



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0902387-9 A2**



* B R P I 0 9 0 2 3 8 7 A 2 *

(22) Data de Depósito: 15/07/2009
(43) Data da Publicação: 01/02/2011
(RPI 2091)

(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/4453
A61K 47/40
A61P 19/10

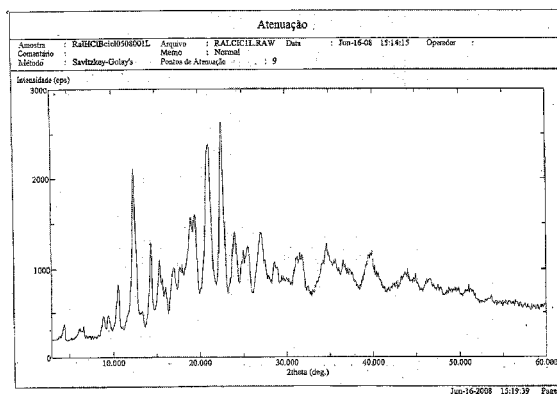
(54) Título: **COMPLEXO DE INCLUSÃO DE
HIDROCLORETO DE RALOXIFENO E β -
CICLODEXTRINA**

(30) Prioridade Unionista: 21/05/2009 EP 09425196.4

(73) Titular(es): Erregierre S.P.A.

(72) Inventor(es): Massimo Ferrari, Pietro Carlo Gargani

(57) Resumo: COMPLEXO DE INCLUSÃO DE HIDROCLORETO DE RALOXIFENO E β CICLODEXTRINA. É descrito um complexo de inclusão de hidrocloreto de raloxifeno e β -ciclodextrina em uma fase sólida apresentando um espectro de difração de pó de raio-x específico. A invenção refere-se também a um processo para a obtenção do complexo de inclusão de raloxifeno com β ciclodextrina da invenção. O complexo da invenção é empregado como ingrediente farmacêutico no tratamento de osteoporose, especificamente osteoporose pós-menopausa.





PI0902387-9

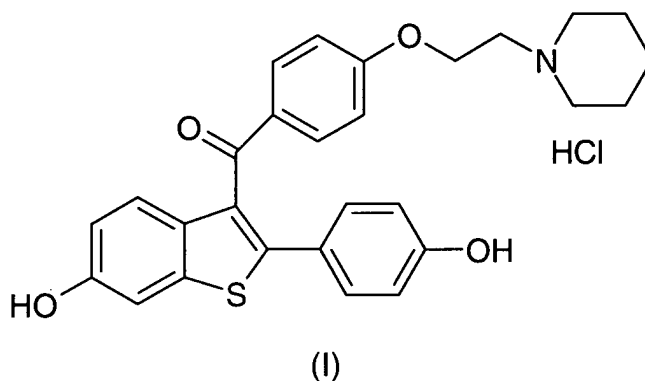
**COMPLEXO DE INCLUSÃO DE HIDROCLORETO DE RALOXIFENO E β -
CICLODEXTRINA**

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a um complexo de inclusão de hidrocloreto de raloxifeno e β -ciclodextrine e a seu uso no campo médico.

ESTADO DA TÉCNICA

10 O hidrocloreto de raloxifeno é um composto atíco empregado no tratamento de osteoporose, especificamente de osteoporose pós-menopausa. Apresenta a seguinte fórmula:



15

Apesar do evidente interesse terapêutico, o sal hidrocloreto de raloxifeno apresenta a desvantagem de ser fracamente solúvel em água à temperatura ambiente. Tal solubilidade baixa leva ao fato de que deve administrado
20 como uma suspensão em água, com o auxílio de agentes de sso adequados, reduzindo, desta forma, as suas possibilidades de administração.

De fato, uma formulação solúvel em água é desejável, na medida em que provê uma melhor dispersão do ingrediente
25 ativo e uma simultânea melhor segurança de administração.

A patente US 5.624.940 descreve uma composição em solução aquosa de um complexo de inclusão formado por uma

ciclodextrina solúvel em água e compostos de Fórmula I, onde o raloxifeno pode ser identificado. Por esta razão, no documento US, soluções aquosas de complexos de inclusão de ingredientes ativos fracamente solúveis em água com
5 hidroxipropil- β -ciclodextrina são preparados e são descritas formulações farmacêuticas destes complexos, as quais apresentam níveis no plasma sanguíneo 15 vezes mais altos que aquelas apresentando a mesma dosagem e preparadas como uma formulação granular úmida.

10 O pedido US 2006/0105045 descreve uma composição compreendendo um solvente orgânico miscível em água, um derivado de ciclodextrina e um composto e um método para aumentar a solubilidade do composto em uma solução aquosa compreendendo a formação de complexos entre tal composto e
15 a ciclodextrina em um meio aquoso. O raloxifeno está incluído na longa lista de ingredientes ativos que são fracamente solúveis em água e adequados para formar complexos de inclusão com hidroxibutenil- β -ciclodextrina no caso de estar presente um solvente orgânico.

20 No momento, existe a necessidade em se prover uma forma sólida de raloxifeno, que seja vantajosamente adequada para a preparação e processamento no campo farmacêutico, enquanto que apresentando uma boa estabilidade durante o processamento e boa solubilidade
25 quando colocada em uma fase líquida para utilização comum.

O objetivo da presente invenção é, desta forma, prover um composto de raloxifeno que esteja na fase sólida.

SUMÁRIO

30 Desta forma, o objetivo mencionado acima foi alcançado pelo provimento de um complexo de inclusão de hidrocloreto de raloxifeno e β -ciclodextrina na fase sólida.

A invenção diz respeito também a um processo para a

obtenção do complexo de inclusão da invenção que compreende as seguintes etapas:

A) solubilização de hidrocloreto de raloxifeno em uma solução aquosa;

5 B) aquecimento da massa para uma temperatura variando de 50 a 80°C;

C) adição de β -ciclodextrina;

D) separação do complexo hidrocloreto de raloxifeno- β -ciclodextrina por precipitação e filtração.

10

DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

As características e vantagens da invenção ficarão claras a partir da descrição detalhada e a seguir e desenhos anexos, nos quais:

15 - A Figura 1 mostra o difratograma de raio-X do complexo de inclusão da invenção;

- As Figuras 2a, 2b, 2c mostram a comparação dos difratogramas experimentais do complexo da invenção (2a), do hidrocloreto de raloxifeno (2b) e da β -ciclodextrina
20 (2c);

- As Figuras 3a, 3b, 3c mostram a comparação dos espectros de infravermelho do complexo da invenção (3a), do hidrocloreto de raloxifeno (3b) e da β -ciclodextrina (3c).

25

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Desta forma, a invenção refere-se a um complexo de inclusão de hidrocloreto de raloxifeno e β -ciclodextrina. O complexo de inclusão da invenção foi caracterizado por difração de raio-X, o qual confirmou a real formação do
30 complexo, uma vez que os picos obtidos não eram o resultado da soma dos picos registrados para os dois componentes separados.

O complexo de inclusão de hidrocloreto de raloxifeno-

β -ciclodextrina apresenta os seguintes picos em graus de difração (2-teta) no espectro de difração de raio-X de pó $\pm 0,2$:

10,6, 12,4, 14,4, 15,3, 19,0, 19,5.

- 5 Especificamente, o complexo de inclusão da invenção apresenta 57 picos no grau de difração e a intensidade relativa mostrados na Tabela 1 a seguir, de acordo com o espectro de difração mostrado na Figura 1.
- 10 Tabela 1: Picos do complexo de inclusão de raloxifeno HCl- β -ciclodextrina (2-teta em graus angulares de $\pm 0,2^\circ$)

Pico	2-teta	Intensidade (cps)	I/I ₀
1	4,4	370	15
2	6,2	320	13
3	6,6	351	14
4	8,9	452	18
5	9,4	463	18
6	10,6	817	32
7	11,7	480	19
8	12,4	2086	80
9	13,3	524	21
10	14,4	1284	50
11	15,3	1095	42
12	15,7	891	35
13	16,0	798	31
14	17,0	1016	39
15	17,7	1017	39
16	18,0	1039	40
17	19,0	1571	61
18	19,5	1602	62
19	21,1	2364	91

20	22,6	2615	100
21	24,0	1405	54
22	24,8	1049	41
23	25,0	1195	46
24	25,6	1237	48
25	26,8	1276	49
26	27,1	1378	53
27	27,5	1095	42
28	28,6	1063	41
29	29,0	1009	39
30	30,0	900	35
31	30,3	874	34
32	31,2	1122	43
33	31,8	1146	44
34	32,0	981	38
35	32,5	807	31
36	33,1	766	30
37	33,5	851	33
38	34,6	1248	48
39	35,6	1104	43
40	36,0	1007	39
41	36,5	1090	42
42	37,3	984	38
43	37,6	946	37
44	39,5	1142	44
45	39,9	1193	46
46	40,7	944	37
47	41,4	798	31
48	42,4	817	32
49	43,3	911	35
50	43,7	971	38
51	44,9	946	37
52	45,2	844	33

53	46,6	887	34
54	47,5	794	31
55	47,8	795	31
56	51,5	727	28
57	53,6	704	27

A comparação destes espectros do complexo (2a), do hidrocloreto de raloxifeno (2b) e da β -ciclodextrina (2c) pode ser derivada das Figuras 2a, 2b, 2c. Como fica
5 evidente a partir da Figuras, os inventores da presente invenção puderam de fato confirmar que o complexo de inclusão corresponde a uma nova forma cristalina por meio da análise de difração de raio-X. De fato, realizaram a análise de raio-X da β -ciclodextrina e do hidrocloreto de
10 raloxifeno e puderam concluir que os picos existentes no difratograma do complexo não resultam da soma dos picos relacionados aos componentes em separado, desta forma indicando o sucesso da inclusão do hidrocloreto de raloxifeno na ciclodextrina.

15 A invenção refere-se ainda a um processo de obtenção do complexo de inclusão de hidrocloreto de raloxifeno com β -ciclodextrina compreendendo as seguintes etapas:

- A) dissolução do hidrocloreto de raloxifeno em uma solução aquosa;
- 20 B) aquecimento da massa para uma temperatura variando de 50 a 80°C;
- C) adição da β -ciclodextrina;
- D) separação do complexo hidrocloreto de raloxifeno- β -ciclodextrina por precipitação e filtração.

25 Preferivelmente, na etapa a) é utilizada uma solução água-metanol como solução aquosa, cuja proporção em peso é de 2:1.

Preferivelmente, a ciclodextrina é adicionada na etapa c) a uma proporção de 1:1 em relação ao hidrocloreto de

raloxifeno.

Desta forma, como ficará evidente a partir da seção experimental, o complexo de inclusão da invenção foi adicionalmente caracterizado por meio de ressonância magnética nuclear ^{13}C -NMR, ressonância magnética nuclear ^1H -NMR, espectroscopia de infravermelho (IR).

O produto da invenção vantajosamente apresenta uma pureza de 99,8%.

O produto foi testado para solubilidade em água, tanto na forma original quando como um produto micronizado, e mostrou-se particularmente solúvel como será demonstrado na seção experimental a seguir.

O complexo de inclusão mostrou-se higroscópico no tempo até um teor de água máximo de 12%. Tal faixa de teor de água corresponde, entretanto, à água de absorção, a qual é removível por meio de tratamento com forno, e não água de cristalização.

O complexo de inclusão da invenção pode ser utilizado como medicamento.

Desta forma, pode ser combinado com um veículo farmacologicamente aceitável, e opcionalmente excipientes adequados, para se obter composições farmacêuticas. O termo "veículo farmacologicamente aceitável" pretende incluir solventes, agentes de suporte, diluentes e outros semelhantes, que são todos utilizados na administração do complexo de inclusão da invenção.

Estas composições farmacêuticas podem ser administradas por via parenteral, oral ou tópica.

As composições da presente invenção adequadas para administração oral serão convenientemente na forma de unidades discretas tais como tabletes, cápsulas, cachets, pós ou grânulos, ou ainda como uma suspensão líquida.

Mais preferivelmente, as composições da invenção para administração oral estão na forma de tabletes.

As composições para administração parenteral convenientemente compreendem preparações estéreis.

As composições para dmç tópica convenientemente estão na forma de cremes, pastas, cataplasmas, óleos, unguentos, emulsões, espumas, géis, soluções aquosas, soluções para 5 aspensão e emplastos transdérmicos.

O complexo da invenção pode ser empregado para a fabricação de um medicamento para o tratamento de osteoporose, especificamente de osteoporose pós-menopausa. 10 A invenção será agora descrita em mais detalhes nos exemplos a seguir, providos para ilustração não limitativa da invenção, em relação ao processo da invenção e caracterização do complexo de inclusão obtido pelo processo.

15

EXEMPLOS

Exemplo 1

Processo para a preparação do complexo de inclusão de hidrocloreto de raloxifeno e β -ciclodextrina

20 Foram misturados 20,0 g de hidrocloreto de raloxifeno (0,0392 mol), 180 g de metanol e 360 g de água. A massa foi aquecida a 50-60°C até a solubilização completa. Foram então adicionados 45,6 g de β -ciclodextrina (mol 0,040). A massa foi aquecida para o refluxo até a completa 25 solubilização, 190 g de uma mistura metanol-água são então destilados sob pressão atmosférica. A massa foi resfriada para 0-30°C e mantida em tal temperatura para auxiliar na precipitação. O produto obtido foi então filtrado por lavagem da massa com 40 g de água, e secado a 85-95°C. 30 Foram obtidos cerca de 58 g de hidrocloreto de raloxifeno - β -ciclodextrina.

A amostra foi submetida a análise elementar e os resultados são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2

Elemento	% calculado para $C_{70}H_{98}O_{39}NSCl \cdot H_2O$	% encontrado
C	50,55	50,37
H	6,02	6,15
N	0,84	0,88
Cl	2,14	2,18
S	1,96	2,02
O	38,52	38,05

Exemplo 2Caracterização do complexo por difração de raio-X

5 O produto obtido no exemplo 1 foi submetido a análise de determinação estrutural.

Especificamente, uma amostra foi analisada por meio de um difratômetro Rigaku Miniflex e as radiações empregadas foram α_1 e α_2 de cobe ($\lambda = 1,54051 \text{ \AA}$; $\lambda =$
10 $1,54430 \text{ \AA}$).

A análise foi repetida em uma amostra de hidrocloreto de raloxifeno e uma amostra de β -ciclodextrina. Os espectros obtidos são mostrados nas Figuras 2b e 2c, respectivamente. Pode ser observado que os picos
15 existentes no complexo não resultam da soma dos picos relativos aos dois componentes em separado, indicando, desta forma, o sucesso da inclusão do hidrocloreto de raloxifeno na ciclodextrina com a conseqüente modificação dos parâmetros celulares.

20 A amostra da invenção apresentou o difratograma mostrado na Figura 1, os picos dos quais são indicados na Tabela 1 abaixo.

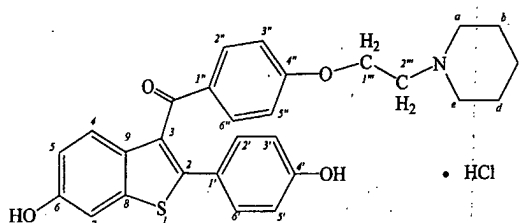
Exemplo 3

25 Caracterização do complexo por Ressonância Magnética Nuclear 1H -NMR

Uma amostra do complexo de inclusão tal como obtido no exemplo 1 foi submetida a análise de ressonância magnética nuclear $^1\text{H-NMR}$, empregando um Varian Gemini de 200 MHz como instrumento e DMSO-d_6 e $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ como o

5 solvente.

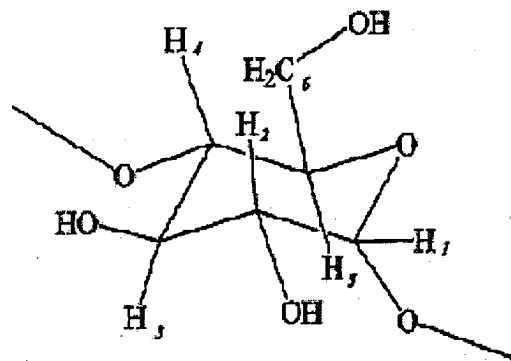
Os resultados obtidos foram:



δ (ppm)	Multiplicidade	(H)	J(Hz)	Relação
1,35-1,85	multipléts	(6)	n.m.	CH_2 (b), CH_2 (c), CH_2 (d),
2,93	multipléts	(2)	n.m.	CH_2 (2'''),
3,10-3,80	sistemas sobrepostos*	34	n.m.	CH_2 (a), CH_2 (e) + [CH (2), CH (3), CH (4), CH (5), CH (6) da β -ciclodextrina]
4,30-4,50	singulets	(8)		CH_2 (1'''), + 6(OH) da β -ciclodextrina
4,81	duplet	(6)	1,6	CH (1), β -ciclodextrina
5,60-5,80	singulets	(12)		β -ciclodextrina OH (troca com D_2O)
6,66	sistema AA'XX', parte XX'	(2)	8,5	CH (3'), CH_2 (5')
6,84		(1)	2,9	CH (5)
6,95	sistema AA'YY' parte YY'	(2)	8,8	CH (3''), CH_2 (5'')
7,15	sistema AA'XX' parte AA'	(2)	8,5	CH (2'), CH_2 (6')
7,24	duplet	(1)	9	CH (4)
7,33	duplet	(1)	2	CH (7)
7,68	sistema AA'YY', parte AA'	(2)	8,8	CH (2''), CH (6'')
9,78 e 9,81	singulets	(2)		OH fenólico (troca com D_2O)
9,90	singulet ampliado	(1)		N-H^+ (troca com D_2O)

n.m. - não mensurável

10 * os hidrogênios ligados a C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 da β -ciclodextrina recaem nesta área:



δ (ppm)	Multiplic.	(n)	Relação
3,29	multiplet	(1)	CH (4)
3,33	multiplet	(1)	CH (2)
3,58	multiplet	(1)	CH (5)
3,66	multiplet	(1)	CH (3)
3,63	multiplet	(2)	CH ₂ (6)
4,81	duplet	(1)	CH (1)

5

Os resultados da análise $^1\text{H-NMR}$ indicaram uma complexação intermolecular (1:1) entre hidrocloreto de raloxifeno e β -ciclodextrina.

10

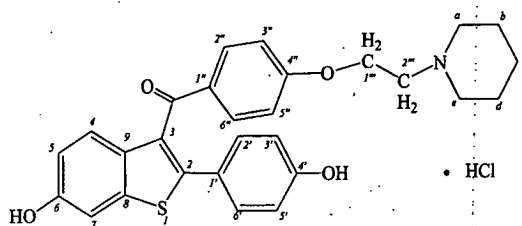
Exemplo 4

Caracterização do complexo por Ressonância Magnética Nuclear $^{13}\text{C-NMR}$

Uma amostra do complexo de inclusão tal como obtido no exemplo 1 foi submetida a análise de ressonância magnética nuclear $^{13}\text{C-NMR}$, empregando um Varian Gemini 50 MHz como instrumento e DMSO- d_6 como o solvente.

15

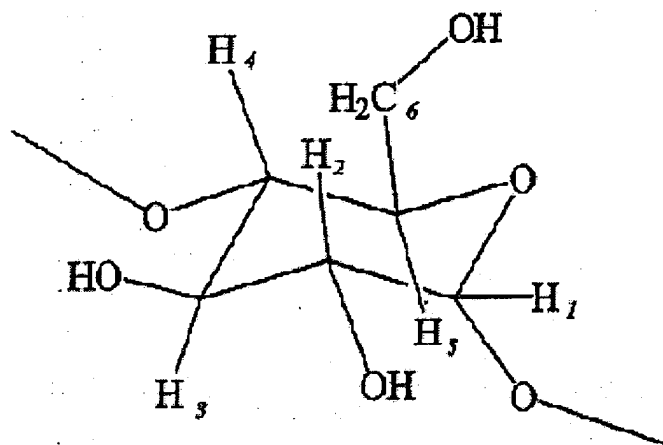
Os resultados obtidos foram:



δ (ppm)	Multiplicidade *	Relação
21,82	triplet	CH ₂ (c)
23,03	triplet	CH ₂ (b), CH ₂ (d)
53,33	triplet	CH ₂ (a), CH ₂ (e)
55,26	triplet	CH ₂ (2'')
60,61	triplet	CH ₂ (6) da β -ciclodextrina **
63,20	duplet	CH ₂ (1''')
72,73	duplet	CH ₂ (2) da β -ciclodextrina
73,11	duplet	CH ₂ (5) da β -ciclodextrina
73,75	duplet	CH ₂ (3) da β -ciclodextrina
82,22	duplet	CH ₂ (4) da β -ciclodextrina
102,62	duplet	CH ₂ (1) da β -ciclodextrina
107,85	duplet	CH (7)
115,36	duplet	CH (3''), CH (5'')
115,96	duplet	CH (5)
116,42	duplet	CH (3'), CH (5')
123,94	duplet	CH (4)
124,42	singulet	C (1')
130,22	singulet	C(2) ou C(3) ou C(1'')
130,40	triplet	CH (2'), CH (6')
131,01	singulet	C(2) ou C(3) ou C(1'')
132,51	duplet	CH (2''), CH (6'')
132,90	singulet	C(2) ou C(3) ou C(1'')
139,49	singulet	C(8) ou C(9)
141,28	singulet	C(9) ou C(8)
156,17	singulet	C(6) ou C(4')
158,57	singulet	C(4') ou C(6)
162,38	singulet	C (4'')
193,92	singulet	C=O

* = sem desacoplamento do próton

** Os I.C.S. da ciclodextrina foram como se segue:



δ (ppm)	Multiplicidade	Relação
60,620	triplet	CH ₂ (6)
72,728	duplet	CH (2)
73,107	duplet	CH (5)
73,736	duplet	CH (3)
82,237	duplet	CH (4)
102,634	duplet	CH (1)

O espectro ^{13}C -NMR estava de acordo com a estrutura proposta.

5

Exemplo 5

Caracterização por meio de espectroscopia de infravermelho

Uma amostra do complexo de inclusão do exemplo 1, suspensa em KBr, foi submetida a espectroscopia de infravermelho por meio de um espectrofotômetro Perkin-Elmer Spectrum-one.

10

Foram obtidos 44 picos, os quais foram cotados em cm^{-1} na Tabela 3 a seguir.

15

Tabela 3: valores dos picos de espectro de infravermelho do complexo de inclusão de hidrocloreto de raloxifeno- β -ciclodextrina

Picos	cm ⁻¹
1	3368,83
2	2943,95
3	2749,85
4	2693,58
5	2572,28
6	2541,62
7	2079,93
8	1915,62
9	1642,89
10	1610,98
11	1596,66
12	1581,56
13	1541,36
14	1499,75
15	1465,21
16	1430,34
17	1359,33
18	1338,19
19	1309,54
20	1259,24
21	1246,74
22	1235,46
23	1205,07
24	1158,05
25	1104,24
26	1079,34
27	1028,67
28	1001,58

29	948,49
30	938,14
31	923,26
32	906,13
33	888,34
34	839,63
35	807,03
36	782,52
37	760,80
38	723,87
39	705,91
40	642,92
41	622,42
42	609,49
43	585,13
44	529,29

O espectro de infravermelho foi obtido também nas mesmas condições experimentais para uma amostra de hidrocloreto de raloxifeno separadamente e de β -ciclodextrina separadamente. Os três gráficos obtidos podem ser comparados com as Figuras 3a, 3b, 3c.

Como fica evidente das figuras, o espectro de infravermelho do complexo (3a) não era a sobreposição dos dois espectros dos compostos em separado. De fato, existem bandas características tanto do hidrocloreto de raloxifeno (3b) quanto da β -ciclodextrina (3c), no entanto os valores das frequências de absorção não se sobrepõem devido às interações produzidas pela inclusão do hidrocloreto de raloxifeno na β -ciclodextrina.

15

Exemplo 6

Teste de solubilidade do complexo da invenção

O produto tal como obtido no exemplo 1 foi testado para sua solubilidade em água (37°C por 48 horas), tanto em sua forma original quanto em sua forma de produto micronizado, em comparação com o material de partida não complexado correspondente (hidrocloreto de raloxifeno) em sua forma inteira e micronizada. Os resultados foram os da Tabela 4 a seguir.

Tabela 4: Concentrações de raloxifeno em uma solução saturada sob agitação a 37°C por 48 horas (200 mg da amostra pesados em uma suspensão com 20 ml de água)

AMOSTRA	SOLUBILIDADE (mg de raloxifeno)
hidrocloreto de raloxifeno	538
hidrocloreto de raloxifeno micronizado	611
hidrocloreto de raloxifeno- β -ciclodextrina	2417
hidrocloreto de raloxifeno- β -ciclodextrina micronizado	2848

Fica evidente que a amostra da invenção, tanto em sua forma inteira quanto em sua forma micronizada, apresentou uma maior solubilidade que o hidrocloreto de raloxifeno não complexado.

REIVINDICAÇÕES

1. Complexo de inclusão **caracterizado** pelo fato de ser de hidrocloreto de raloxifeno e β -ciclodextrina.

5 2. Complexo de inclusão de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato da proporção de hidrocloreto de raloxifeno e β -ciclodextrina ser de 1:1.

3. Complexo de inclusão de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de apresentar
10 os seguintes picos em graus de difração (2-teta) no espectro de difração de pó de raio-X $\pm 0,2$:

10,6, 12,4, 14,4, 15,3, 19,0, 19,5.

4. Complexo de inclusão de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de
15 apresentar 57 picos nos seguintes graus de difração e intensidade relativa:

Pico	2-teta	Intensidade (cps)	I/I ₀
1	4,4	370	15
2	6,2	320	13
3	6,6	351	14
114	8,9	452	18
5	9,4	463	18
6	10,6	817	32
7	11,7	480	19
8	12,4	2086	80
9	13,3	524	21
10	14,4	1284	50
11	15,3	1095	42
12	15,7	891	35
13	16,0	798	31
14	17,0	1016	39
15	17,7	1017	39
16	18,0	1039	40
17	19,0	1571	61
18	19,5	1602	62
19	21,1	2364	91

20	22,6	2615	100
21	24,0	1405	54
22	24,8	1049	41
23	25,0	1195	46
24	25,6	1237	48
25	26,8	1276	49
26	27,1	1378	53
27	27,5	1095	42
28	28,6	1063	41
29	29,0	1009	39
30	30,0	900	35
31	30,3	874	34
32	31,2	1122	43
33	31,8	1146	44
34	32,0	981	38
35	32,5	807	31
36	33,1	766	30
37	33,5	851	33
38	34,6	1248	48
39	35,6	1104	43
40	36,0	1007	39
41	36,5	1090	42
42	37,3	984	38
43	37,6	946	37
44	39,5	1142	44
45	39,9	1193	46
46	40,7	944	37
47	41,4	798	31
48	42,4	817	32
49	43,3	911	35
50	43,7	971	38
51	44,9	946	37
52	45,2	844	33
53	46,6	887	34
54	47,5	794	31
55	47,8	795	31
56	51,5	727	28
57	53,6	704	27

5. Complexo de inclusão de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de apresentar o difratograma mostrado na Figura 1.

5 6. Processo para a obtenção do inclusão de hidrocloreto de raloxifeno com β -ciclodextrina conforme

definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de compreender as etapas de:

A) solubilização do hidrocloreto de raloxifeno em uma solução aquosa;

5 B) aquecimento da massa para uma temperatura variando de 50 a 80°C;

C) adição da β -ciclodextrina;

D) separação do complexo hidrocloreto de raloxifeno- β -ciclodextrina por precipitação e filtração.

10 7. Processo de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato da solução aquosa ser uma solução água-metanol.

8. Complexo de inclusão de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 A 5, **caracterizado** pelo fato de ser
15 para uso como um medicamento.

9. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de compreender o complexo de inclusão de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

20 10. Uso de um complexo de inclusão conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de osteoporose.

11. Uso de acordo com a reivindicação 10,
25 **caracterizado** pelo fato do tratamento ser o tratamento de osteoporose pós-menopausa.

DESENHOS

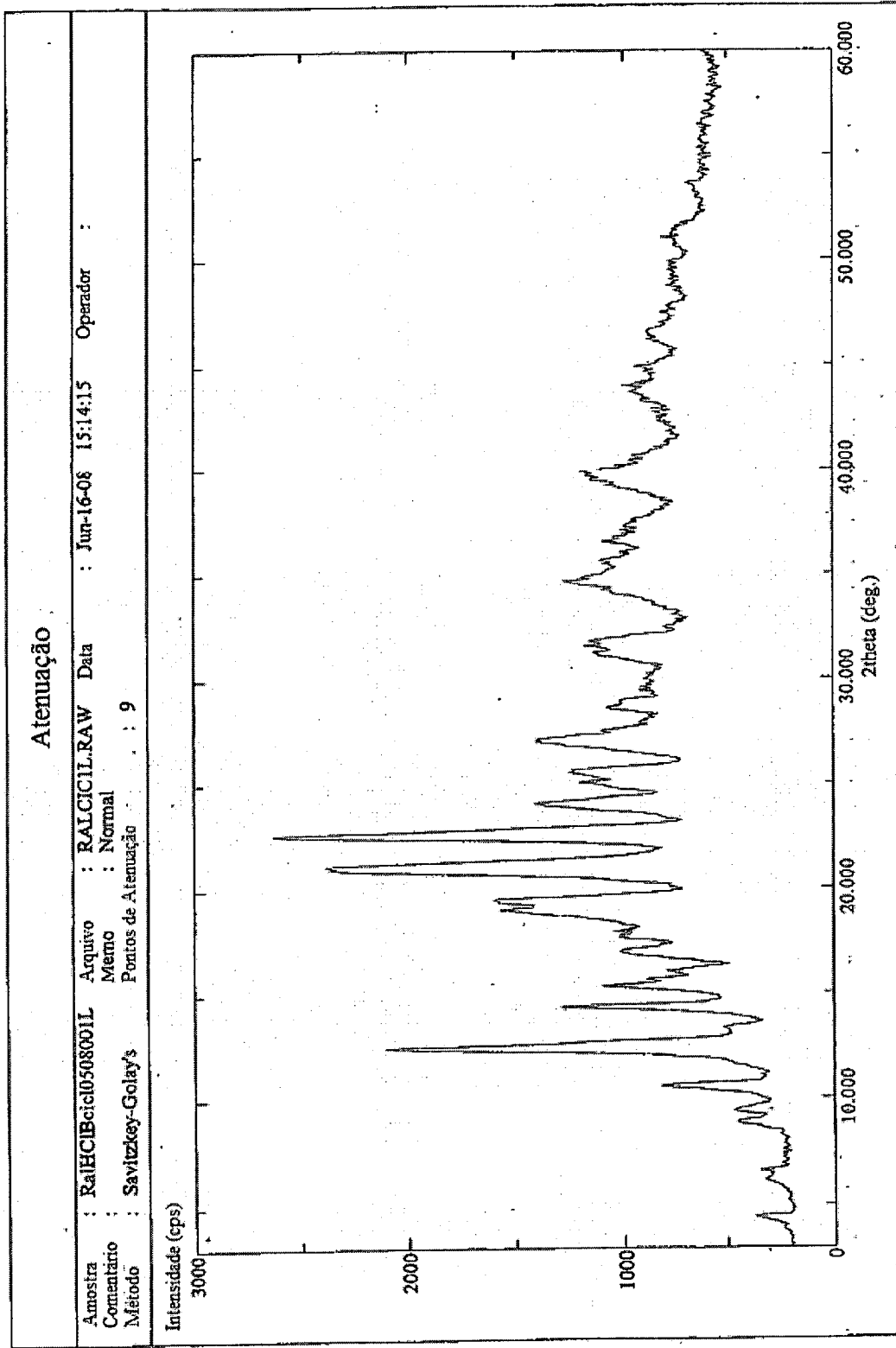


FIGURA 1

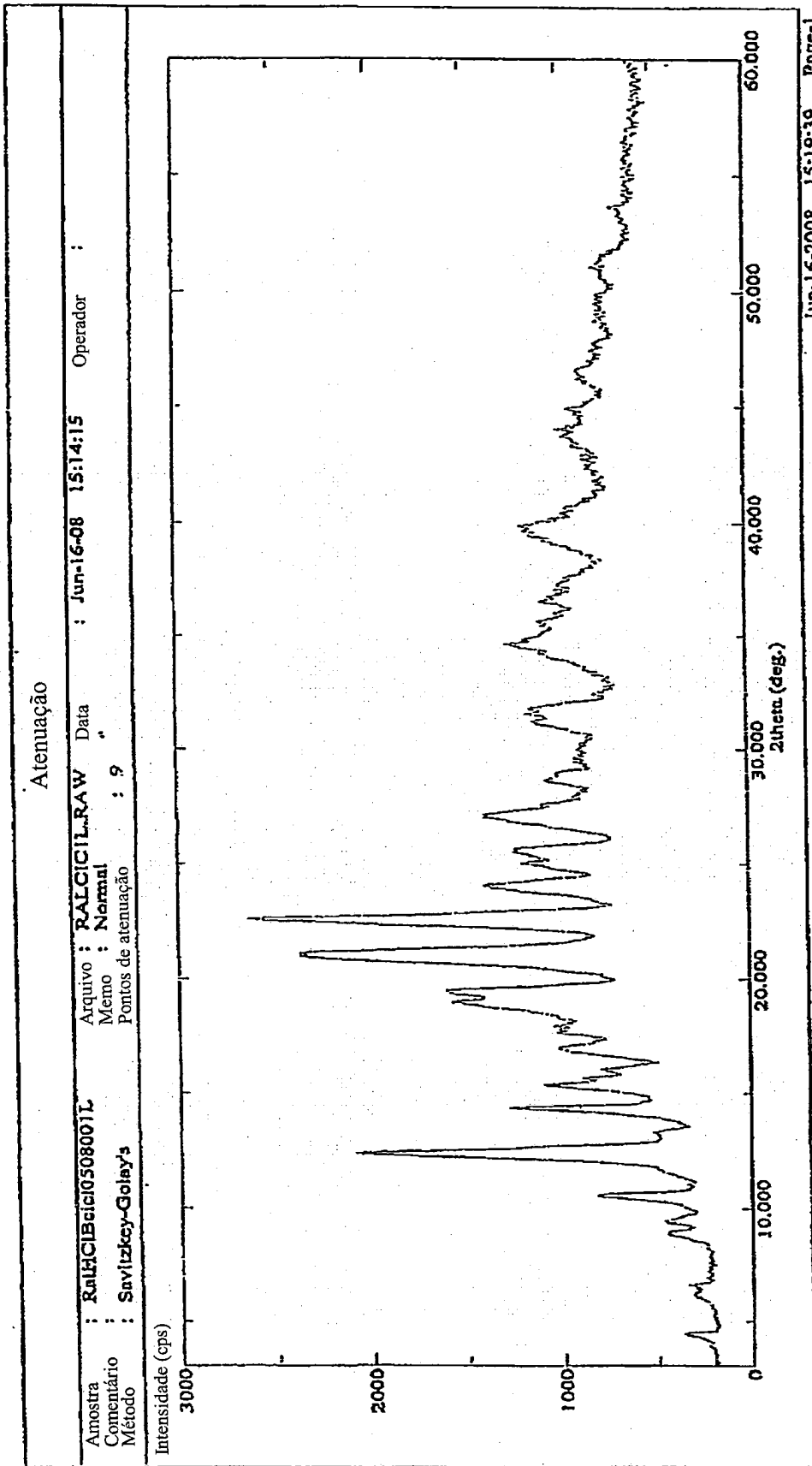


FIGURA 2a

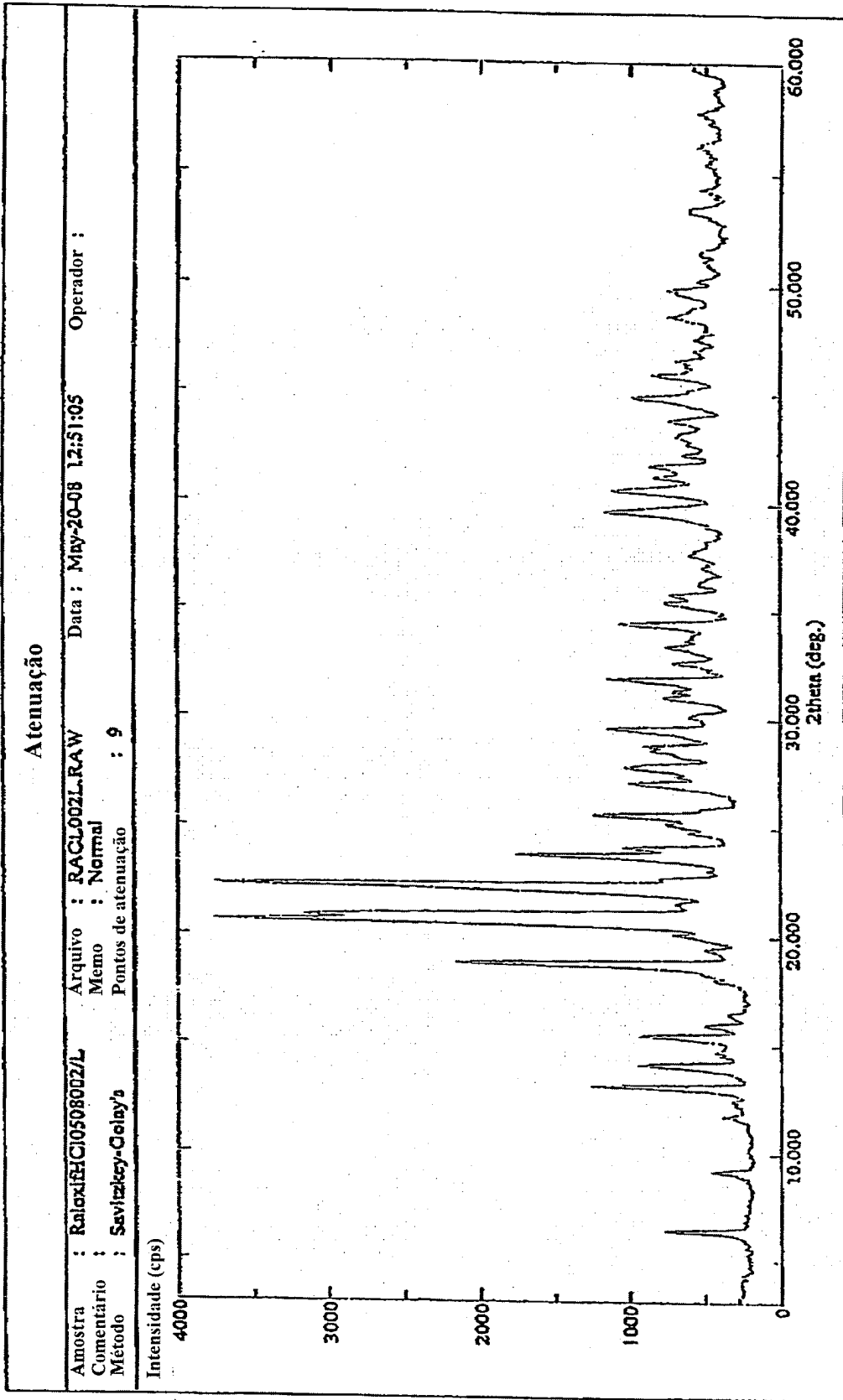


FIGURA 2b

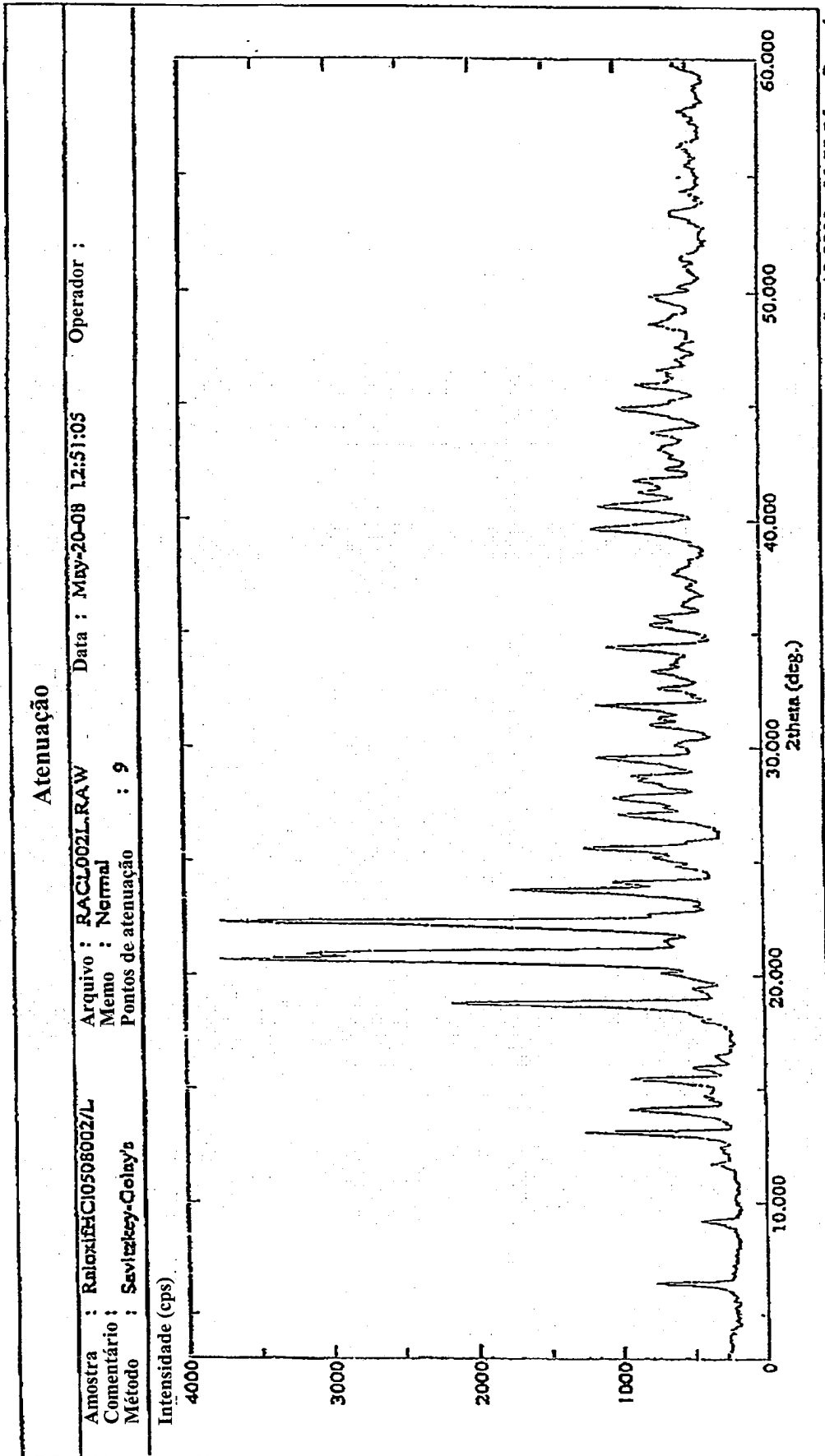


FIGURA 2c

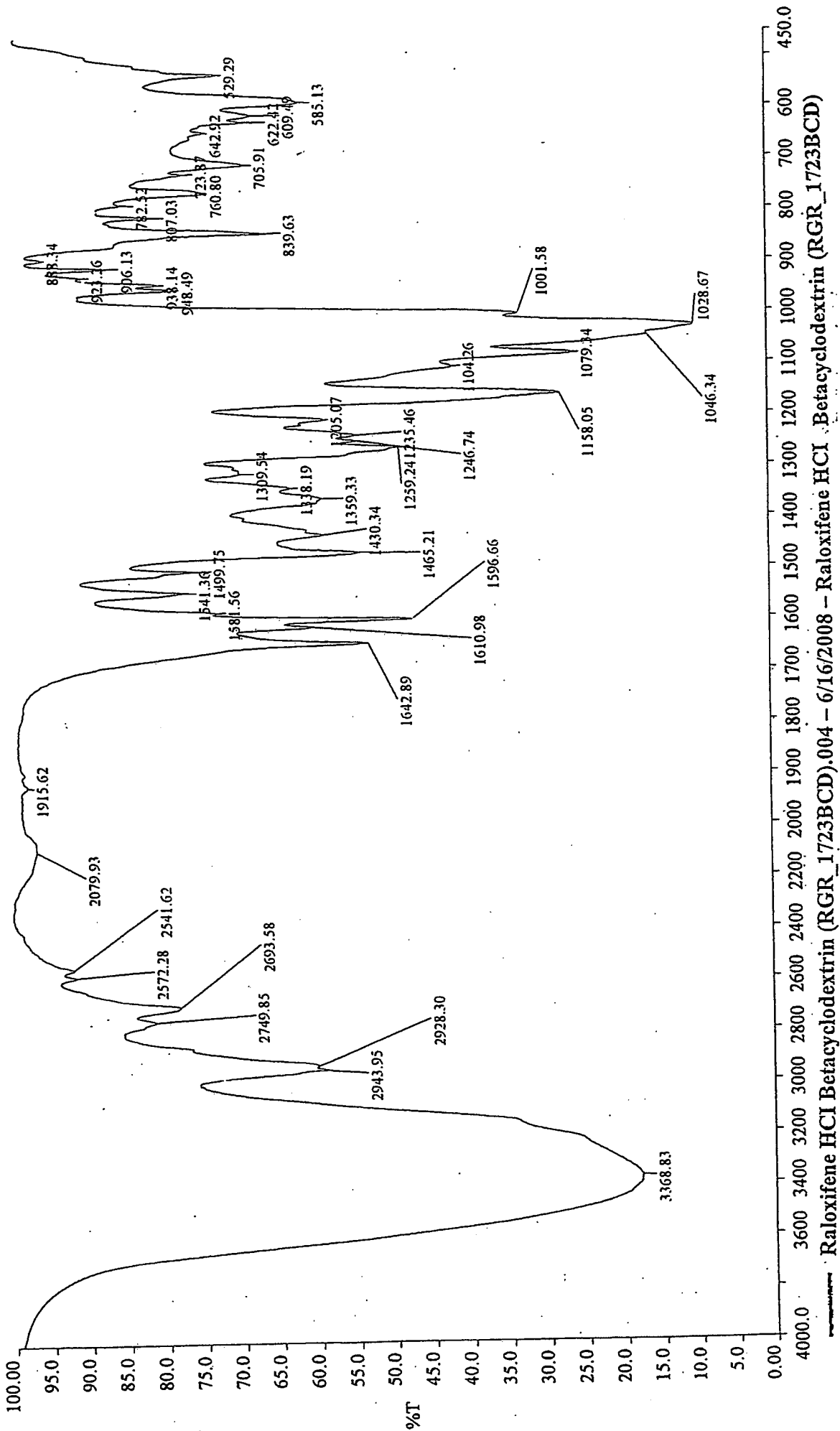


Figure 3a

Laboratorio Analitico Istituto di Chimica Organica "A. Marchesini" fac. Farmacia Università degli Studi di Milano

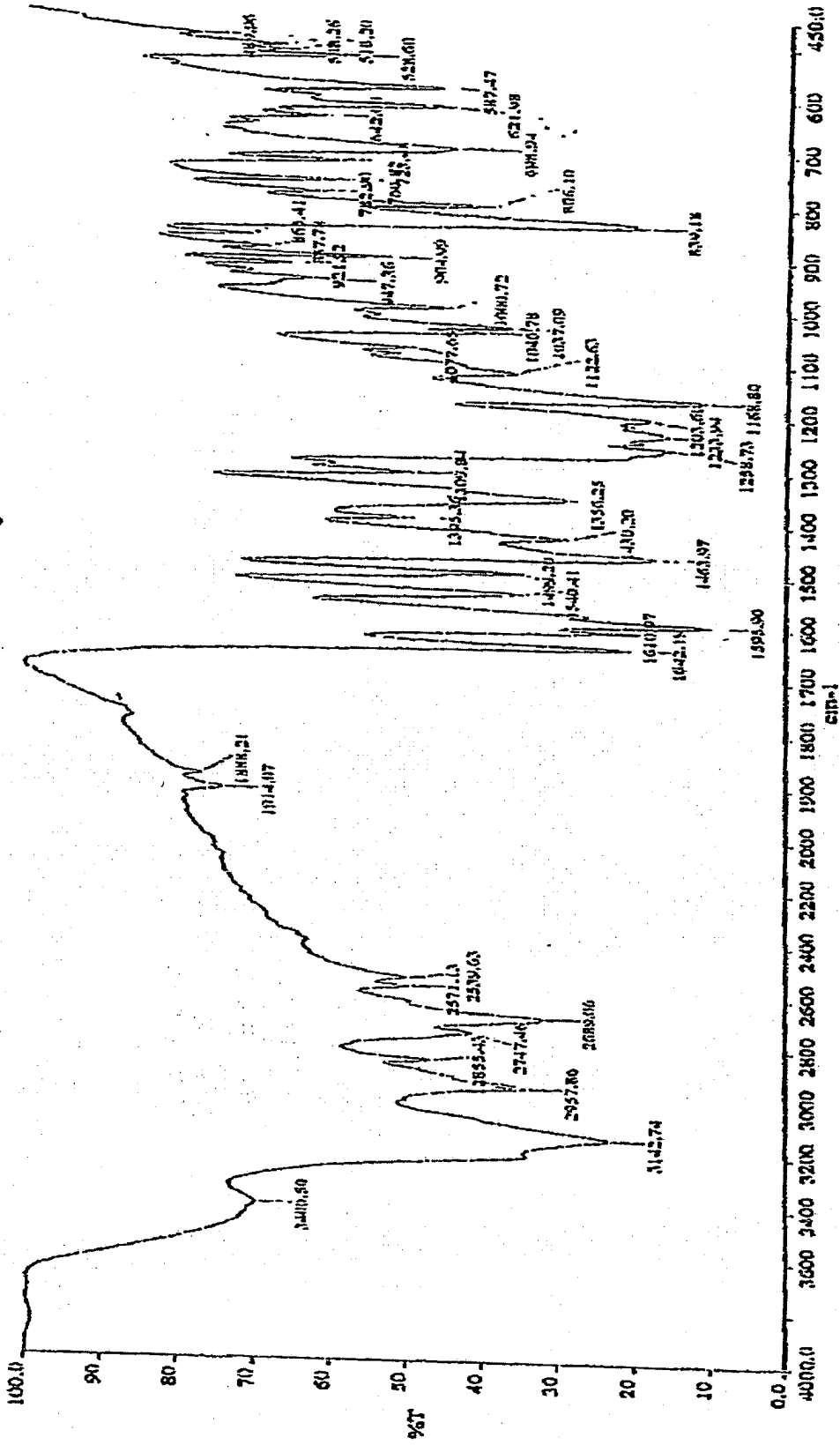


FIGURA 3b

Laboratorio Analisi Istituto di Chimica Organica "A. Marchesini" Soc. Farmacia Università degli Studi di Milano

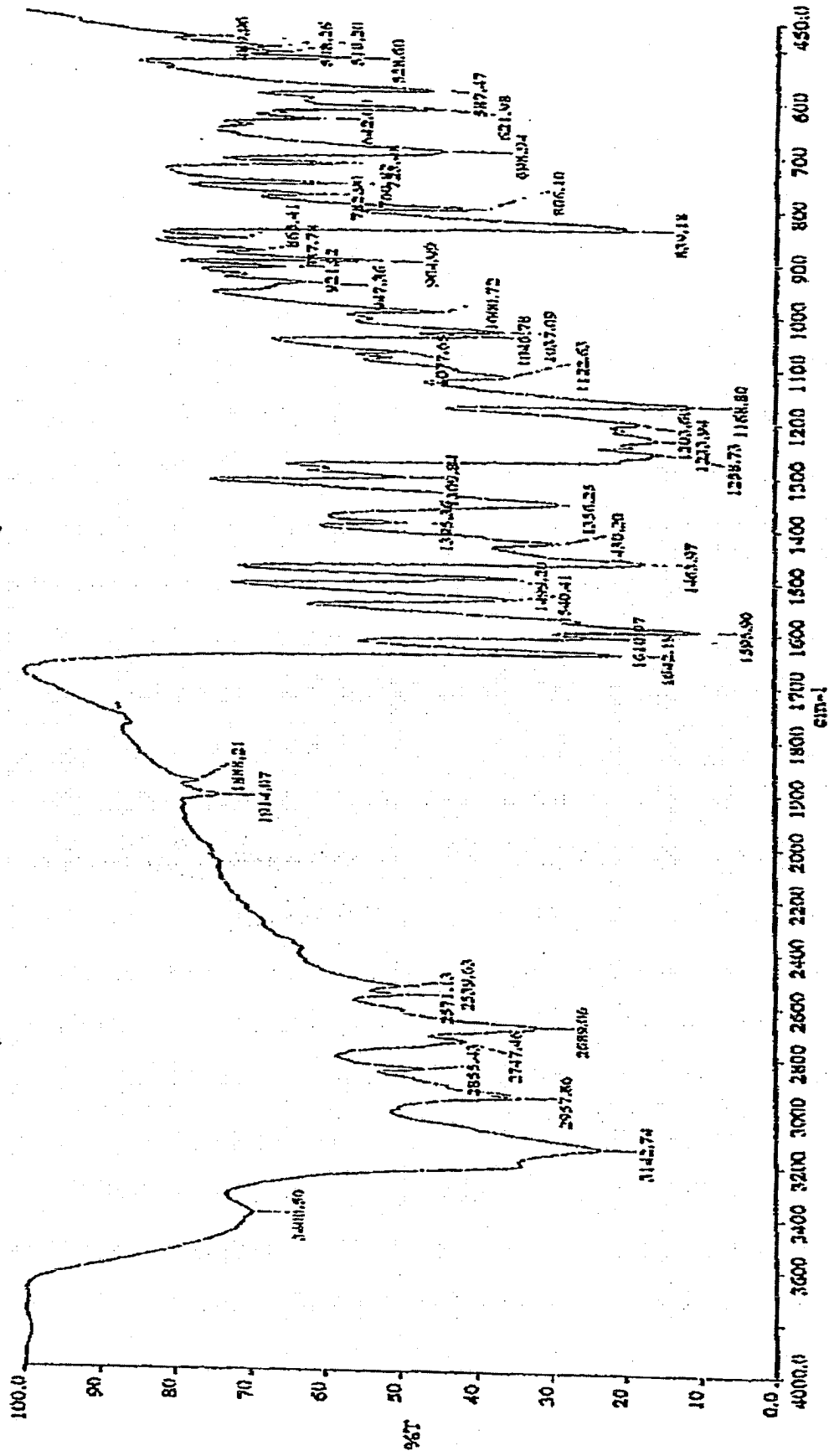


FIGURA 3c

RESUMO**COMPLEXO DE INCLUSÃO DE HIDROCLORETO DE RALOXIFENO E β -
CICLODEXTRINA**

5

É descrito um complexo de inclusão de hidrocloreto de raloxifeno e β -ciclodextrina em uma fase sólida apresentando um espectro de difração de pó de raio-X específico. A invenção refere-se também a um processo para a obtenção do complexo de inclusão de raloxifeno com β -ciclodextrina da invenção. O complexo da invenção é empregado como ingrediente farmacêutico no tratamento de osteoporose, especificamente osteoporose pós-menopausa.