14-11-1989
			SG 33492 G	22-05-1992
			ZA 8903555 A	28-03-1990

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 04129061 00000000 Folios: 85
 Fecha (IMP): 2004-12-28 10:46:22
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAR
 Dependencia: EPO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	INDICACION
PATENTE DE INVENCION ☒	☐	☒
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ☒	☐	☐
MODELO DE UTILIDAD ☐	☐	☐
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ☐	☐	☐
INCOMPLETA ☐	☐	☐
ESQUEMA DE TRAZADO ☐	☐	☐
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ☐	☐	☐
INCOMPLETA ☐	☐	☐

Firma Responsable:



Fecha:

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)
PFIZER PRODUCTS INC.

Oficio N° 11914

ASUNTO:

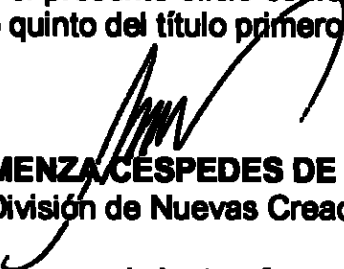
Radicación N°	04-129061
Solicitud internacional	PCT/IB2003/003074
Fecha inicio fase nacional	10/02/2005
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- El solicitante debe presentar un nuevo título, que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente (Regla 4.3 PCT, Art. 27, 27 Decisión 486, Circular Única 5.2.9).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

21 ENE. 2005

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia