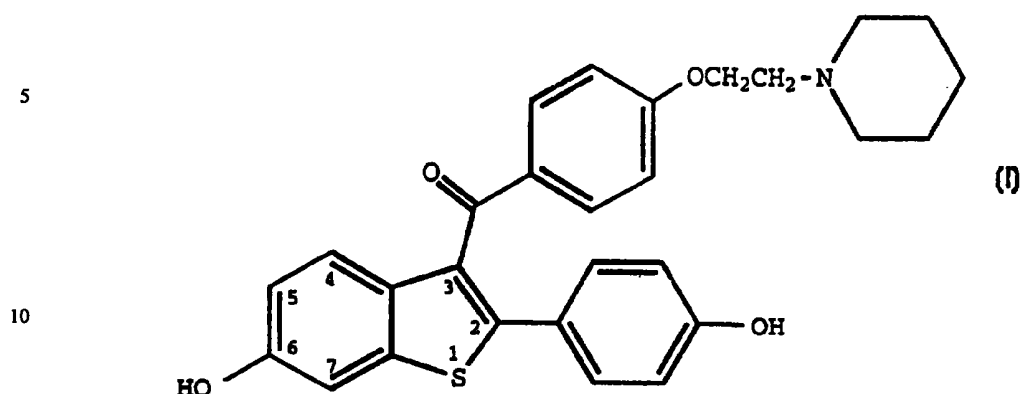


Oppfinnelsen angår fagfeltet farmakologisk og organisk kjemi og skaffer tilveie en benzotiofenforbindelse, i partikulær form, som er nyttig for behandling av forskjellige medisinske indikasjoner, inkludert osteoporose og lipidsenkning. Mer spesifikt er benzotiofenene av en partikkelstørrelse i området som tillater forbedret biotilgjengelighet og kontroll under fremstillingsprosessen.

Osteoporose beskriver en gruppe sykdommer som oppstår fra forskjellige etiologier, men som er kjennetegnet ved nettotap av benmasse pr. enhetsvolum. Konsekvensen av dette tap av benmasse og resulterende benbrudd er svikt i skjelettet som skaffer tilveie tilstrekkelig strukturell støtte for kroppen. En av de mest vanlige typene osteoporose er den som er forbundet med menopause. De fleste kvinner mister fra ca. 20 til ca. 60% av benmassen i trabekulærkammeret i benet i løpet av 3 til 6 år etter opphør av menustrasjon. Dette raske tap er generelt forbundet med en økning i benresorpsjon og dannelse. Den resorptive syklus er imidlertid mer dominant og resulterer i et nettotap av benmasse. Osteoporose er en vanlig og alvorlig sykdom blant postmenopausale kvinner.

Raloxifen er nå i fase III kliniske prøver for osteoporose. Indikasjoner så langt fra disse prøvene og andre data, peker mot at raloxifens potensial ikke bare som en osteoporoseterapi, men også av potensiell anvendelse i senking av LDL (serumlipid) nivåer, hemming av endometriose og livmorfibrose, og forandring av brystcancer. Utvikling av raloxifen har vært noe hindret av de fysikalske egenskapene, både når det gjelder biotilgjengelighet og under fremstilling. Den er for eksempel generelt uoppløselig, og dette kan negativt påvirke biotilgjengeligheten. Enhver forbedring i de fysikalske egenskapene til raloxifen vil potensielt innebære en mer fordelaktig terapi og forbedret fremstillingsmuligheter.

Oppfinnelsen skaffer tilveie partikler av en forbindelse med formel I



og farmasøytisk akseptable salter og solvater derav, kjennetegnet ved at partiklene har
 15 en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på mindre enn ca. 25 μm , og 90% av partiklene har
 en størrelse som er mindre enn ca. 50 μm . Den gjennomsnittlige partikkelstørrelsen er
 fortrinnsvis mellom ca. 5 og ca. 20 μm .

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre partikler der minst 90% av partiklene har en
 20 partikkelstørrelse som er mindre enn ca. 35 μm .

Foreliggende oppfinnelse angår videre en farmasøytisk formulering for behandling av
 osteoporose, kjennetegnet ved at den omfatter partikler ifølge oppfinnelsen og en eller
 flere farmasøytisk akseptable bærere, fortynningsmidler eller eksipienter. Videre angår
 25 oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning for hindring av brystkreft, kjennetegnet
 ved at den omfatter partikler ifølge oppfinnelsen i kombinasjon med en eller flere
 farmasøytisk akseptable bærere, fortynningsmidler eller eksipienter.

Slike formuleringer kan videre, eventuelt inneholde østrogen eller progestin.
 30 Formuleringene kan anvendes alene eller i kombinasjon med østrogen eller progestin,
 for lindring av symptomer ved osteoporose ved senking av lipidnivåer, og hemming av
 endometriose, livmorfibrose og brystcancer.

Det har nå blitt funnet at ved prosesseringspartikler av forbindelser med formel I, for å bringe deres partikkelstørrelse innenfor et spesifisert smalt område, kan farmasøytiske sammensetninger bli fremstilt og disse utviser for sin aktive ingrediens både en konsekvent *in vitro* oppløsningsprofil og *in vivo* biotilgjengelighet. I tillegg til å sørge for disse ønskede oppløsnings/biotilgjengelighetskjenntegn, har kontroll av partikkelstørrelse til et smalt område ofte resultert i betydelige forbedringer i fremstillingsmuligheter.

Gjennomsnittlig partikkelstørrelse av forbindelsene med formel I, slik den er angitt i oppfinnelsen, er mindre enn ca. 25 μm , fortrinnsvis mellom ca. 5 og 20 μm . Videre innbefatter oppfinnelsen partikler av formel I forbindelser hvor minst 90% av partiklene som har en partikkelstørrelse som er mindre enn ca. 50 μm , fortrinnsvis mindre enn ca. 35 μm . Det er mer å foretrekke at gjennomsnittlig partikkelstørrelsesområde er mellom 5 og ca. 20 μm , med minst 90% av partiklene som har en størrelse som er mindre enn ca. 35 μm .

Det er kjent for personer med kunnskap innenfor fagområdet med finfordelingsprosess-teknikker at grensen som er satt på størrelsen 90% eller mer av partiklene er en begrensning for ytterligere å skille de partikkelformede forbindelsene i oppfinnelsen fra de som utviser en bredere størrelsesfordeling, fordi den vide variasjon i størrelse som man møter i alt materiale som er redusert i størrelse ved en prosess med finfordeling eller partikkelstørrelsesreduksjon, f.eks. ved oppmalingsinnretninger av et antall typer av oppmalingsutstyr som nå er tilgjengelig, for eksempel hammer, nål eller flytende energiinnretninger.

Oppfinnelsen omfatter også anvendelse av partikler ifølge oppfinnelsen for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av osteoporose. Videre omfatter oppfinnelsen anvendelse av partiklene ifølge oppfinnelsen for fremstilling av et farmasøytisk preparat for hindring av brystkreft.

Begrepet «solvat» representerer et aggregat som omfatter en eller flere molekyler av oppløsning, slik som en formel I forbindelse, med et molekyl av oppløsningsmiddel. Representative solvater ble dannet med metylklorid, 1,2-dikloretan, kloroform og 1,2,3-triklorpropan.

Raloxifens kjemiske navn er 6-hydroksy-2-(4-hydroksyfenyl)-3-[4-(2-piperidinetoksy)benzoyl]benzo[b]-tiofen. «Raloxifen» omfatter også saltene og solvatene derav, med hydrokloridsaltet som det foretrukkede.

5

Forbindelsene i partiklene ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli laget i henhold til etablerte prosedyrer, slik som de som er detaljbeskrevet i US-patent nr. 4.133.814, nr. 4.418.068 og nr. 4.380.635.

- 10 En foretrukket form av raloxifenhydroklorid for anvendelse i oppfinnelsen er ikke-oppløst, krystallinsk form beskrevet i UK patentsøknad nr. 2293382, eller tysk patentbeskrivelse nr. 19534744, som har røntgendiffraksjonskarakteristika som der er spesifisert.
- 15 Forbindelser som har dårlig oppløselighetsprofiler kan ofte ha bedret biotilgjengelighet ved økning av overflateareal til de formulerte partiklene. Overflatearealet øker generelt pr. enhetsvolum når partikkelstørrelsen avtar. Forskjellige teknikker for knusing eller oppmaling av en medikamentsubstans er velkjent innenfor fagområdet og hver av disse teknikkene blir vanligvis anvendt for å minske partikkelstørrelse og å øke overflateareal
- 20 av partikkelen. Det synes rimelig at den beste måten å ta seg av enhver svakt oppløselig forbindelse vil være å oppmale den til en minste mulig størrelse; dette er imidlertid ikke alltid praktisk eller ønskelig. Oppmalingsprosessen har en økonomisk kostnad ikke bare direkte kostnad i prosessen selv, men også med andre forbundne faktorer. Meget finfordelt materiale innebærer f.eks. vanskeligheter og kostnader når det gjelder
- 25 kapselfylling eller tablettpreparering, fordi materialet ikke vil strømme, men kommer ut i kakeform i det ferdige maskineri. Slike vanskeligheter med det ferdige materialet genererer ikke-homogenitet i sluttproduktet, og dette er ikke akseptabelt for en medikamentsubstans. Oppmalingsprosessen genererer i tillegg fysikalsk varme og trykk på materialet, slike tilstander fører til kjemisk nedbryting av forbindelsen, således at
- 30 oppmalingssteknikker vanligvis bør gjennomføres i et minimum.

Det er derfor alltid dynamikk mellom egenskapene som gir maksimal biotilgjengelighet (partikkeloverflateareal) og praktiske grenser for fremstilling. Kompromisspunktet som

angir den «beste løsning» er unik for hver situasjon og unik når det gjelder bestemmelsene.

5 Fremgangsmåter for bestemmelse av størrelse på partiklene er kjent innenfor fagområdet. Følgende er en beskrivelse av en metode, men den har ikke til hensikt å være begrensende. Den generelle metoden i US-patent nr. 4.605.517 kan for eksempel bli benyttet.

10 Ved fremstilling av partikkelformet forbindelse i oppfinnelsen blir en forbindelse med formel I, eller dens rå tilstand, først karakterisert når det gjelder størrelse ved å anvende et instrument tilpasset for måling av ekvivalent sfærisk volumdiameter, dvs. en Horiba LA900 Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer eller tilsvarende instrument. En typisk representativ prøve av en forbindelse med formel I vil bli forventet å omfatte i sin råtilstand partikler som har en gjennomsnittlig ekvivalent sfærisk volumdiameter på
15 ca. 110-200 μm og med en bred størrelsesfordeling.

Etter å ha blitt karakterisert for størrelse i sin råtilstand, blir råforbindelsen deretter oppmalt, fortrinnsvis ved å anvende en nålekvern («pin mill») under egnede betingelser ved kvernrotasjonshastighet og fødehastighet, for å bringe partikkelstørrelsesverdien i
20 de ovenfor nevnte grenser i henhold til oppfinnelsen. Effekt av oppmalingen blir undersøkt ved prøvetaking ved å anvende en Horiba LA900 Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer og sluttpartikkelstørrelsen blir undersøkt på tilsvarende måte. Dersom første gjennomgang i kvernen ikke gir den ønskede størrelsesfordeling, blir den kjørt gjennom flere ganger.

25

Forbindelsen med formel I i partikkelform innenfor de oven fornevnte grenser i henhold til oppfinnelsen kan deretter bli blandet med en eksipient eller bærer om nødvendig, og f.eks. presset sammen til tabletter. Den partikkelformede forbindelsen kan således f.eks. bli blandet med vannfri laktose, laktosemonohydrat, krysspovidon og granulert i en
30 vandig dispersjon av povidon og polysorbat 80. Etter tørking og maling til granuler kan materialet avslutningsvis bli blandet med magnesiumstearat og presset sammen til tabletter.

Fordi partiklene i råtilstand så vel som etter oppmaling eller annen partikkelstørrelsesreduksjonsteknikk har uregelmessig form, er det nødvendig å karakterisere dem ikke bare ved måling av en virkelig størrelse slik som tykkelse eller lengde, men ved måling av en egenskap ved partiklene som er relatert til

5 prøveegenskaper som innehas av en teoretisk sfærisk partikkel. Partiklene får således tildelt en «ekvivalent sfærisk diameter».

Verdiene som blir funnet fra karakterisering av et stort antall «ukjente» partikler kan bli plottet frekvens mot diameter eller på andre metoder vekt mot diameter, vanligvis ved å

10 velge prosentdel understørrelsesverdier for frekvens eller vekt. Dette gir en karakteristisk kurve som representerer størrelsesfordeling av prøven, dvs. kumulativ prosentdel understørrelsesfordelingskurve. Verdier fra dette kan bli avlest direkte eller plottet på log-sannsynlighetspapir for å gi en passende rett linje. Gjennomsnittlig ekvivalent sfærisk volumdiameter er 50% understørrelsesverdi.

15

Gjennomsnittlig ekvivalent sfærisk volumdiameter som blir funnet er således en statistisk representasjon av en teoretisk partikkel som har samme egenskap som den «ukjente» partikkelen.

20 Som angitt over kan gjennomsnittlig ekvivalent sfærisk volumdiameter av partiklene til den oppmalte forbindelsen med formel I bli formulert ved å anvende Horiba LA900 Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer. Anvendelse av slike instrumentverdier for en suspensjon av partikkelen med ukjent størrelse kan bli oppnådd og instrumentet kan bli overvåket ved å anvende en kontrollprøve som har partikler

25 innenfor størrelsesområde som forventes basert på statistisk analyse av prøven. Mange kjøringer av kontrollprøven etablerer standardavvik i måling av gjennomsnitt til å være 1,3 μm .

I det følgende er en beskrivelse av et eksempel av fremstilling av sammensetningene

30 ifølge oppfinnelsen. I alle eksemplene ble forbindelsen fremstilt fra råform ved å anvende en «nåle» kvern (pin mill) og besto av partikler som har en gjennomsnittlig ekvivalent sfærisk volum diameter på mellom ca. 5 og 20 μm , minst 90% av partiklene har en partikkelstørrelse som er mindre enn ca. 35 μm .

Partikkelstørrelsen av redusert raloxifen HCl ble målt som følger. Lasersprednings-partikkelstørrelsesfordelingsanalyse ble gjennomført på en liten prøve av det reduserte materialet som suspendert i tilnærmet 180 ml dispergeringsoppløsning. Prøven blir tilsatt dispergeringsmiddel inntil et akseptabelt nivå av laserlysformørking er oppnådd på dette punktet blir partikkelstørrelsesfordelingen målt. Forut for prøvesuspensjonen ble dispergeringsoppløsningen fremstilt ved tilsetning av 20 dråper Coulter 1A dispergeringsmiddel til en mettet vandig oppløsning raloxifen HCl. Dispergeringsoppløsningen ble filtrert gjennom et 0,2 µm mikroporøst membranfilter for å skaffe tilveie nødvendig partikkel-fri suspenderingsdispergeringsmiddel.

10

I løpet av 5 minutter ble fremstillingen av dispergering, tredoble partikkelstørrelsesmålinger gjennomført. Tredoble målinger blir gjennomført som en minimumsundersøkelse a) for å undersøke mer pålitelige målinger og b) for å undersøke om ekvivalent prøvetaking av det suspenderte materialet har vært reproducerbar, dvs. suspensjonen har ikke bunnfalt.

15

Resultatene ble automatisk registrert og vist grafisk for å gi en frekvensprosentdel vs. understørrelse og en kumulativ prosentdel vs. understørrelse og en kumulativ prosentdel vs. understørrelse karakteristiske kurver for prøven. Fra dette ble gjennomsnittlig ekvivalentsfærisk volumdiameterverdi utledet (50% understørrelsesverdi) sammen med standardavvik av fordelingen beregnet som over.

20

Flere fysikalske egenskaper ved raloxifen hydroklorid har blitt undersøkt under fremgang av forbindelsen gjennom utvikling. Disse innbefatter partikkelstørrelse, overflateareal og pulverbultetthet.

25

En viktig bestemmende faktor i den potensielle påvirkning av slike egenskaper på medikamentproduktet er vandig oppløselighet av medikamentsubstansen. Raloxifenhydroklorid har en vannoppløselighet på tilnærmet 0,3 mg/ml ved 25°C og betydelig lavere verdier i Simulated Gastric Fluid, USP (0,003 mg/ml) og Simulated Intestinal Fluid, USP (0,002 mg/ml) ved 37°C. Den vandige verdien faller inn under USP klassifiseringen «very slightly soluble», mens i henhold til nyere SUPAC veiledning («Industry Guidance Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Pre- and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution

30

- Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation», Prepared by the Immediate Release Scale-Up and Post Approval Change (SUPAC), Expert Working Group of the Chemistry Manufacturing Controls Coordinating Committee (CMC CC) fra Center for Drug Evaluation and Research i FDA) på umiddelbar frigjøring av faststoff oral
- 5 doseringsformer, forbindelsen har lav oppløselighet med et doseoppløselighetsvolum som er høyere enn 250 ml. Gitt den lave oppløseligheten, kan hastigheten være doseringsformen oppløses i gastrointestinals systemet potensielt innvirke på hastighet og grad av absorpsjon av aktiv forbindelse. To beslektede fysiske egenskaper av bulkmedikamentet som kan endre oppløsningshastighet av doseringsformen er
- 10 partikkelstørrelse og overflateareal. Påvirkning av overflateareal som er en funksjon av partikkelstørrelse blir illustrert i Noyes-Whitney ligning som er gitt under.

$$dC/dt = (D/h) * (S) * (C_s - C)$$

- 15 Her er C konsentrasjon av medikament ved tiden t, D er diffusjonskoeffesient av medikament i medium, h er tykkelse på diffusjonslag, C_s er metningsoppløselighet av medikament i diffusjonslag og S er effektivt overflateareal av medikamentpartikler. For å fastslå effekt av partikkelstørrelse/overflateareal av raloxifen HCl på *in vitro* oppløsning, ble satser med varierende partikkelstørrelsesfordeling oppnådd via
- 20 rekrystallisering og videre modifisert gjennom forskjellige oppmalingsteknologier. Følgende tabell inneholder aktuell data om fire bulksatser produsert i denne sammenheng, hvilke innbefatter partikkelstørrelsesdata generert ved å utnytte laserlysspredning, og overflatearealdata samlet ved nitrogenadsorpsjon, og analysert gjennom BET (Brunauer, Emmett, Teller) ligningen.

25

TABELL 6

Bulk satser nr.	Oppmalings- teknologi	Overflate- areal m ² /gm	Gjennomsnitt- lig partikkel- størrelse (µm)	90% mindre enn (µm)
Nr. 1	Mikronisert	6,09	3,9	6,8
Nr. 2	Rekrystallisert	2,28	8,4	13,9
Nr. 3	Kuleoppmalt	2,10	23,3	55,3
Nr. 3	Slurryoppmalt	0,45	48,1	89

Disse fire bulksatsene ble håndfylt i kapsler for å skaffe tilveie 60,0 mg raloxifenhydroklorid og utsatt for oppløsningstesting i en 0,1% vandig polysorbat 80 medium ved utnyttelse av USP apparatur II, med en skovlehastighet på 50 rpm. Data ble samlet ved 10, 20, 30 og 45 minutter for å produsere en oppløsningsprofil.

TABELL 7

<u>Sats nr. 1 (mikronisert)</u>		<u>Sats nr. 2 (kontroll)</u>	
<u>Tid (min.)</u>	<u>% oppløst</u>	<u>Tid (min.)</u>	<u>%</u>
10	51	10	41
20	68	20	60
30	78	30	68
45	88	45	74

<u>Sats nr. 3 (kule-oppmalt)</u>		<u>Sats nr. 4 (slurryoppmalt)</u>	
<u>Tid (min.)</u>	<u>% oppløst</u>	<u>Tid (min.)</u>	<u>%</u>
10	31	10	15
20	45	20	27
30	54	30	35
45	64	45	49

Det ble observert at dette området av oppløsningsprofiler resulterte fra forskjellige partikkelstørrelsesfordelinger av bulkmedikamentsubstansen, med verdier i området fra 25% til tilnærmet 80% oppløst ved 30 minutter. I et forsøk på å evaluere disse forskjeller ved *in vivo* absorpsjon, ble det gjennomført en studie i Fischer 344 rotter. I denne studien ble rotter dosert med samme fire bulk raloxifensatser i sine dietter (0,4% v/v) i syv dager. Plasmakonsentrasjoner av ukonjugert raloxifen ble kvantifisert ved HPLC for de fire bulksatsene. Følgende tabell viser ypperlige lineære korrelasjoner oppnådd mellom prosent raloxifen hydroklorid oppløst ved 10 minutter eller 30

minutter i *in vitro* oppløsningstest til gjennomsnittsareal under kurven (AUC, ng-h/ml) verdier oppnådd i rotter for hver av bulkmedikamentsatser.

TABELL 8

Sats	% Oppløst ved 10 minutter	% Oppløst ved 30 minutter	AUC (ng-h/ml)
nr.1 - mikronisert	50	78	10056
nr.2 - rekrySTALLISERT	41	68	8037
nr.3 - kuleoppmalt	31	55	5743
nr.4 - Slurryoppmalt	15	35	3329

5

Denne *in vitro* til *in-vivo* korrelasjon støtter evnen til å gjøre forskjell på oppløselighetsmetoden så vel som understreking av nødvendighet for en kontrollstrategi for enten partikkelstørrelsesfordeling eller overflateareal av bulkmedikamentsubstansen. Videre

10 evaluering av disse data viste at partikkelstørrelsesdata korrelerer bedre med forskjeller notert i oppløsningsdata og *in vivo* absorpsjon. Dette kan forklares basert på Noyes-Whitney ligningen, som angår oppløsning til effektivt overflateareal. Det kan postuleres at overflateareal som målt ved nitrogenadsorpsjon for forskjellige typer oppmalt raloxifen ikke forutsier effektiv overflateareal tilgjengelig til oppløsningsmediet. Dette

15 blir demonstrert når man sammenligner rekrySTALLISERT (kontroll) sats (sats nr.2) og kuleoppmalt sats (sats nr.3). Selv om de har meget like overflatearealverdier, hhv. 2,28 og 2,10 m²/g, har rekrySTALLISERT sats en finere gjennomsnittlig partikkelstørrelse, 8,4 µm sammenlignet med 23,3 µm for oppmalt kulelott. SEM fotomikrografier av kuleoppmalte partikler viser meget uregelmessige overflater med tallrike brudd og

20 sprekker som resulterer i øket overflateareal som målt ved nitrogenabsorpsjon, men som ikke vil skaffe tilveie overflateareal som er tilgjengelig til oppløsningsmediet, og resulterer i lavere effektivt overflateareal. Denne begrunnelse kan forklare bedre korrelasjon av forskjeller i partikkelstørrelse til forskjeller *in vitro* oppløsning og *in vivo* absorpsjon, sammenlignet med likheten i overflateareal for de to satsene. Basert på disse

25 funn, ble avgjørelsen gjort for å følge partikkelstørrelsesfordeling som en kontrollparameter for å sikre konsekvent ytelse av medikamentproduktet med hensyn på frigjøring av medikamentkomponent.

For ytterligere å undersøke virkning av partikkelstørrelse av raloxifen HCl på medikamentproduktytelse som målt ved *in vitro* oppløsning og *in vivo* absorpsjon, ble en enkel dose, plasmakonsentrasjon versus tid studie utformet i cynomolusaper. Studien sammenlignet absorpsjon fra to bulksatser av raloxifen som innehar gjennomsnittlig partikkelstørrelser på 48,1 og 9,0 μm . Satsene ble formulert til granulerte matrikser som var representative på granulering og ble presset sammen til tabletter for human bruk. Bulksatsen med 9,0 gjennomsnittlig partikkelstørrelse ble i tillegg generert gjennom nåleoppmalingsteknologi som representerer den ønskede kommersielle oppmalingsvei. Tabellen under oppsummerer partikkelstørrelsesdata av to bulksatser.

10

TABELL 9

Bulksats/ granulerings- sats nr.	Oppmalings- teknologi	Gjennom-			snittlig partik- kelstørrelse
		10% mindre enn μm	50% mindre enn μm	90% mindre enn μm	
15 Sats 5a	Slurry	11,4	44,1	90	48,1
Sats 5B	Nål	3,2	8,6	15,1	9,0

Med det formål å produsere en oppløsningsprofil, ble granuleringene handfylt i kapsler for å skaffe tilveie ekvivalenten av 60 mg raloxifenhydroklorider. Oppløsningsdata produsert i 0,1% vandig Tween medium, ved å utnytte skovlemetoden ved 50 rpm, er vist under.

20

TABELL 10

Sats 5A (slurry oppmalt)		
	<u>Tid (min.)</u>	<u>% oppløst</u>
25	10	33
	20	55
	30	65
	45	74

Sats 5B (nål oppmalt)

<u>Tid (min.)</u>	<u>% oppløst</u>
10	63
20	91
30	95
45	97

5

Disse forskjellene i partikkelstørrelsesfordeling produserte igjen betydelige forskjeller i oppløsningsprofil i vandig 0,1% polysorbat 80 oppløsningsmedium. I studien mottok apene hver formulering i henhold til en kryssoverstudie utforming på inkorporering av en replikerende periode for å tillate for intrasubjektvariasjon. Følgende tabell 11 viser middelgjennomsnittlig plasmakonsentrasjoner av total raloxifen etter administrering av en 25 mg/kg oral dose til apene.

10

TABELL 11Sats 5B (slurry oppmalt)

<u>Tid (timer)</u>	<u>ng total raloxifen/ml plasma</u>
1,4	78
3,6	67
8,2	81
12,1	60
24,3	45
30	32
36,4	22
48,6	14

15

20

Sats 5B (nåle oppmalt)

	<u>Tid (timer)</u>	<u>ng raloxifen/ml plasma</u>
	1,4	108
	3,6	84
5	8,2	121
	12,1	95
	24,3	70
	30	51
	36,4	34
10	48,6	23

Slik man kan se fra plasmakonsentrasjon versus tidsprofiler gitt i tabell 11, ga formuleringen med finere partikkelstørrelse bulkmedikamentsubstans høyere plasmakonsentrasjoner av total raloxifen ved alle tidspunkter som var prøvetatt.

- 15 Ypperlig absorpsjon fra formuleringen med finere partikkelstørrelser ble reflektert i både hastighet og grad av absorpsjon som illustrert i følgende oppsummering av farmakokinetiske parametere fra studien.

Sats nummer	Cmax (ng/ml)	AUC (ng-h/ml)
20 -----	-----	-----
5A (9,0 μ m)	131	3608
5B (48,1 μ m)	96	2357

- 25 Forskjellen som er vist ble funnet å være signifikant ved statistisk analyse (AUC, $p < 0,005$ og Cmax, $p < 0,02$). Disse data er videre evidens på den kritiske naturen til partikkelstørrelsesfordelingen på dens virkning på biotilgjengelighet. Studien bekrefter også den diskriminerende evnen ved *in vitro* oppløsningsmetoden og dens forhold til *in vivo* absorpsjon. Igjen blir forskjeller observert i *in vitro* oppløsningsprofiler oversatt til *in vivo* absorpsjonsforskjeller.

Basert på arbeidet over og de fysikalske egenskapsdata som er generert, ble en partikkelstørrelsesspesifikasjon etablert. Oppfinnelsen tilveiebringer at gjennomsnittlig partikkelstørrelse, slik den er bestemt ved laserlysdiffraksjon, bør være mindre enn 25 μm . 90% av partiklene ved volum bør i tillegg være under 50 μm , hvilket tillater

5 karakterisering av fordelingen. Størrelsen er fortrinnsvis mellom ca. 5 og ca. 20 μm , og 90% av partiklene har en størrelse som er mindre enn ca. 35 μm . For å rettferdiggjøre dette området, ble bulksatser produsert ved nåleoppmaling og prøver av tilgjengelige

ekstremer fremstilt til formulerte tabletter og *in vitro* oppløsningstesting. I en studie ble seks bulksatser av raloxifenhydroklorid (ca. 1 kg) mottatt og fremstilt til formulerte 60

10 mg raloxifen HCl tabletter som representerer tabletter som ble utnyttet i fase III klinisk testing. Partikkelstørrelsesdata for lottene som er utnyttet er oppsummert i følgende tabell 12.

TABELL 12

(all partikkelstørrelse i μm)

15

	<u>10 % mindre</u>	<u>50% mindre</u>	<u>90% mindre</u>	<u>Gjennom-</u>
<u>Sats nr.</u>	<u>enn</u>	<u>enn</u>	<u>enn</u>	<u>snitt</u>
6	2	6	12	6
7	3	8	21	10
20 8	3	11	31	15
9	3	12	30	14
10	2	5	10	6
11	3	9	23	11

25 Oppløsningsprofilen i 0,1% vandig polysorbat 80 for alle disse 6 bulksatsene formulert til tabletter er sammenlignbare i alle tilfeller. Alle satser utviste i tillegg en relativt hurtig oppløsningsprofil, med verdier høyere enn 90% oppløst ved 20 minutter. Tabell 13 angir data.

TABELL 13

% oppløst - Raloxifenhydroklorid fra kjernetabletter

		Satsnummer					
		6	7	8	9	10	11
5	Tid(min.)						
	10	89,2	88,1	81,1	74,5	84,1	80,5
	10	92,3	92,6	95,4	91,3	96,0	93,7
	30	93,2	93,9	97,0	93,3	96,3	94,0
	45	93,0	94,1	98,4	93,9	96,1	94,6

10

For statistisk å bestemme oppløsningen som en funksjon av partikkelstørrelse, JMP Statistical and Graphics Guide Software (SAS Institute, Inc., Gary, North Carolina) ble utnyttet og en psats ble generert der prosent oppløst ved 20 minutter ble plottet som en funksjon av gjennomsnittlig partikkelstørrelse av hver sats. Spredningen som observeres i plottet, sammen med høy p-verdi (0,81) støtter konklusjon av en ikke-signifikant defekt av partikkelstørrelse på oppløsningen over dette området av partikkelstørrelser. Tilsvarende analyser ble gjennomført ved annet tidspunkt, 10, 30 og 45 minutter, med beregnede p-verdier på hhv. 0,11, 0,76 og 0,40. Disse p-verdier sammen med den observasjon at både negative og positive helninger ved forskjellige tidspunkter igjen støtter egnetheten av området for partikkelstørrelse.

20

En annen tilsvarende studie ble gjennomført med syv forskjellige partikkelstørrelsesfordelinger av bulkmedikament, der hver igjen blir formulert til 60 mg tabletter. Partikkelstørrelsesdata for disse satsene er oppsummert i tabell 14.

TABELL 14(alle partikkelstørrelse i μm)

		<u>10 % mindre</u>	<u>50% mindre</u>	<u>90% mindre</u>	<u>Gjennom-</u>
	<u>Sats</u>	<u>enn</u>	<u>enn</u>	<u>enn</u>	<u>snitt</u>
5	70B	3,3	14,5	39,3	18,8
	70E	2,8	10,5	26,3	13,0
	70F	3,4	16,0	50,2	22,9
	71B	3,1	12,9	38,9	17,8
	71D	2,8	10,1	25,6	12,6
10	71G	3,3	14,6	42,1	19,6
	71H	2,9	11,1	28,2	13,7

Oppløsningsdata samlet i 0,1% vandig polysorbat 80 for disse syv bulksatsene formulert i tabletter har gitt følgende tabell.

15

TABELL 15

% oppløst - raloxifenhydroklorid

		Satsnummer						
		70B	70E	70F	71B	71D	71G	71H
20	Tid (min)							
	10	76	81	73	76	75	61	68
	20	94	96	91	93	88	85	91
	30	98	99	95	98	91	88	95
	45	99	99	97	99	97	97	98

25

Som med tidligere sett av partikkelstørrelsesfordelinger, vil sammenlignbare oppløsningsprofiler bli oppnådd med disse partikkelstørrelsesfordelingene støtte området for partikkelstørrelse gitt i oppfinnelsen. Gitt slektskap som er vist mellom *in*

vitro oppløsning og *in vivo* absorpsjon, følger det at partikkelstørrelsesfordelingsområdene som er angitt i foreliggende patent vil skaffe tilveie overraskende konsekvente *in vivo* absorpsjon/biotilgjengelighetskaraktertrekk.

- 5 I tillegg til rollen til partikkelstørrelse *in vitro* oppløsning og *in vivo* absorpsjon, er et annet viktig trekk dens rolle på forskjellige enhetsoperasjoner av medikamentproduktfremstillingsprosessen. Selv om partikkelstørrelsesspesifikasjonen sikrer konsekvent levering av medikamentmolekyl til steder for absorpsjon i gastrointestinalesystemet, tillater den også bedre kontroll under våtgranuleringstrinnet av
 - 10 tablettfremstillingsprosessen. Ved kontrollering av partikkelstørrelse, blir variasjon i mengden av vann som er nødvendig for å utløse passende progresjon og granuleringspulverforbrukskurven redusert. Ved opprettholdelse av partikkelstørrelse innenfor de tidligere nevnte grenser, kan etablerte vannmengder benyttes i fremstillingsmåten for rutinelottfremstilling. Granuleringstrinnet er felles for mange
 - 15 tablett- og kapselfremstillingsoperasjoner og blir typisk drevet ved tilsetning av vann for å sørge for det ønskede sluttunktet for granulering. En nedstrømsenhetsoperasjon avhenger av granuleringsluttunkt er oppmaling av den tørkede granulering og resulterende partikkelstørrelsesfordeling oppnådd på granulering. Det har blitt oppdaget at innkommende partikkelstørrelse av den aktive ingrediensen også påvirker den
 - 20 endelige partikkelstørrelsesfordelingen av de tørroppmalte agglomeratene som er dannet under granuleringen. For en fast vannmengde, vil en grovere fordeling resultere i en finere størrelsesfordeling av de tørre oppmalte agglomeratene. For fin granuleringsfordeling kan føre til dårlig granuleringsstrøm og dårlig kontroll av den individuelle tablettvekten under sammenpressingstrinnet. De smalere partikkelstørrelsesgrensene
 - 25 som tidligere er nevnt har også resultert i at prosessen lettere kan endres til automatisering ved reduisering av variasjon i vann som er nødvendig under granuleringsstrinnet og produsering av tørroppmalte granuler av passende fordeling for å forhindre vraking av tabletter under sammenpressing på grunn av uakseptabel tablettvekt.
-
- 30 Partiklene ifølge foreliggende oppfinnelse kan anvendes i en fremgangsmåte for å anvende de hemmende forbindelsene i formel I. Slike anvendelser innbefatter hemming av osteoporose, behandling eller for hindring av brystcancer, hemming av livmorfibrose, hemming av endometriose og senking av serumkolesterol.

Slik det blir brukt her innebærer begrepet «effektiv mengde» en mengde av en forbindelse med formel I som har evne til å lindre symptomene ved de forskjellige patologiske tilstandene som her er beskrevet. Den spesifikke dosen av en forbindelse som administreres vil naturligvis bli bestemt av de spesielle omstendighetene som omgir saken, inkludert f.eks. administrerte forbindelser, administreringsvei, tilstand hos pasienten, og patologisk tilstand som blir behandlet. En typisk daglig dose vil inneholde et ikke-toksisk doseringsnivå fra ca. 10,0 mg til ca. 1000 mg/dag av forbindelsen med formel I. Foretrukne daglige doseringer vil generelt være fra ca. 50 mg til ca. 150 mg/dag.

10

Ved siden av hydrokloridsaltet, danner forbindelsen i partiklene ifølge oppfinnelsen farmasøytisk akseptable syre og baseaddisjonssalter med et antall organiske og uorganiske syrer og baser innbefatter fysiologisk akseptable salter som ofte blir anvendt innenfor farmasøytisk kjemi. Slike salter er også en del av oppfinnelsen. Typisk uorganiske syrer som blir anvendt for å danne slike salter innbefatter bromsyre, jodsyre, salpetersyre, svovelsyre, fosforsyre, hypofosforsyre og lignende. Salter avledet fra organiske syrer slik som alifatiske mono- og dikarboksyliksyrer, fenylsubstituert alkansyre, hydroksyalkansyre og hydroksyalkandionsyrer, aromatiske syrer, alifatiske syrer og aromatiske sulfonsyrer kan også bli anvendt. Slike farmasøytisk akseptable salter innbefatter således acetat, fenylacetat, trifluoracetat, akrylat, askorbat, benzoat, klorbenzoat, dinitrobenzoat, hydroksybenzoat, metoksybenzoat, metylbenzoat, o-acetoksybenzoat, naftalen-2-benzoat, bromid, isobutyrat, fenylbutyrat, β -hydroksybutyrat, butyn-1,4-dioat, heksyn-1,4-dioat, caprat, kaprylat, klorid, kinnamat, citrat, format, fumarat, glykollat, heptanoat, hippurat, laktat, malat, maleat, hydroksymalet, malonat, mandelat, mesylat, nikotinat, isonikotinat, nitrat, oksalat, ftalat, teraftalat, fosfat, monohydrogenfosfat, dihydrogenfosfat, metafosfat, salicylat, sebacat, suksinat, suberat, sulfat, bisulfat, pyrosulfat, sulfit, bisulfit, sulfonat, benzen-sulfonat, p-bromfenylsulfonat, klorbenzensulfonat, etansulfonat, 2-hydroksyetansulfonat, metansulfonat, naftalen-1-sulfonat, naftalen-2-sulfonat, p-toluensulfonat, xylensulfonat, tartarat og lignende. Det foretrukke saltet er naturligvis hydrokloridsaltet.

30

De farmasøytiske akseptable syreaddisjonssaltene blir typisk dannet ved reagering av en forbindelse med formel I med en ekvimolar eller overskuddsmengde syre.

Forbindelsen i partiklene i oppfinnelsen kan bli administrert i et antall veier som innbefatter oral, rektal, transdermal, subkutan, intrevenøs, intramuskulær og intranasal. Disse forbindelsene blir fortrinnsvis formulert før administrering, valg av disse vil bli avgjort av den behandlede lege. En farmasøytisk sammensetning kan omfatte en effektiv 5 mengde av partiklene ifølge oppfinnelsen av en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eventuelt inneholdende en effektiv mengde østrogen og progestin, og en farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel eller eksipient.

Totalt aktive ingredienser i slike formuleringer omfatter fra 0,1% til 99,9 vekt-% av 10 formuleringen. Med «farmasøytisk akseptabel» menes at bæreren, fortynningsmidlet, eksipientene og saltet må være kompatibel med de andre ingrediensene i formuleringen, og ikke være skadelig på mottakeren.

De farmasøytiske formuleringene i foreliggende oppfinnelse kan bli fremstilt ved 15 fremgangsmåter som er kjent innenfor fagområdet ved å anvende velkjente og raskt tilgjengelig ingredienser. Partikler av forbindelsene med formel I, med eller uten en østrogen eller progestin forbindelse, kan f.eks. bli formulert med vanlige eksipienter, fortynningsmidler, eller bærere og dannet til tabletter, kapsler, suspensjoner, pulvere og lignende. Eksempler på eksipienter, fortynningsmidler og bærere som er egnet for slike 20 formuleringer innbefatter følgende: fyllstoffer og ekstendere som stivelse, sukker, mannitol og kielsederivater; bindingsmidler som karboksymetylcellulose og andre cellulosederivater, alginater, gelatin og polyvinyl-pyrrolidon; fuktningsmidler som glyserol; disintegreringsmidler som kalsiumkarbonat, natriumbikarbonat og kryssbundet povidon (krysspovidon); midler for retardering av oppløsning som parafin; 25 resorpsjonsakseleratorer som kvaternære ammoniumforbindelser; overflateaktive midler som cetylalkohol, polysorbat 80, glyserolmonostearat; adsorptive bærere som kaolinog bentonitt; og smøremidler som talk, kalsium og magnesiumstearat og faststoff polyetylglykoler.

30 Forbindelser kan også bli formulert som eliksierer eller oppløsninger for hensiktsmessig oral administrering eller som oppløsninger som er passe for parenteral administrering, f.eks. ved intramuskulær, subkutan eller intravenøse veier. Forbindelsene er i tillegg velegnet til formulering som vedvarende frigjøringsdoseringsformer og lignende. Formuleringen kan bli satt sammen slik at de frigjør bare den aktive bestanddelen eller 35 fortrinnsvis i en spesiell fysiologisk lokalitet, muligens over en tidsperiode. Belegg,

kapper og beskyttende matrikser kan bli laget, f.eks. fra polymere substanser eller vokser.

Forbindelse med formel I, alene eller i kombinasjon med et annet farmasøytisk middel, vil generelt bli administrert i en hensiktsmessig formulering. Følgende formulerings-eksempler er bare illustrative.

Formuleringer

I formuleringene som følger, har raloxifen HCl en partikkelformet størrelse slik den er angitt i oppfinnelsen.

Formulering 1: Gelatinkapsler

Harde gelatinkapsler ble fremstilt ved å anvende følgende:

15

Ingrediens	Mengde (mg/kapsel)
Raloxifen HCl	10,0 - 1000
Stivelse, NF	0 - 650
Stivelse strømbart pulver	0 - 650
Silikonfluid 350 centistokes	0 - 15

20

Formuleringene over kan bli endret i overensstemmelse med de rimelige variasjonene som er tilveiebrakt.

En tablettformulering blir fremstilt ved å anvende ingrediensene under:

Formulering 2: Tabletter

5	Ingrediens	Mengde (mg/tablett)
	Raloxifen HCl	2,5 - 1000
	Cellulose, mikrokrySTALLinsk	200 - 650
	Silisiumdioksid, dampet	10 - 650
	Stearinsyre	5 - 15

10

Komponentene blir blandet og presset sammen for å danne tabletter.

Alternativt blir tabletter som hver inneholder 2,5 - 1000 mg raloxifen laget opp som følger:

15

Formulering 3: Tabletter

	Ingrediens	Mengde (mg/tablett)
	Raloxifen HCl	25 - 1000
20	Stivelse, NF	45
	Cellulose, mikrokrySTALLinsk	35
	Polyvinylpyrrolidon	
	(som 10% oppløsning i vann)	4
	Natriumkarboksymetylcellulose	4,5
25	Magnesiumstearat	0,5
	Talk	1

Raloxifen, stivelse og cellulose blir sendt gjennom en nr. 45 mesh U.S. sikt og blandet grundig. Oppløsningen av polyvinylpyrrolidon blir blandet med resulterende pulvere som deretter blir sendt gjennom en nr. 14 mesh U.S. sikt. Granulene som blir produsert på denne måten blir tørket ved 50-60°C og ført gjennom en nr. 18 mesh U.S. sikt.

- 5 Natriumkarboksymetylstivelse, magnesiumstearat og talk, som tidligere er sendt gjennom en nr. 60 U.S. sikt, blir deretter tilsatt granulene, som etter blanding blir presset sammen på en tablettmaskin for å gi tabletter.

- 10 Suspensjoner hver inneholdende 0,1 - 1000 mg medikament pr. 5 ml dose blir laget som følger:

Formulering 4: Suspensjoner

	Ingrediens	Mengde (mg/5 ml)
15	Raloxifen HCl	0,1 - 1000 mg
	Natriumkarboksymetylcellulose	50 mg
	Sirup	1,25 mg
	Benzosyreoppløsning	0,10 ml
	Aroma	q.v.
20	Farge	q.v.
	Renset vann til	5 ml

- 25 Medikamentet ble sendt gjennom en nr. 45 mesh U.S. sikt og blandet med natriumkarboksymetylcellulose og sirup for å danne en glatt pasta. Benzosyreoppløsningen, aroma og farge blir fortynnet med noe vann og tilsatt under omrøring. Tilstrekkelig vann ble deretter tilsatt for å produsere det ønskede volum.

En aerosoloppløsning ble fremstilt inneholdende følgende ingredienser:

Formulering 5: Aerosol

	Ingrediens	Mengde (vekt-%)
	Raloxifen HCl	0,25
5	Etanol	25,75
	Propellant 22 (klordifluormetan)	70,00

- 10 Raloxifen blir blandet med etanol og blandingen tilsatt en porsjon av propellant 22, avkjølt til 30°C og overført til en fylleinnretning. Den nødvendige mengden blir deretter tilført en rustfri stålbeholder og fortynnet med gjenværende drivmiddel. Ventilenhetene blir deretter tilpasset beholderen.
- 15 Suppositorer blir fremstilt som følger:

Formulering 6: Suppositorer

	Ingrediens	Mengde (mg/suppositorer)
20	Raloxifen HCl	250
	Mettet fettsyreglyserider	2000

- 25 Raloxifen blir sendt gjennom en nr. 60 mesh U.S. sikt og suspendert i mettede fettsyreglyserider som tidligere smeltet ved å anvende minimal nødvendig varme. Blandingens blir deretter tømte i en suppositorieform med nominell 2 g kapasitet og får anledning til å avkjøles.

En intravenøs formulering blir fremstilt som følger:

Formulering 7: Intravenøs oppløsning

5	Ingrediens	Mengde
	Raloxifen HCl	50 mg
	Isoton saltoppløsning	1000 ml

10

Oppløsningen av raloxifen blir deretter intravenøst administrert til en pasient i en hastighet på ca. 1 ml per minutt.

Formulering 8: Kombinasjonskapsel I

15

	Ingrediens	Mengde (mg/kapsel)
	Raloxifen HCl	50
	Premarin	1
20	Avicel pH 101	50
	Stivelse 1500	117,50
	Silisiumolje	2
	Tween 80	0,50
	Cab-O-Sil	0,25

25

Formulering 9: Kombinasjonskapsel II

	Ingrediens	Mengde
		(mg/kapsel)
5	Raloxifen HCl	50
	Noretylnodrel	5
	Avicel pH 101	82,50
	Stivelse 1500	90
	Silisiumolje	2
10	Tween 80	0,50

Formulering 10: Kombinasjonstablett

15	Ingrediens	Mengde
		(mg/kapsel)
	Raloxifen HCl	50
	Premarin	1
	Kornstivelse NF	50
20	Povidon, K29-32	6
	Avicel pH 101	41,50
	Avicel pH 102	136,50
	Crospovidon XL10	2,50
	Magnesiumstearat	0,50
25	Cab-O-Sil	0,50

Formulering 11:

5	Ingrediens	Menge
		(mg/kapsel)
	Raloxifen HCl	60-150
	Polyvinylpyrrolidon	15,75
	Polysorbat 80	5,25
	Laktose vannfri	264,62
10	Tverr-bundet	
	polyvinylpyrrolidon	31,5
	Stearinsyre	5,25
	Magnesiumstearat	2,63

15

Blandingen av raloxifen HCl, laktose og en porsjon av tverr-bundet polyvinylpyrrolidon blir granulert med en vandig oppløsning av polyvinylpyrrolidon og polysorbat 80.

Granulene blir tørket, redusert til en egnet størrelse, og blandet med stearinsyre, magnesiumstearat og gjenværende tverr-bundne polyvinylpyrrolidon. Blandingen er
 20 presset sammen til individuelle tabletter.

Formulering 12:

	Ingrediens	Mengde
		(mg/kapsel)
5	Raloxifen HCl	60-150
	Polyvinylpyrrolidon	15,75
	Polysorbat 80	5,75
	Laktose vannfri	132,06
	Dekstrose	132,06
10	Tverr-bundet	
	polyvinylpyrrolidon	31,5
	Stearinsyre	5,25
	Magnesiumstearat	2,63

15

Blandingen av raloxifen HCl, laktose vannfri, dektrose og en porsjon av tverr-bundet polyvinylpyrrolidon blir granulert med en alkoholisk oppløsning av polyvinylpyrrolidon og polysorbat 80. Granulene blir tørket, redusert til en egnet størrelse, og blandet med magnesiumstearat, stearinsyre og gjenværende tverr-bundne polyvinylpyrrolidon.

20 Blandingen er presset sammen til individuelle tabletter.

Formulering 13:

	Ingrediens	Mengde
	(mg/kapsel)	
5	Raloxifen HCl	60-150
	Hydroksylpropylcellulose	16,00
	Natriumlaurylsulfat	10,00
	Dekstrose	154,00
	Tverr-bundet	
10	natriumkarboksymetylcellulose	16,00
	Magnesiumstearat	4,00

- Blandingen av raloxifen HCl, dektrose og tverr-bundet natriumkarboksymetylcellulose
- 15 blir granulert med en vandig oppløsning av hydroksypropylcellulose og natriumlaurylsulfat. Granulene blir tørket, redusert til en egnet størrelse, og blandet med magnesiumstearat. Blandingen er presset sammen til individuelle tableter.

Formulering 14:

	Ingrediens	Mengde
		(mg/kapsel)
5	Raloxifen HCl	30,00
	Laktose vannfri	144,00
	Laktose, vannholdig, spray	
	tørket	36,00
	Polyvinylpyrrolidon	12,00
10	Polysorbat 80	2,40
	Tverr-bundet	
	polyvinylpyrrolidon	14,40
	Magnesiumstearat	1,20

15

Blandingen av raloxifen HCl, laktose vannfri, spray-tørket vannholdig laktose og en porsjon av tverr-bundet polyvinylpyrrolidon blir granulert med en vandig oppløsning av polyvinylpyrrolidon og polysorbat 80. Granulene blir tørket, redusert til en egnet størrelse, og blandet med magnesiumstearat og gjenværende tverr-bundne

20 polyvinylpyrrolidon. Blandingen er presset sammen til individuelle tabletter som gir en tablettvekt på 240 mg.

Formulering 15:

5	Ingrediens	Mengde
		(mg/kapsel)
	Raloxifen HCl	30,00
	Laktose vannfri	160,00
	Hydroksypropylcellulose	11,00
	Poloksamer	7,00
10	Tverr-bundet natrium-	
	karboksymetylcellulose	23,00
	Stearinsyre	2,00
	Magnesiumstearat	4,00

15

Blandingen av raloxifen HCl, vannfri laktose og tverr-bundet karboksymetylcellulose blir granulert med en vandig oppløsning av poloksamer og hydroksypropylcellulose. Granulene blir tørket, redusert til en egnet størrelse, og blandet med stearinsyre og magnesiumstearat. Blandingen blir deretter presset sammen til individuelle tabletter som

20

gir en tablettvekt på 240 mg.

Formulering 16:

	Ingrediens	Mengde
		(mg/kapsel)
5	Raloxifen HCl	30,00
	Laktose	89,00
	Dekstrose	89,00
	Hydroksypropyl-	
	metylcellulose	10,00
10	Natriumlaurylsulfat	5,00
	Tverrbundet natrium-	
	polyvinylpyrrolidon	12,00
	Stearinsyre	5,00

15

Blandingen av raloxifen HCl, laktose, dektrose og tverr-bundet polyvinylpyrrolidon blir granulert med en vandig oppløsning av hydroksypropylmetylcellulose og natriumlaurylsulfat. Granulene blir tørket, redusert til en egnet størrelse, og blandet med stearinsyre. Blandingen blir deretter presset sammen til individuelle tabletter som gir en

20

tablettvekt på 240 mg.

Formulering 17:

5	Ingrediens	Mengde (mg/kapsel)
	Raloxifen HCl	60,00
	Laktose vannfri	156,00
	Polyvinylpyrrolidon	7,20
	Polysorbat 80	7,20
10	Tverr-bundet	
	polyvinylpyrrolidon	7,20
	Magnesiumstearat	2,40

- 15 Blandingen av raloxifen HCl, laktose vannfri og tverr-bundet polyvinylpyrrolidon blir granulert med en vandig oppløsning av polyvinylpyrrolidon og polysorbat 80. Granulene blir tørket, redusert til en egnet størrelse, og blandet med magnesiumstearat. Blandingen blir deretter presset sammen til individuelle tabletter som gir en tablettvekt på 240 mg.

Formulering 18:

5	Ingrediens	Mengde
		(mg/kapsel)
	Raloxifen HCl	60,00
	Laktose vannfri	120,00
	Laktose, vannholdig spray	
	tørket	30,00
10	Polyvinylpyrrolidon	12,00
	Polysorbat 80	2,40
	Tverr-bundet	
	polyvinylpyrrolidon	14,40
	Magnesiumstearat	1,20
15		

Blandingen av raloxifen HCl, laktose vannfri, spray-tørket vannholdig laktose og en porsjon av tverr-bundet polyvinylpyrrolidon blir granulert med en vandig oppløsning av polyvinylpyrrolidon og polysorbat 80. Granulene blir tørket, redusert til en egnet størrelse, og blandet med magnesiumstearat og gjenværende tverr-bundne polyvinylpyrrolidon. Blandingen blir deretter presset sammen til individuelle tabletter som gir en tablettvekt på 240 mg.

Formulering 19:

5	Ingrediens	Mengde
		(mg/kapsel)
	Raloxifen HCl	60,00
	Mannitol	77,00
	Dekstrose	73,00
	Hydroksypropyl-	
10	metylcellulose	7,00
	Polysorbat 80	4,00
	Natriumstivelsesglykolat	14,00
	Stearinsyre	4,00
	Magnesiumstearat	1,00
15		

Blandingen av raloxifen HCl, mannitol, dektrose og natriumstivelsesglykolat blir granulert med en vandig oppløsning av polysorbat 80 og hydroksypropylmetylcellulose. Granulene blir tørket, redusert til en egnet størrelse, og blandet med stearinsyre og

20 magnesiumstearat. Blandingen er presset sammen til individuelle tabletter som gir en tablettvekt på 240 mg.

Formulering 20:

5	Ingrediens	Mengde
		(mg/kapsel)
	Raloxifen HCl	150,00
	Laktose vannfri	41,00
	Laktose, vannholdig spray	
	tørket	10,25
10	Polyvinylpyrrolidon	11,50
	Polysorbat 80	2,30
	Tverr-bundet	
	polyvinylpyrrolidon	13,80
	Magnesiumstearat	1,15
15		

Blandingen av raloxifen HCl, vannfri laktose, vannholdig, spray-tørket laktose og en porsjon av tverr-bundet polyvinylpyrrolidon blir granulert med en vandig oppløsning av polyvinylpyrrolidon og polysorbat 80. Granulene blir tørket, redusert til en egnet størrelse, og blandet med magnesiumstearat og gjenværende tverr-bundne polyvinylpyrrolidon. Blandingen blir deretter presset sammen til individuelle tabletter som gir en tablettvekt på 230 mg.

Formulering 21:

5	Ingrediens	Mengde
		(mg/kapsel)
	Raloxifen HCl	150,00
	Laktose, vannholdig spray	
	tørket	56,00
	Polyvinylpyrrolidon	7,00
10	Polysorbat 80	1,20
	Tverr-bundet	
	polyvinylpyrrolidon	13,80
	Magnesiumstearat	2,00

15

Blandingen av raloxifen HCl, vannholdig, spray-tørket laktose og en porsjon av tverr-bundet polyvinylpyrrolidon blir granulert med en vandig oppløsning av polyvinylpyrrolidon og polysorbat 80. Granulene blir tørket, redusert til en egnet størrelse og blandet med magnesiumstearat og gjenværende tverr-bundne polyvinylpyrrolidon.

20

Blandingen blir deretter presset sammen til individuelle tabletter som gir en tablettvekt på 230 mg.

Formulering 22:

5	Ingrediens	Mengde
		(mg/kapsel)
	Raloxifen HCl	150,00
	Laktose vannfri	52,40
	Polyvinylpyrrolidon	11,50
	Polysorbat 80	4,60
10	Polyetylglykol 8000	11,50

Blandingen av raloxifen HCl og vannfri laktose blir granulert med en vandig oppløsning polysorbat 80 og polyvinylpyrrolidon. Granulene blir tørket, redusert til en egnet størrelse og blandet med polyetylglykol 8000. Blandingen blir deretter presset sammen til individuelle tabletter som gir en tablettvekt på 230 mg.

Kapslene kan bli fremstilt ved å anvende ingrediensene og prosedyrene som er beskrevet under.

Formulering 23:

5	Ingrediens	Mengde
		(mg/kapsel)
	Raloxifen HCl	30,00
	Laktose, vannholdig spray	
	tørket	178,30
	Natriumlaurylsulfat	4,60
10	Tverrbundet	
	polyvinylpyrrolidon	9,20
	Hydroksypropyl-	6,90
	metylcellulose	
	Kolloidal silisiumdioksid	1,00
15		

Blandingen av raloxifen HCl, vannholdig spray-tørket laktose og en kryss-bundet polyvinylpyrrolidon blir granulert med en vandig oppløsning av natriumlaurylsulfat og hydroksypropylmetylcellulose. Granulene blir tørket, redusert til en egnet størrelse, og

20 blandet med kolloidal silisiumdioksid. Denne blandingen blir deretter fylt i størrelse 3 hard-skall gelatinkapsler ved å utnytte konvensjonelle innkapslingsutstyr, der hver kapsel inneholder 230 mg av den endelige blandingen.

Formulering 24:

5	Ingrediens	Mengde
		(mg/kapsel)
	Raloxifen HCl	60,00
	Laktose, vannholdig spray	
	tørket	148,30
	Natriumlaurylsulfat	4,60
10	Tverr-bundet	
	polyvinylpyrrolidon	9,20
	Hydroksypropyl-	6,90
	metylcellulose	
	Kolloidal silikondioksid	1,00
15		

Blandingen av raloxifen HCl, vannholdig spray-tørket laktose og kryss-bundet polyvinylpyrrolidon blir granulert med en vandig oppløsning av natriumlaurylsulfat og hydroksypropylmetylcellulose. Granulene blir tørket, redusert til en egnet størrelse, og

20 blandet med kolloidal silisiumdioksid. Denne blandingen blir deretter fylt i størrelse 3 hard-skall gelatinkapsler ved å utnytte konvensjonelle innkapslingsutstyr, med hver kapsel inneholdende 230 mg av den endelige blandingen.

Formulering 25:

	Ingrediens	Mengde (mg/kapsel)
5		
	Raloxifen HCl	150,00
	Laktose, vannholdig, spray	
	tørket	58,30
	Natriumlaurylsulfat	4,60
10	Tverr-bundet	
	polyvinylpyrrolidon	9,20
	Hydroksypropyl-	6,90
	metylcellulose	
	Kolloidal silikondioksid	1,00
15		

Blandingen av raloxifen HCl, vannholdig spray-tørket laktose og kryss-bundet polyvinylpyrrolidon blir granulert med en vandig oppløsning av natriumlaurylsulfat og hydroksypropylmetylcellulose. Granulene blir tørket, redusert til en egnet størrelse og

20 blandet med kolloidal silisiumdioksid. Denne blandingen blir deretter fylt i størrelse 3 hard-skall gelatinkapsler ved å utnytte konvensjonelle innkapslingsutstyr, der hver kapsel inneholdende 230 mg av den endelige blandingen.

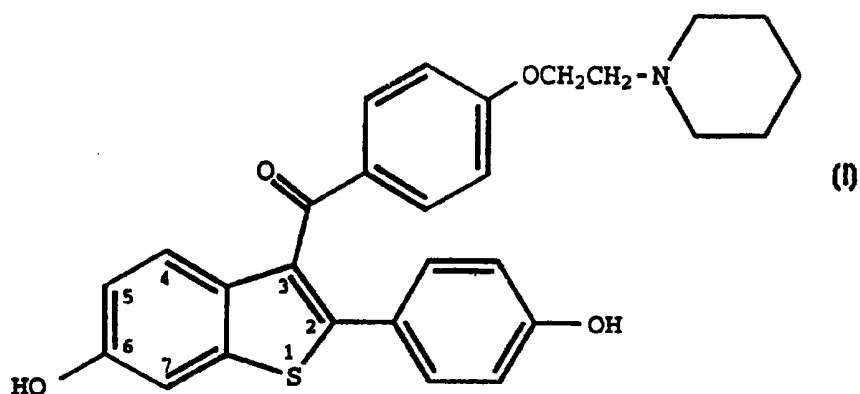
P a t e n t k r a v

1.

Partikler av en forbindelse med formel I

5

10



15

og farmasøytisk akseptable salter og solvater derav, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at partiklene har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på mindre
enn ca. 25 μm , og 90% av partiklene har en størrelse som er mindre enn ca. 50 μm .

20

2.

Partikler ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at partiklene
har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på mellom ca. 5 og ca. 20 μm .

25 3.

Partikler ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at minst 90%
av disse partiklene har en størrelse som er mindre enn ca. 35 μm .

4.

Partikler ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at forbindelsen med formel I er raloxifenhydroklorid.

5 5.

Partikler ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at forbindelsen er ikke-oppløst krystallinsk raloxifenhydroklorid.

6.

10 Farmasøytisk formulering for behandling av osteoporose, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at den omfatter partikler ifølge et hvilket som helst av
kravene 1 til 5 og en eller flere farmasøytisk akseptable bærere, fortynningsmidler eller
ekspipienter.

15 7.

Farmasøytisk sammensetning for hindring av brystkreft, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at den omfatter partikler ifølge krav 1 i kombinasjon med en
eller flere farmasøytisk akseptable bærere, fortynningsmidler eller ekspipienter.

20 8.

Anvendelse av partikler ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5 for fremstilling av et
farmasøytisk preparat for behandling av osteoporose.

9.

25 Anvendelse av partikler ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5 for fremstilling av et
farmasøytisk preparat for hindring av brystkreft.